

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação - Nível Mestrado
Área de Concentração - Clínica Odontológica
Ênfase em Periodontia

Eficácia de diferentes técnicas de selamento do alvéolo durante preservação alveolar: revisão sistemática com meta-análise em rede

João Roig Martins

Porto Alegre, julho de 2021.

JOÃO ROIG MARTINS

Eficácia de diferentes técnicas de selamento do alvéolo durante preservação alveolar: revisão sistemática com meta-análise em rede

Linha de Pesquisa: Biomateriais e técnicas terapêuticas em odontologia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, Nível Mestrado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Alex Nogueira Haas

Porto Alegre, julho de 2021.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alex Nogueira Haas, por ter me mostrado e ensinado o quanto a vida de um pesquisador pode ser desafiadora e recompensadora, ao mesmo tempo; por ter me mostrado que a tarefa de um professor é ser acolhedor e exigente, ao mesmo tempo; por ter me mostrado que bons profissionais devem trabalhar com clínica e ciência, ao mesmo tempo. Ao Prof. Alex Haas, por ser meu mentor, por ter me recebido em seu consultório, por ter me passado ensinamentos adicionais que nem faziam parte do programa de mestrado. Ao Alex, por ser meu grande amigo e parceiro. Tenho certeza que formar uma banda de rock com seu orientador certamente é uma oportunidade que poucos têm, e sou muito grato por isso.

Ao Prof. Roger Keller Celeste, que aceitou fazer parte do presente trabalho de maneira brilhante.

À minha esposa, Bibiana, por ser minha principal inspiração e motivação, por comemorar os momentos bons, por me ajudar nos momentos ruins, por estar sempre ao meu lado, por dividir a vida comigo.

À minha família, Luís Augusto, Patrícia, Luísa, por serem minha base e terem me apoiado em todos os momentos que me permitiram chegar aqui.

Aos queridos amigos Willian Konflanz, Tassiane Wagner e Ana Carolina Vallim, por terem aceito fazer parte da equipe que conduziu este estudo.

A todos “Alex Team”, por toda troca de conhecimento, amizade e companheirismo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, à Faculdade de Odontologia e ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia pelos recursos e estrutura disponibilizados.

A todos que de alguma forma estiveram comigo, presentes ou em pensamento, meu muito obrigado.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
4. ARTIGO	19
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
7. REFERÊNCIAS	70

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar se diferentes técnicas de selamento alveolar (SA) [cicatrização por primeira intenção (CPI), cicatrização aberta com barreira (CAB), e cicatrização aberta sem barreira (CASB)] para preservação alveolar (PA) usando substitutos ósseos resultam em diferentes graus de reabsorção horizontal do rebordo. Ensaio clínico randomizado de no mínimo 2 meses de acompanhamento comparando ao menos duas técnicas de SA entre elas ou com cicatrização espontânea (CE) foram incluídos. Buscas foram conduzidas no MEDLINE através do Pubmed, EMBASE, Scopus e Cochrane. Meta-análise convencional, meta-regressão e meta-análise em rede (MAR) foram realizadas tendo alterações da espessura do rebordo alveolar (através de medidas clínicas e tomográficas) como desfecho primário. Vinte e cinco estudos foram incluídos, com o total de 61 braços de estudo. O modelo final de meta-regressão multivariada incluiu técnica de SA, ano de publicação, retalho para exodontia e tipo de medida. CPI e CAB resultaram significativamente em menor reabsorção óssea horizontal do que cicatrização espontânea, tendo como resultado final rebordos alveolares 1.55mm e 1.20mm mais espessos, respectivamente. CASB não diferiu de cicatrização espontânea. O tamanho do efeito estimado comparando CASB e CPI foi de 0.35mm a favor de CPI. O tratamento com a probabilidade de ser o melhor foi CPI (81.2%), seguido por CAB (15.6%) e CASB (3.2%). Pode-se concluir que CPI foi a melhor opção para reduzir reabsorção óssea horizontal após a exodontia, entretanto, PA com CAB também pode ser considerada uma alternativa eficaz.

Palavras-chave: preservação alveolar, enxerto ósseo, implante dentário, meta-análise

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate if different socket sealing (SS) approaches [primary closure (PC), open healing with barrier (OHB), and open healing without barrier (OHNB)] during alveolar ridge preservation (ARP) using bone grafts result in different horizontal ridge width resorption. Randomized trials of at least 3 months comparing at least two of the SS approaches between them or between spontaneous healing (SH) were eligible. Searches were conducted in MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Scopus and Cochrane. Conventional meta-analysis, meta-regression and network meta-analysis (NMA) were conducted having clinical and tomographic ridge width changes (RWD) as the outcome. Twenty-five studies were included, accounting for 61 study arms. The final multivariate meta-regression model included SS technique, publication year, flap for tooth extraction and type of measurement. PC and OHB lead to significantly lower ridge resorption than spontaneous healing, resulting in alveolar ridges 1.55mm and 1.20mm wider. OHNB did not differ from spontaneous healing. The estimated effect size comparing OHB and PC was 0.35mm in favor of PC. The treatment with the greatest probability of being the best was PC (81.2%), followed by OHB (15.6%) and OHNB (3.2%). It can be concluded that PC was the best option for reducing bone loss after tooth extraction, but ARP with OHB may be also considered as an efficacious alternative.

Keywords: ridge preservation, bone graft, dental implant, meta-analysis

1. INTRODUÇÃO

Uma das consequências da extração dentária é a redução dimensional do rebordo alveolar por conta da reabsorção óssea que invariavelmente ocorre, o que pode futuramente comprometer a instalação de implantes em uma posição tridimensional adequada (Natto et al., 2017). Estudos mostram que há alteração dimensional horizontal e vertical, ao nível de tecidos duros e moles, e que a maior parte dessa redução acontece, de forma geral, nos primeiros 12 meses, podendo chegar a 22% e 63% de redução óssea vertical e horizontal, respectivamente (Esposito, Grusovin, Kwan, Worthington, & Coulthard, 2009; Schropp, 2004; Ten Heggeler, Slot, & Van Der Weijden, 2011). Ainda, essa reabsorção tende a ser mais evidente no aspecto vestibular do que lingual/palatino (Araújo & Lindhe, 2005).

Preservação alveolar (PA) é uma alternativa de manejo do alvéolo pós-extração para manter o máximo possível as dimensões originais do rebordo após a cicatrização, com o objetivo de possibilitar a instalação de um implante dentário em uma posição tridimensional ideal (Horváth, Mardas, Mezzomo, Needleman, & Donos, 2013). Baseado no conceito de regeneração óssea guiada, a PA tradicionalmente envolve o uso de um substituto ósseo coberto por uma barreira/membrana, com avanço de retalho para fechamento por primeira intenção (Wang & Boyapati, 2006). Diversos biomateriais e combinações de técnicas vem sendo propostas ao longo dos anos como forma de tentar encontrar a melhor abordagem para minimizar a reabsorção pós-exodontia, porém, estudos mostram que a diferença entre os diferentes tipos de substituto ósseo são pequenas e que todas as técnicas testadas foram eficazes em reduzir a reabsorção pós-exodontia (Avila-Ortiz, Elangovan, Kramer, Blanchette, & Dawson, 2014; Bassir, Alhareky, Wangsrimongkol, Jia, & Karimbux, 2018; Iocca, Farcomeni, Pardiñas Lopez, & Talib, 2017; Majzoub, Ravida, Starch-Jensen, Tattan, & Suárez-López del Amo, 2019; Stumbras, Kuliesius, Januzis, & Juodzbaly, 2019).

Embora os diversos tipos de enxerto disponíveis sejam fonte constante de pesquisa, a maneira como a entrada do alvéolo é manejada após a colocação do substituto ósseo é algo pouco abordado na literatura.

2. OBJETIVO

O objetivo desta dissertação de mestrado foi apreciar a literatura sobre vários aspectos relacionados à preservação alveolar como procedimento para reduzir a perda óssea após extração dentária e conduzir uma revisão sistemática para comparar a eficácia de diferentes técnicas de selamento do alvéolo.

Um artigo científico formatado para ser submetido ao *Journal of Clinical Periodontology* compõe o corpo do trabalho gerando os principais achados da literatura. Considerações finais redigidas em português fazem o fechamento do tema da dissertação.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 REMODELAÇÃO ÓSSEA PÓS-EXODONTIA

O tratamento com implantes dentários, com o objetivo de substituir dentes que foram perdidos, tornou-se uma modalidade extremamente previsível dentro do contexto da reabilitação oral. Com o aumento do interesse e demanda desse tratamento, o resultado almejado não é mais apenas a osseointegração do implante, mas sim uma estabilidade funcional e estética no longo prazo (Patel, Mardas, & Donos, 2013). Para que esse resultado seja obtido, implantes devem ser instalados baseados no planejamento protético, ou seja, no posicionamento tridimensional ideal, que permitirá que o implante esteja circundado de tecidos moles e duros em quantidade adequada, permitindo que a prótese tenha um perfil de emergência satisfatório e natural (Chen & Buser, 2009; Mardas, Trullenque-Eriksson, MacBeth, Petrie, & Donos, 2015). Entretanto, diversos estudos mostram que a extração dentária, um procedimento realizado de maneira rotineira, invariavelmente levará a alterações teciduais dimensionais importantes do processo alveolar, resultando em perda de volume e alteração da forma do rebordo alveolar, o que pode comprometer a possibilidade de instalar o implante em uma posição tridimensional ideal (Hämmerle, Araújo, & Simion, 2012).

O processo alveolar faz parte do periodonto de inserção e é uma estrutura dente-dependente, que se desenvolve à medida em que o órgão dental erupciona, e uma vez que o dente é perdido, entra em colapso (Al Yafi, Alchawaf, & Nelson, 2019). Uma revisão sistemática recente reportou uma redução dimensional média de 3.8mm em espessura e 1.24mm em altura do rebordo alveolar, dentro dos primeiros seis meses após a extração, sendo que dois terços dessa reabsorção acontecem nos primeiros três meses (Schropp, 2004; Tan, Wong, Wong, & Lang, 2012). Sabe-se que essas alterações dimensionais acontecem mais às custas da parede óssea vestibular do que lingual/palatina. Estudos mostraram taxas de perda óssea horizontal vestibular de até 56% e lingual/palatina de até 30% (Araújo & Lindhe, 2005; Botticelli, Berglundh, & Lindhe, 2004; Pietrokovski & Massler, 1967), sendo que diversos fatores parecem impactar o grau de reabsorção óssea esperada pós-extração (Cardaropoli, Tamagnone, Roffredo, & Gaveglione, 2014; Horváth et al., 2013).

3.2 FATORES ANATÔMICOS QUE INFLUENCIAM A REABSORÇÃO ÓSSEA PÓS EXODONTIA.

3.2.1 TECIDO ÓSSEO INTERPROXIMAL

Após a exodontia, as maiores alterações dimensionais acontecem geralmente na porção central do tecido ósseo vestibular, visto que as regiões interproximais são preservadas pela presença do ligamento periodontal saudável dos dentes adjacentes (Chappuis, Araújo, & Buser, 2017).

3.2.2 PAREDES ÓSSEAS DO ALVÉOLO

O número de paredes ósseas do alvéolo está relacionado com o grau de reabsorção pós-extração. Ou seja, em sítios onde houver perda de paredes ósseas, pode se esperar maior redução óssea (Iasella et al., 2003). Da mesma forma, a integridade das paredes ósseas remanescentes também parece exercer um papel importante no reparo alveolar, visto que estudos mostram que alvéolos sem deiscências ou fenestrações ósseas são associados à resultados clínicos melhores (Horváth et al., 2013; Tomlin, Nelson, & Rossmann, 2014).

3.2.3 ESPESSURA DA PAREDE ÓSSEA VESTIBULAR

De acordo com Araújo e Lindhe (2005), uma grande proporção da parede óssea vestibular é constituída de *bundle bone*. O *bundle bone* é um tecido dente-dependente que é rapidamente reabsorvido após a exodontia. Dessa forma, uma porção significativa da parede óssea vestibular é perdida. Isso não ocorre de forma tão acentuada nas paredes linguais/palatinas, visto que uma porção menor desta parede é constituída de *bundle bone* (Araújo & Lindhe, 2005). Alguns autores afirmam que paredes ósseas vestibulares com menos de 2mm de espessura são compostas quase que exclusivamente de *bundle bone*, e, portanto, tendem a uma taxa de reabsorção maior e mais rápida após a extração dentária (Araújo & Lindhe, 2005; Spray, Black, Morris, & Ochi, 2000; Vignoletti et al., 2012).

3.2.4 FENÓTIPO GENGIVAL

Fenótipo gengival espesso é associado com uma melhor cicatrização, menor recessão gengival e menor reabsorção óssea (Hwang & Wang, 2006; Vervaeke, Dierens, Besseler, & De Bruyn, 2014). Isso pode ser explicado pela maior vascularização, presença de matriz extracelular e colágeno nesse tipo de tecido. Ainda, estudos afirmam que a conversão de fenótipo gengival de fino para espesso através de técnicas cirúrgicas é capaz de reduzir perdas ósseas futuras (Thoma et al., 2018).

3.2.5 LOCALIZAÇÃO NA CAVIDADE ORAL

As diferentes regiões da cavidade oral possuem características anatômicas distintas, e, portanto, padrões de reabsorção diferentes. Na região anterior de maxila, aproximadamente 90% dos pacientes possuem uma parede óssea vestibular com espessura de 1mm ou menos, e isso é apontado como um dos principais fatores pelo qual acontece uma reabsorção óssea horizontal acentuada nessa região (Sanz et al., 2010). A região posterior de maxila está sujeita

à pneumatização do seio maxilar após a perda do dente, e frequentemente há perda óssea vertical (Tan et al., 2012).

3.2.6 DOENÇAS E TRAUMAS DENTÁRIOS ASSOCIADOS

Dentes afetados por doença periodontal, patologias periapicais, traumas mecânicos muitas vezes acarretam em perda óssea mesmo antes da remoção do dente, que ao somar-se à remodelação pós-exodontia, muitas vezes resulta em tecido ósseo drasticamente reduzido (Cardaropoli et al., 2014; Schropp, 2004).

Essa discussão torna-se importante pois, para a instalação de implantes dentários com o objetivo de substituir dentes perdidos, é imperativo que haja tecido ósseo em qualidade e volume suficientes (Mardas, Chadha, & Donos, 2010).

3.3 PRESERVAÇÃO ALVEOLAR

Preservação alveolar (PA) é um procedimento que visa minimizar a reabsorção e remodelação óssea que ocorre após a extração de um elemento dentário, com o objetivo de manter volume ósseo para a instalação tardia de implantes dentários em posição favorável para uma restauração protética satisfatória, geralmente de 4 a 6 meses após o procedimento (Kalsi, Kalsi, & Bassi, 2019). Uma revisão sistemática recente elencou como razões para realizar PA: 1) manutenção do arcabouço de tecidos moles e tecido ósseo; 2) manutenção volumétrica de um rebordo estável, otimizando resultados funcionais e estéticos; 3) simplificação dos procedimentos que são feitos após a PA, visto que haverá maior quantidade de tecido mole e tecido ósseo no momento da implantação (Vignoletti et al., 2012). Entretanto, é importante entender que a PA limita a reabsorção óssea, mas não a impede completamente (Bassir et al., 2018). Além disso, a qualidade do novo tecido ósseo formado não necessariamente será melhorada, o que também pode ser determinante para o sucesso do tratamento com implantes dentários (Horváth et al., 2013).

A técnica de PA vem sendo relatada como uma excelente alternativa para reduzir a necessidade de enxertos ósseos no momento da instalação de implantes em comparação com alvéolos cicatrizados naturalmente (Mardas et al., 2015). A região posterior de maxila, por exemplo, é vulnerável à pneumatização do seio maxilar após a perda do dente, o que pode levar à uma redução óssea vertical importante, muitas vezes fazendo com que a instalação de implantes só seja possível após ou junto com de cirurgias de levantamento de seio maxilar com enxerto associado (Cha et al., 2019; Tan et al., 2012). A literatura sugere que PA pode prevenir a pneumatização do seio maxilar e reduzir a necessidade de enxertos de seio maxilar na região posterior de maxila (Levi, Halperin-Sternfeld, Horwitz, Zigdon-Giladi, & Machtei, 2017; Rasperini, Canullo, Dellavia, Pellegrini, & Simion, 2010).

Em um estudo clínico, a realização de PA no momento da exodontia foi capaz de reduzir a necessidade de enxerto de seio maxilar em cerca de 40% dos pacientes no momento da instalação do implante (sendo que em 87.5% desses, a abordagem crestal com osteótomos foi suficiente), enquanto 100% dos pacientes que não receberam PA necessitaram de enxerto de seio maxilar (Cha et al., 2019).

O procedimento de PA geralmente envolve o uso de substitutos ósseos, membranas/barreiras e/ou eventualmente outros componentes biologicamente ativos, visando reduzir a perda óssea vertical e horizontal pós-extração (Horváth et al., 2013). As maneiras de utilizar esses biomateriais em uma PA incluem o uso de apenas substitutos ósseos, apenas membranas/barreiras, ou a combinação de ambos (substituto ósseo + membrana/barreira). Em qualquer um desses métodos, enxertos de tecido mole podem ser adicionados, e o procedimento pode ser realizado com ou sem fechamento primário da ferida para obter cicatrização por primeira intenção (Kalsi et al., 2019).

O princípio biológico por trás da PA é o da regeneração óssea guiada (ROG), que envolve a colocação de um substituto ósseo dentro do alvéolo dentário e a sua proteção através de uma barreira/membrana protetoras, não permitindo a migração de tecido gengival epitelial e conjuntivo para dentro do defeito, com o objetivo de permitir a atuação de células específicas e desejadas dentro do defeito ósseo (Lim, Jung, You, & Lee, 2017; Wang & Boyapati, 2006).

3.4 SUBSTITUTOS ÓSSEOS

Os substitutos ósseos podem ser divididos de acordo com sua atuação em relação às células ósseas do leito receptor. Materiais osteogênicos são os que trazem células ósseas viáveis para o leito receptor. Materiais osteoindutores estimulam recrutamento, proliferação e diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos, enquanto os materiais osteocondutores servem como arcabouço para infiltração de células osteoprogenitoras. A grande maioria dos materiais atua exclusivamente como osteocondutores (Kalsi et al., 2019). Os substitutos ósseos podem ser classificados em enxertos autógenos, alógenos, xenógenos e aloplásticos.

3.4.1 AUTÓGENOS

São originados do próprio paciente. Mais comumente retirado do ramo mandibular (intra-oral) ou da crista ilíaca (extra oral). São os únicos com propriedade osteogênica, porém como envolvem uma segunda área cirúrgica, aumentam consideravelmente a morbidade, tempo cirúrgico e riscos, além de ter quantidade limitada de enxerto disponível (Diem, Bowers, & Moffit, 1972).

3.4.2 HOMÓGENOS

São os enxertos originados de indivíduos diferentes de mesma espécie. Existem dois tipos que são rotineiramente descritos na literatura: *Freeze-dried bone allograft* (FDBA) e *demineralised freeze-dried bone allograft* (DFDBA). O FDBA atua como osteocondutor e é reabsorvido mais lentamente que o DFDBA. O DFDBA atua também como osteoindutor. São armazenados em bancos de ossos e existe o risco de contaminação cruzada (Malinin, Temple, & Garg, 2014).

3.4.3 SINTÉTICOS

Materiais originados sinteticamente. Apresentam uma variação muito grande do ponto de vista de formulação, e isso leva a diferentes graus de solubilidade e absorção pelo organismo. Alguns exemplos incluem hidroxapatita, fosfato tricálcico, sulfato de cálcio, biovidro, ácido polilático, ácido poliglicólico, esponjas de colágeno. Esses materiais são inertes e atuam por osteocondução (Kalsi et al., 2019; Khan et al., 2005).

3.4.4 XENÓGENOS

São originados de indivíduos de espécies diferentes e muito relatados na literatura. Podem ser de origem bovina, suína, equina, vegetal. O processamento biológico desse tipo de material tem como objetivo remover os componentes orgânicos do mesmo, deixando um arcabouço mineral inorgânico para a infiltração de células progenitoras (osteocondução) (Khan et al., 2005).

3.5 ALTERNATIVAS PARA PROTEGER O SUBSTITUTO ÓSSEO

Pelos princípios da ROG, em qualquer procedimento onde o objetivo é neoformação óssea com uso de substitutos ósseos, há um consenso na literatura de que é necessário cobrir e proteger o enxerto ósseo para evitar que haja uma invasão de células epiteliais para o defeito ósseo, e para manter o espaço do defeito durante a cicatrização e regeneração óssea (Nguyen et al., 2013). As propriedades ideais para esse material são (1) biocompatibilidade; (2) rigidez adequada para manter o espaço do defeito; (3) prevenir a invasão de células epiteliais; (4) tempo de reabsorção adequado após a adequada regeneração óssea (S.-W. Lee & Kim, 2014).

3.5.1 MEMBRANAS REABSORVÍVEIS

As membranas reabsorvíveis incluem as de sulfato de cálcio, membranas sintéticas poliméricas e as de colágeno, que certamente são as mais utilizadas e relatadas na literatura, por conta da alta biocompatibilidade (Kalsi et al., 2019). Matrizes dérmicas acelulares são mais

utilizadas no ramo da cirurgia plástica periodontal, mas vêm sendo testadas para o procedimento de PA com resultados promissores (Luczyszyn et al., 2005). As membranas reabsorvíveis têm como principal vantagem o fato de não necessitar uma segunda intervenção cirúrgica para sua remoção, além de serem menos propensas à infecção pós-operatória (Chiapasco & Zaniboni, 2009).

3.5.2 MEMBRANAS NÃO REABSORVÍVEIS

Incluem as membranas de politetrafluoretileno, também nas versões expandida (e-PTFE) e densa (d-PTFE). Em casos de ROG, onde a membrana geralmente fica coberta pelo retalho, uma das complicações mais comuns é a exposição precoce da membrana, o que pode prejudicar a cicatrização e regeneração (Buser, Bragger, Lang, & Nyman, 1990). Entretanto, para PA, esse tipo de membrana pode ficar intencionalmente exposta ao meio bucal por até 4 semanas, sem prejuízo ao processo cicatricial, o que significa que ela pode ser colocada sem necessidade de incisões verticais. Além disso, sua retirada é simples e rápida, eliminando a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica apenas para sua remoção (Hoffmann et al., 2008).

3.5.3 ENXERTOS DE TECIDO MOLE

O fechamento do alvéolo e proteção do substituto ósseo com enxertos de tecido conjuntivo sub-epitelial e gengival livre também já foram propostos por alguns autores. Essa modalidade tem como principal desvantagem a necessidade de um segundo sítio cirúrgico, aumentando a morbidade e complexidade do tratamento. Entre as vantagens, destaca-se uma aparente maior capacidade de promover manutenção ou ganho de tecido queratinizado em comparação com outras alternativas (Thoma, Benić, Zwahlen, Hämmerle, & Jung, 2009), entretanto, um ensaio clínico randomizado não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o uso de enxerto de tecido mole ou matriz de colágeno em termos dimensionais (Meloni et al., 2015).

3.5.4 ESPONJAS DE COLÁGENO

Esponjas de colágeno são materiais de baixíssimo custo que oferecem proteção à ferida cirúrgica, estabilização do coágulo sanguíneo e facilitam a formação do tecido de granulação. Em geral, são completamente reabsorvidos de 2 a 12 semanas (Kalsi et al., 2019). Estudos clínicos mostram que a utilização de esponjas de colágeno como barreiras, protegendo o substituto ósseo, podem ser uma alternativa eficaz e de baixo custo para realização de PA (Kim,

Yun, Lee, Ahn, & Kim, 2011; Natto et al., 2017; Spinato, Galindo-Moreno, Zaffe, Bernardello, & Soardi, 2014).

3.5.5 MATRIZES DE COLÁGENO

Mais recentemente, matrizes de colágeno de origem xenógena foram introduzidas no mercado como mais uma alternativa de biomaterial. Consistem principalmente de colágeno tipo I e III e foram desenvolvidas para regeneração de tecido mole no ramo da cirurgia plástica periodontal (Ghanaati et al., 2011) Entretanto, estudos clínicos vêm testando esse material como barreira protetora de substitutos ósseos na técnica de PA com resultados interessantes (Jung et al., 2013a; Natto et al., 2017; Parashis, Kalaitzakis, Tatakis, & Tosios, 2014; Schneider et al., 2014).

3.5.6 FECHAMENTO POR PRIMEIRA INTENÇÃO

A técnica de PA pode ser considerada uma adaptação dos princípios de ROG para o alvéolo pós-extração, e portanto, o fechamento primário das bordas da ferida, permitindo uma cicatrização por primeira intenção, seria um dos pré-requisitos para tal (Donos et al., 2005; Wang & Boyapati, 2006), . Entretanto, a necessidade de fechar a ferida por primeira intenção após a realização da PA é discutível na literatura, com estudos mostrando resultados melhores ao fazê-la e outros ao permitir a cicatrização por segunda intenção (Avila-Ortiz, Rodriguez, et al., 2014; Horváth et al., 2013). Ao se fazer o fechamento por primeira intenção através de incisões relaxantes e/ou avanço de retalho, protege-se além do substituto ósseo, a membrana/barreira utilizada, porém, isso acarreta em um deslocamento da junção mucogengival (Kalsi et al., 2019). Contudo, estudos anteriores mostraram que o conceito de fechamento por primeira intenção não é necessário na realização de PA, visto que resultados favoráveis com a formação de tecido ósseo vital foram reportados em PA sem fechamento por primeira intenção (Choi et al., 2017). Isso pode ser creditado ao atual cenário dos biomateriais, especialmente das membranas reabsorvíveis, que são mais biocompatíveis aos tecidos, induzindo uma menor resposta inflamatória, permitindo uma rápida vascularização e integração dos tecidos, em caso de exposição, seja acidental ou intencional. Essa abordagem pode ser muito benéfica tanto ao paciente quanto ao clínico, visto que a técnica se torna menos complexa e invasiva (Lim, Shin, Cho, Koo, & Park, 2019).

3.6 REALIZAR PRESERVAÇÃO ALVEOLAR OU NÃO?

Os benefícios de se realizar PA após uma exodontia comparados à cicatrização espontânea já foram comprovados por inúmeros estudos. Avila-Ortiz e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado comparando cicatrização espontânea e PA utilizando enxerto alógeno e membrana não reabsorvível de dPTFE. Eles reportaram médias de redução horizontal medidas em tomografias, de -1.68 mm (95% CI, -2.10 to -1.26 ; $P < 0.0001$) para o grupo que teve cicatrização espontânea e -1.07 mm (95% CI, -1.49 to -0.64 ; $P < 0.0001$) para o grupo que recebeu PA, em 14 semanas. Esse mesmo estudo também investigou alterações volumétricas ósseas, que foram de $-15.83\% \pm 4.48\%$ para o grupo que teve cicatrização espontânea e $-8.36\% \pm 3.81\%$ para o grupo que recebeu PA, em 14 semanas. (Avila-Ortiz et al., 2020). Outro ensaio clínico randomizado fez a comparação entre cicatrização espontânea e PA utilizando o mineral de osso bovino desproteínizado com 10% de colágeno (DBBM-C) coberto por uma membrana de colágeno e encontrou médias de redução horizontal de $-4.44\text{mm} \pm 3.71$ para cicatrização espontânea e $-1.02\text{mm} \pm 0.88$ para esta técnica de PA (Lim et al., 2019).

Revisões sistemáticas recentes também parecem concordar de que realizar PA gera resultados mais favoráveis do que cicatrização espontânea do alvéolo (Avila-Ortiz, Elangovan, et al., 2014; Iocca et al., 2017).

3.7 COMBINAÇÃO DE TÉCNICAS E MATERIAIS

Diversas modalidades de PA foram propostas ao longo dos últimos anos como alternativas para o manejo de alvéolos frescos pós-exodontia visando a manutenção das dimensões do rebordo para futura reabilitação (Faria-Almeida, Astramskaite-Januseviciene, Puisys, & Correia, 2019). Revisões sistemáticas recentes não foram capazes de demonstrar superioridade de materiais ou combinação de materiais em relação aos demais (Avila-Ortiz, Elangovan, et al., 2014; Iocca et al., 2017; Vignoletti et al., 2012).

Utilizando substitutos ósseos, é possível classificar a PA em basicamente três modalidades, dependendo da abordagem feita ao nível de tecido ósseo e ao nível de tecido gengival.

3.7.1 PRESERVAÇÃO ALVEOLAR COM CICATRIZAÇÃO POR PRIMEIRA INTENÇÃO (CPI)

Técnica baseada no conceito ROG (Wang & Boyapati, 2006) onde além do tratamento ao nível ósseo (através da utilização de substitutos ósseos com ou sem barreira), também é feito o tratamento ao nível de tecido gengival através do fechamento por primeira intenção da ferida com o objetivo de fazer um selamento do alvéolo, mantendo o substituto ósseo e barreira

(quando utilizada) submersos, e promovendo uma cicatrização por primeira intenção (Donos et al., 2005). A maneira mais comum de obter o fechamento por primeira intenção é através da elevação e avanço de retalho sobre a ferida cirúrgica (Engler-Hamm, Cheung, Yen, Stark, & Griffin, 2011). Entretanto, a movimentação de retalho pode resultar em recessão gengival nos dentes adjacentes, perda de tecido queratinizado e perda óssea acentuada (Barone et al., 2014). Dessa forma, outras técnicas de selamento do alvéolo foram propostas como alternativas ao avanço de retalho, como o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial, enxerto gengival livre e mais recentemente, biomateriais substitutos de tecido mole como matrizes de colágeno (Jung et al., 2013a; Meloni et al., 2015; Ten Heggeler et al., 2011).

3.7.2 PRESERVAÇÃO ALVEOLAR COM TÉCNICA DE CICATRIZAÇÃO ABERTA COM BARREIRA (CAB)

Nessa modalidade, a utilização de biomateriais se dá apenas ao nível de tecido ósseo, com a utilização de substituto ósseo (independente do tipo), coberto e protegido por uma barreira, que pode ser reabsorvível ou não-reabsorvível, sem nenhum tratamento ao nível de tecido mole, ou seja, a barreira fica exposta à cavidade oral. A função da barreira é a de excluir células indesejadas e proteger o biomaterial subjacente (Choi et al., 2017; Lim et al., 2019).

Alguns estudos sugeriram que a exposição da barreira poderia resultar em infecção e neoformação óssea deficiente (Verardi & Simion, 2007), entretanto, estudos mais recentes mostram que a exposição intencional de membranas/barreiras parece não afetar negativamente a neoformação óssea quando usadas em alvéolos frescos (Barone et al., 2014; Sun, Lim, & Lee, 2019). Uma das vantagens da técnica é a natureza minimamente traumática, não sendo necessário avanço de retalho, remoção de enxerto de tecido mole ou uso de biomateriais adicionais ao nível do tecido mole (J. Lee, Lee, Koo, Seol, & Lee, 2018).

1.7.3 PRESERVAÇÃO ALVEOLAR COM TÉCNICA DE CICATRIZAÇÃO ABERTA SEM BARREIRA

Assim como na modalidade anterior, essa técnica preconiza apenas o tratamento ao nível de tecido ósseo, utilizando substitutos ósseos, porém, sem a utilização de membranas/barreiras sobre o enxerto, ficando este exposto à cavidade bucal (Brkovic et al., 2012; Jung et al., 2013a; Lim et al., 2019).

3.8 META-ANÁLISE EM REDE

Meta-análise em rede (MAR) é uma técnica analítica aplicada para comparar vários tratamentos simultaneamente em uma única análise, combinando evidências diretas e indiretas dentro de uma rede de ensaios clínicos randomizados (Rouse, Chaimani, & Li, 2017). A MAR não apresenta uma das limitações das meta-análises convencionais que seria justamente a comparação de apenas duas opções terapêuticas por vez.

Enquanto meta-análise tradicional visa combinar evidência de estudos que comparam diretamente duas opções de tratamento (evidência direta), a meta-análise em rede estima métricas para todas as comparações possíveis simultaneamente, mesmo aquelas que não foram comparadas diretamente nos estudos incluídos (evidência indireta). Uma descrição clássica para exemplificar o papel da MAR compreende um exemplo fictício de comparações de três tratamentos (A, B e C). Nesta situação, em um ensaio clínico randomizado comparando o tratamento A com B, a evidência direta é a estimativa do efeito relativo entre A e B. Evidência indireta se refere à evidência obtida através de um ou mais comparadores comuns. Por exemplo, se não existem ensaios clínicos randomizados comparando A e B diretamente, os tratamentos A e B podem ser comparados indiretamente se ambos tiverem sido comparados com a intervenção C em outros estudos (Shim, Kim, Lee, & Rücker, 2019; Watt et al., 2019). Outra vantagem dessa abordagem estatística é a possibilidade de, baseado nos estudos incluídos e dados coletados, estabelecer um ranking entre os tratamentos envolvidos, estimando a probabilidade que cada tratamento tem de ser o melhor dos incluídos (Salanti, Giovane, Chaimani, Caldwell, & Higgins, 2014).

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Comparative efficacy of different socket sealing approaches for alveolar ridge preservation: systematic review with meta-regression and network meta-analysis

João Roig Martins¹, Tassiane Panta Wagner¹, Ana Carolina Vallim Fagundes¹, Willian Konflanz¹, Falk Schwendicke³, Roger Keller Celeste¹, Alex Nogueira Haas¹

Periodontology, Faculty of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

² Preventive and Social Dentistry, Faculty of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³ Charité Centre for Dental Medicine, Department of Operative and Preventive Dentistry, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Corresponding author:

Alex Nogueira Haas

Ramiro Barcelos, 2492. Porto Alegre, Brazil, 90035-003 Phone/fax: +55 51 33085958

alexnhaas@gmail.com

Running title:

Key words: alveolar ridge preservation, bone graft, socket seal, open-healing

Conflict of Interest and Source of Funding: The authors declare no conflict of interest associated with the present study. This study was conducted with no specific funding.

Abstract

Aim: To evaluate if different socket sealing (SS) approaches [primary closure (PC), open healing with barrier (OHB), and open healing without barrier (OHNB)] during alveolar ridge preservation (ARP) using bone grafts result in different horizontal ridge width resorption.

Methods: Randomized trials of at least two months comparing at least two of the SS approaches between them or between spontaneous healing (SH) were eligible. Searches were conducted in MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Scopus and Cochrane. Conventional meta-analysis, meta-regression and network meta-analysis (NMA) were conducted having clinical and tomographic ridge width changes (RWD) as the outcome.

Results: 25 studies were included, accounting for 61 study arms. The final multivariate meta-regression model included SS technique, publication year, flap for tooth extraction and type of measurement. PC and OHB lead to significantly lower ridge resorption than spontaneous healing, resulting in alveolar ridges 1.55mm and 1.20mm wider. OHNB did not differ from spontaneous healing. The estimated effect size comparing OHB and PC was 0.35mm in favor of PC. The treatment with the largest probability of being the best was PC (81.2%), followed by OHB (15.6%) and OHNB (3.2%).

Conclusions: PC was the best option for reducing bone remodeling after tooth extraction, but ARP with OHB may also be considered an efficacious alternative.

Clinical relevance

Scientific rationale for study: Alveolar ridge preservation (ARP) is efficacious in reducing bone resorption after tooth extraction. Nevertheless, the comparative efficacy of different socket sealing approaches remains unclear.

Principal findings: Primary closure (PC) resulted in the highest probability of being the best treatment compared to open healing with (OHB) and without (OHNB) a barrier membrane. PC and OHB lead to 1.55mm and 1.20mm lower ridge resorption than spontaneous healing, respectively.

Practical implications: ARP using bone substitutes followed by PC or OHB may be considered as efficacious alternatives considering the small magnitude of differences between them.

Introduction

Alveolar ridge preservation (ARP) comprises a broad range of techniques which primary aim is to reduce bone remodeling that occurs after tooth extraction. ARP provides appropriate conditions for implant placement and rehabilitation success (Fotek *et al.*, 2009; Iocca *et al.*, 2017). Although none of the tested techniques have been able to completely avoid horizontal and vertical bone loss mainly in the buccal wall, various meta-analysis (Avila-Ortiz *et al.*, 2014a; Willenbacher *et al.*, 2016; Iocca *et al.*, 2017; Troiano *et al.*, 2017; Bassir *et al.*, 2018) have demonstrated that any ARP technique is efficacious in reducing alveolar bone resorption in a clinically relevant magnitude compared to spontaneous healing.

The most common and evaluated ARP technique consists of inserting a grafting material into the socket after tooth extraction, including allograft, xenograft or alloplastic bone substitutes. These biomaterials have been compared in terms of efficacy; however, no statistically nor clinically relevant differences have been observed between various bone grafts or bone substitutes (Atieh *et al.*, 2015; Papageorgiou *et al.*, 2016; Canellas *et al.*, 2019).

Traditionally, a membrane is used to protect bone grafts based on the biological concepts of guided bone regeneration (Wang and Boyapati, 2006), also including flap advancement and, consequently, primary closure. However, over the years, the need for primary closure has been questioned considering the evolution of biomaterials by developing barriers and bone substitutes that may be exposed to the oral cavity without major risks of infection. With that, clinicians have been faced with different alternatives in terms of socket sealing approaches, which comprise:

- Primary closure (PC), consisting mainly of flap advancement, but also with the use of a free gingival graft or a soft tissue substitute (collagen matrices) sutured in the socket margins;
- Open healing (OH), consisting of approaches that are conducted with intentional exposure of membranes or bone substitutes; therefore, OH may be conducted with barriers (OHB) or with no barriers (OHNB).

Noteworthy, the comparative efficacy of these different sealing approaches is still to be determined. For instance, previous meta-analyses failed to address these comparisons (Vignoletti *et al.*, 2012; Avila-Ortiz *et al.*, 2014b; Iocca *et al.*, 2017; MacBeth *et al.*, 2017; Bassir *et al.*, 2018) or were unable to conduct quantitative analyzes due to the scarcity of studies or lack of data from randomized trials (Tan *et al.*, 2012; Jambhekar *et al.*, 2015; Faria-Almeida *et al.*, 2019). Thus, clinical decision-making regarding the best combination of ARP and socket sealing techniques remains unclear.

This systematic review aimed to evaluate if different socket sealing approaches (PC, OHB, OHNB) during ARP using bone grafts in subjects requiring single tooth extraction result in different horizontal ridge width resorption. The following key-question was addressed: “In human subjects requiring single tooth extraction, is there a difference in the reduction of horizontal resorption after at least 3 months of socket sealing approaches during ARP using bone grafts?”

This focused question was developed according to the problem, intervention, comparison, outcome and time (PICOT) approach:

Population (P): Adult human subjects in need of single tooth extraction.

Intervention (I): ARP using bone grafts applying three possible socket sealing approaches: (1) PC: primary closure (collagen matrixes, soft tissue graft, advanced flap), (2) OHB: open healing with barriers (resorbable and non-resorbable membranes), and (3) OHNB: open healing no barrier (no sealing leaving the graft exposed to the oral environment with secondary intention healing).

Comparison (C): All possible comparisons among the abovementioned sealing approaches and/or between them and spontaneous healing.

Outcomes (O): Ridge changes measured in millimeters by clinical or tomographic measurements.

Time (T): minimum of 3 months after ARP.

Material and methods

Eligibility Criteria

- Randomized controlled trials (RCTs) with systemically healthy individuals, without any age limit, who underwent ARP with bone graft following tooth extraction, in at least one tooth, except third molars;
- Only articles written in English were eligible;
- A follow-up time of at least two months after ARP;
- Studies reporting ridge width change after tooth extraction (horizontal bone change);
- Studies assessing exclusively bone changes without soft tissue measurements;
- No limits regarding publication date were set.

Exclusion criteria

- Non-randomized controlled trials, retrospective studies, case series, case reports, editorials;

- Studies comparing the same sealing technique in all groups;
- Studies on medically compromised patients or under specific medication;
- Studies including sockets with buccal bone defects greater than 50%;
- Studies involving immediate implant placement;
- Studies involving soft tissue measurements only;
- Studies reporting solely on third molar extractions;
- Animal studies;
- Publications reporting data on the same sample and procedures as other publications.

Search strategy

Searches were conducted in MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Scopus and Cochrane in July 2021. The following search strategy was applied and adapted according to specific tools from each database:

#1 tooth socket OR fresh socket OR tooth extraction OR postextraction OR post extraction OR extraction OR dental extraction OR extraction, tooth OR exodontia

#2 bone grafting OR bone graft OR biomaterial OR autogenous bone OR autologous bone OR xenogenous bone OR autograft OR allograft OR xenograft OR alloplastic OR alloplast OR bone substitute OR socket seal OR socket sealing OR open-healing

#3 alveolar ridge preservation OR bone reconstruction OR ridge preservation OR ridge augmentation OR socket grafting OR socket filling OR socket preservation OR socket graft OR guided bone regeneration OR alveolar ridge augmentation OR site development

#4 #1 AND #2 AND #3

A hand-search also was performed screening references from included articles and other narrative and systematic reviews. If the results of a study are presented in more than one article, the most comprehensive publication was included in the systematic review. Authors were contacted by email in case of missing or incomplete data, and it was given two weeks to reply with the information needed.

Selection of studies

Screening of all titles and abstracts was independently performed by two reviewers (JRM and TPW). Afterwards, the full text reading was performed on every study selected by the two reviewers.

This process was conducted by three reviewers (JRM, TPW and ACVF), which verified if the studies fulfilled the abovementioned inclusion criteria. In case of any doubts or discrepancies, another reviewer (ANH) confirmed the inclusion of the study.

Data extraction

Two reviewers (JRM and ANH) independently extracted data from the studies in a prepared sheet specifically developed for this study. In this sheet, the following variables were collected: authors, year of publication, country, time of follow-up, socket integrity, type of teeth included, arch, flap raised to extract the tooth, type of socket sealing, type of biomaterial used, number of participants in the study arm, and estimates of the primary outcome.

Risk of bias

One author (WK) assessed the risk of bias for each study using Review Manager (RevMan). Studies were categorized as having low, unclear and high risk of bias applying the seven criteria of the tool developed by the Cochrane Collaboration (Higgins *et al.*, 2011). Low risk of bias was attributed when no bias was found or bias was unlikely to alter the results. Unclear risk of bias was defined when the information provided in the study did not allow clear evaluation and raised any doubt about the results. High risk of bias was determined when the bias found could alter the results seriously in one or more of the seven domains.

Outcomes

The primary outcome of this review was the ridge width change (RWC) after tooth extraction. This could be assessed clinically during re-entry surgery or using tomographic images. In studies assessing tomographic bone changes, measurements should have been made at the 1mm level apically to the marginal buccal bone. This criterion was established because it correlates with the clinical measurements of alveolar horizontal width. For quantitative analyzes, clinical and tomographic measurements were merged and considered the main outcome in a single variable.

Data Synthesis

Statistical analyzes were conducted using STATA software (Stata 14 for Macintosh, College Station, Texas, USA). Conventional meta-analytical commands were performed with linear meta-analyses for continuous outcomes. Heterogeneity was assessed by the Q test and quantified with the I^2 statistic. Random effects models were applied using the DerSimonian and Laird method.

The contribution of socket sealing approaches for the observed heterogeneity was assessed using multivariate linear meta-regression. Year of publication (above or under the median), time of follow-up (in months), socket integrity (intact or 50% resorption), flap for tooth extraction (raised or not), inclusion of molar sites (yes/no), arch (maxilla, mandible or both), type of biomaterial and type of outcome assessment (clinic/tomographic) were also modelled. Variables in meta-regression were introduced one after another according to their p-value, starting with the lowest (forward stepwise), and maintained in the final model if $p < 0.15$. The heterogeneity parameter (τ^2), which denotes the standard deviation of the true between-groups variance, was calculated using the method of moments.

Network meta-analysis was used to estimate the comparative effects of each sealing approach and spontaneous healing as the reference group in horizontal bone changes. The augmented method was applied (White *et al.*, 2012). Effect sizes and predictive intervals were estimated and the rank for being the best treatment was defined. In studies presenting more than one arm evaluating the same sealing approach, a random linear model was used to aggregate the data and generate one estimate to be included in the analysis.

Results

Descriptive findings

The search resulted in a total of 10081 citations (Figure 1). From that, 153 were selected for full text eligibility assessment. After exclusion (Table S1), a total of 25 studies were included, accounting for 61 study arms to be analyzed quantitatively.

Table 1 summarizes the methodological characteristics of included studies. A total of 19 studies compared at least one of the sealing approaches with spontaneous healing, whereas the other studies compared one approach to another without a negative control group. The majority of the studies were conducted in European research centers. Follow-up time varied between 8 and 36 weeks. 14 studies assessed clinical RWC, 10 assessed tomographic RWC, and one assessed both types of measurements. Seven studies had two arms evaluating the same sealing approach (Jung *et al.*, 2013a; Kotsakis *et al.*, 2014; Cavdar *et al.*, 2017; Machtei *et al.*, 2019; Iorio-Siciliano *et al.*, 2020; Jonker *et al.*, 2021; Stumbras *et al.*, 2021), and data were merged for the quantitative analyzes.

Overall, studies had low risk of bias (Figure S2). Fourteen studies (56%) had no high risk of bias attributed to any of the evaluated parameters. High risk of bias was observed only in one methodological aspect for 10 studies, whereas only one study presented high risk of bias in two parameters.

Conventional pair-wise meta-analyses

Figure 2 shows six pair wise conventional meta-analyses with the direct comparisons between sealing techniques. PC (Figure 2A) and OHB (Figure 2B) were significantly superior than spontaneous healing, whereas OHNB did not differ from spontaneous healing (Figure 2C). Meta-analyses of studies that compared directly one sealing technique to another showed no significant differences between them (Figure 2D to 2F).

Meta-regression

Figure S1 in supplemental material show forest plots for clinical and tomographic measurements separately. In the univariate meta-regression model, the type of measurement assessment (clinical or tomographic) did not explain the heterogeneity and the difference between them was of low clinical relevance ($\beta=0.23\text{mm}$). Also in regards to the univariate models, the sealing technique was the only variable statistically explaining at the 5% level the observed heterogeneity in RWC. Nevertheless, the final multivariate model included sealing technique and follow-up time, added to the type of measurement that was intentionally maintained to show that it did not had impact on the differences between treatments.

Network meta-analysis

The network map (Figure 3) shows the possible direct and indirect comparisons of the three ARP approaches and spontaneous healing. No statistically significant inconsistency was found ($p=0.10$), and transitivity was respected. Table 3 shows the comparative effect sizes for each of the three therapeutic approaches having spontaneous healing as the reference group. PC and OHB lead to significantly lower ridge resorption than spontaneous healing, resulting in alveolar ridges 1.55mm and 1.20mm wider. OHNB did not differ from spontaneous healing. The estimated effect size comparing OHB and PC was 0.35mm. The treatment with the greatest probability of being the best was PC (81.2%), followed by OHB (15.6%) and OHNB (3.2%).

Discussion

This systematic review confirmed previous evidence that ARP techniques significantly reduce bone resorption after tooth extraction. However, high heterogeneity was observed, mainly explained by different socket sealing techniques as determined by meta-regression. Different efficacies for sealing techniques were further confirmed by a network meta-analysis, demonstrating that ARP with primary closure and open healing with a barrier were superior to spontaneous healing and open healing without a barrier.

ARP with primary closure provided the highest probability of being the best treatment in the present review. However, when comparing this approach with OHB, the difference in RWC equaled 0.35mm, which may be considered a small clinical difference. Therefore, clinicians may guide their decision between one approach or another, considering other advantages and disadvantages of each technique. This review found three options for conducting ARP with PC. The first and most tested option (7 studies, 63.7%) has been conducted by the classic flap advancement, which has lower costs since no biomaterial is needed, but increases surgery time and morbidity. Additionally, it increases the risk of adverse events such as gingival recession at adjacent teeth, defective papillae and change in the mucogingival junction position toward the crown reducing the width of keratinized tissue (Barone *et al.*, 2014). The second option comprises the use of a free gingival graft (FGG), applied in two studies in this review, aiming to compensate soft tissue shrinkage (Landsberg, 2008; Karaca *et al.*, 2015), but adding a surgical donor site which may increase morbidity, surgical time and patient dissatisfaction. Importantly, a previous systematic review demonstrated that ARP with FGG had no positive effects compared to ARP with secondary intention healing (Lee *et al.*, 2018). The third alternative for primary closure is to seal the socket with a soft tissue substitute (4 studies included), such as a collagen matrix, which would reduce morbidity and patient discomfort by eliminating the need for a donor site, but increasing costs. Contrarily, open-healing approaches were proposed to simplify ARP by eliminating the need for the abovementioned techniques of primary closure. Consequently, the advantages of OHB are reduced surgical steps, time and morbidity.

Another alternative of open healing is to leave the biomaterial exposed to the oral cavity with no barriers (OHNB), which further facilitate ARP for both clinicians and patients. This approach is relatively new as could be seen by the small number of studies included in this review (Aimetti *et al.*, 2009; Brkovic *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2013b; Lim *et al.*, 2019; Saito *et al.*, 2021). Four of them (Aimetti *et al.*, 2009; Brkovic *et al.*, 2012; Lim *et al.*, 2019; Saito *et al.*, 2021) found RWC ranging from 1.26 and 2.49 millimeters. However, another study (Jung *et al.*, 2013b) observed very poor outcomes using OHNB together with b-TCP, which explains the very low mean RWC observed in the final quantitative analyses. Considering this, OHNB should not be recommended at the moment, and further RCTs are encouraged and needed to have better estimates of the comparative efficacy of this technique.

This review included only RCTs that applied bone grafts because of their wide clinical application and extensive evidence. Therefore, our findings should only be applied to this type of ARP and not to others that have not used bone substitutes or have tested other alternatives such as platelet-rich fibrins, bone marrow, regenerative proteins.

The majority of studies included in this review assessed bone changes with clinical measurements during re-entry surgery. Stratified analysis showed that clinical and tomographic studies provided similar outcomes and did not explain the heterogeneity nor altered the comparisons between socket sealing approaches in the meta-regression. Therefore, we analyzed clinical and tomographic studies altogether, which provided a higher number of studies and direct/indirect comparisons, allowing the conduction of NMA without significant inconsistency. Although tomographic images are widely used and easily obtained, being the tendency in future studies of ARP, this finding is an additional contribution of this review regarding ARP evaluation tools.

Although the changes in ridge width are considered the primary outcome for evaluating ARP efficacy, the analysis of only this variable in the present review may be considered one of its limitations. Other important outcomes, mainly those related to patients' preferences, should be evaluated in the future to be added to the findings of this study in the clinical decision between socket sealing techniques. The high heterogeneity observed between studies may be considered a limitation, although inconsistency was not found in NMA.

Important strengths must be noted. The analytical approaches applied in this review allowed evaluating the contribution of socket sealing approaches to the observed heterogeneity. They also estimated the clinical relevance, ranking them. To the best of the authors' knowledge, this is the first systematic review on ARP addressing the comparative efficacy of different socket sealing alternatives.

It can be concluded that ARP with primary closure was found to be the best option for reducing bone remodeling after tooth extraction. However, considering the small magnitude of differences between techniques, ARP conducted with the open healing approach using a barrier covering the bone substitute should also be considered an efficacious and valid alternative. Contrarily, open healing without barriers needs further evidence, with the conduction of more RCTs, to be considered a valid and predictable approach in clinical practice.

References

- Aimetti M, Romano F, Griga FB, Godio L. Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2009; **24**: 902–9.
- Atieh MA, Alsabeeha NH, Payne AG, Duncan W, Faggion CM, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: Alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; **2015**.
- Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer K, Blanchette D, Dawson D. Effect of alveolar ridge preservation

after tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* 2014a; **93**: 950–958.

Avila-Ortiz G, Rodriguez J, Rudek I, Benavides E, Rios H, Wang H. Effectiveness of Three Different Alveolar Ridge Preservation Techniques: A Pilot Randomized Controlled Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2014b; **34**: 509–521.

Barone A, Toti P, Piattelli A, Iezzi G, Derchi G, Covani U. Extraction Socket Healing in Humans After Ridge Preservation Techniques: Comparison Between Flapless and Flapped Procedures in a Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology* 2014; **85**: 14–23.

Bassir S, Alhareky M, Wangsrimongkol B, Jia Y, Karimbux N. Systematic Review and Meta-Analysis of Hard Tissue Outcomes of Alveolar Ridge Preservation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2018; **33**: 979–994.

Brkovic BMB, Prasad HS, Rohrer MD, *et al.* Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: Clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clinical Oral Investigations* 2012; **16**: 581–590.

Canellas JVDS, Ritto FG, Figueredo CMDs, *et al.* Histomorphometric evaluation of different grafting materials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2019;

Cavdar FH, Keceli HG, Hatipoglu H, Demiralp B, Caglayan F. Evaluation of Extraction Site Dimensions and Density Using Computed Tomography Treated with Different Graft Materials: A Preliminary Study. *Implant Dentistry* 2017; **26**: 270–274.

Faria-Almeida R, Astramskaite-Januseviciene I, Puisys A, Correia F. Extraction Socket Preservation with or without Membranes, Soft Tissue Influence on Post Extraction Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research* 2019; **10**: 1–12.

Fotek PD, Neiva RF, Wang HL. Comparison of Dermal Matrix and Polytetrafluoroethylene Membrane for Socket Bone Augmentation: A Clinical and Histologic Study. *Journal of Periodontology* 2009; **80**: 776–785.

Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011; **343**: d5928.

Iocca O, Farcomeni A, Pardiñas Lopez S, Talib HS. Alveolar ridge preservation after tooth extraction: a Bayesian Network meta-analysis of grafting materials efficacy on prevention of bone height and width reduction. *Journal of Clinical Periodontology* 2017; **44**: 104–114.

Iorio-Siciliano V, Ramaglia L, Blasi A, *et al.* Dimensional changes following alveolar ridge preservation in the posterior area using bovine-derived xenografts and collagen membrane compared

to spontaneous healing: a 6-month randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations* 2020; **24**: 1013–1023.

Jambhekar S, Kern F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Journal of Prosthetic Dentistry* 2015; **113**: 371–382.

Jonker BP, Gil A, Naenni N, Jung RE, Wolvius EB, Pijpe J. Soft tissue contour and radiographic evaluation of ridge preservation in early implant placement: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research* 2021; **32**: 123–133.

Jung RE, Philipp A, Annen BM, *et al.* Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2013a; **40**: 90–98.

Jung RE, Philipp A, Annen BM, *et al.* Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2013b; **40**: 90–98.

Karaca C, Er N, Gülşahi A, Köseoğlu OT. Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: Volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; **44**: 774–780.

Kotsakis GA, Salama M, Chrepa V, Hinrichs JE, Gaillard P. A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Study of Particulate Anorganic Bovine Bone Mineral and Calcium Phosphosilicate Putty Bone Substitutes for Socket Preservation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2014; **29**: 141–151.

Landsberg CJ. Implementing Socket Seal Surgery as a Socket Preservation Technique for Pontic Site Development: Surgical Steps Revisited – A Report of Two Cases. *Journal of Periodontology* 2008; **79**: 945–954.

Lee J, Lee JB, Koo KT, Seol YJ, Lee YM. Flap Management in Alveolar Ridge Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2018; **33**: 613–621.

Lim HC, Shin HS, Cho IW, Koo KT, Park JC. Ridge preservation in molar extraction sites with an open-healing approach: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2019; **46**: 1144–1154.

MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 2017; **28**: 982–1004.

Machtei EE, Mayer Y, Horwitz J, Zigdon-Giladi H. Prospective randomized controlled clinical trial to compare hard tissue changes following socket preservation using alloplasts, xenografts vs no grafting:

Clinical and histological findings. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2019; **21**: 14–20.

Papageorgiou SN, Papageorgiou PN, Deschner J, Götz W. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *Journal of Dentistry* 2016; **48**: 1–8.

Saito H, Couso-Queiruga E, Shiau HJ, *et al.* Evaluation of poly lactic-co-glycolic acid-coated β -tricalcium phosphate for alveolar ridge preservation: A multicenter randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* 2021; **92**: 524–535.

Stumbras A, Galindo-Moreno P, Januzis G, Juodzbaly G. Three-dimensional analysis of dimensional changes after alveolar ridge preservation with bone substitutes or plasma rich in growth factors: Randomized and controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2021; **23**: 96–106.

Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research* 2012; **23**: 1–21.

Troiano G, Zhurakivska K, Lo Muzio L, Laino L, Ciccì M, Lo Russo L. Combination of Bone Graft and Resorbable Membrane for Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Periodontology* 2017; 1–17.

Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 2012; **23**: 22–38.

Wang HL, Boyapati L. ‘pASS’ principles for predictable bone regeneration. *Implant Dentistry* 2006; **15**: 8–17.

White IR, Barrett JK, Jackson D, Higgins JPT. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. *Research Synthesis Methods* 2012; **3**: 111–125.

Willenbacher M, Al-Nawas B, Berres M, Kämmerer PW, Schiegnitz E. The Effects of Alveolar Ridge Preservation: A Meta-Analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2016; **18**: 1248–1268.

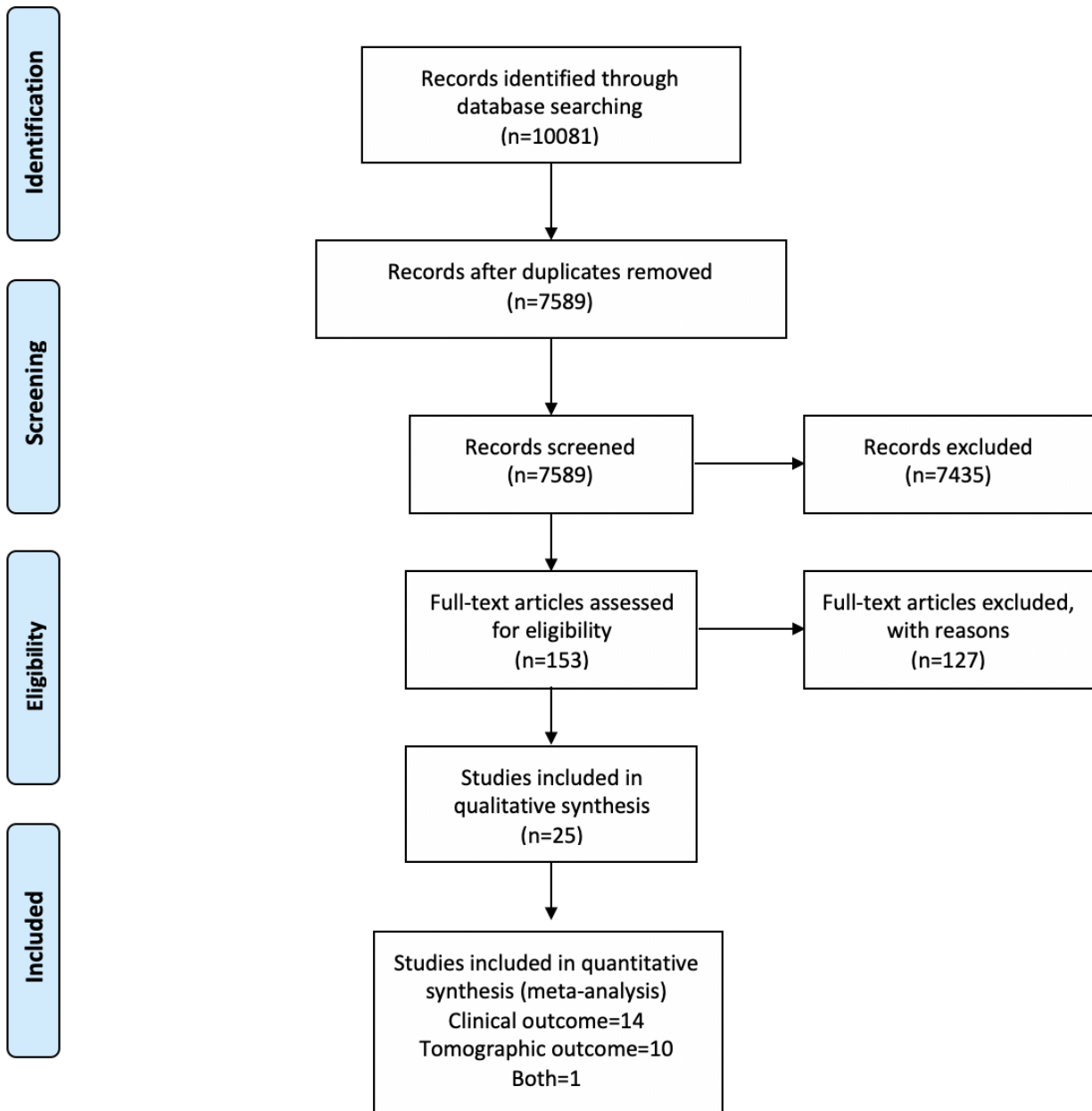


Figure 1. Flowchart of study selection.

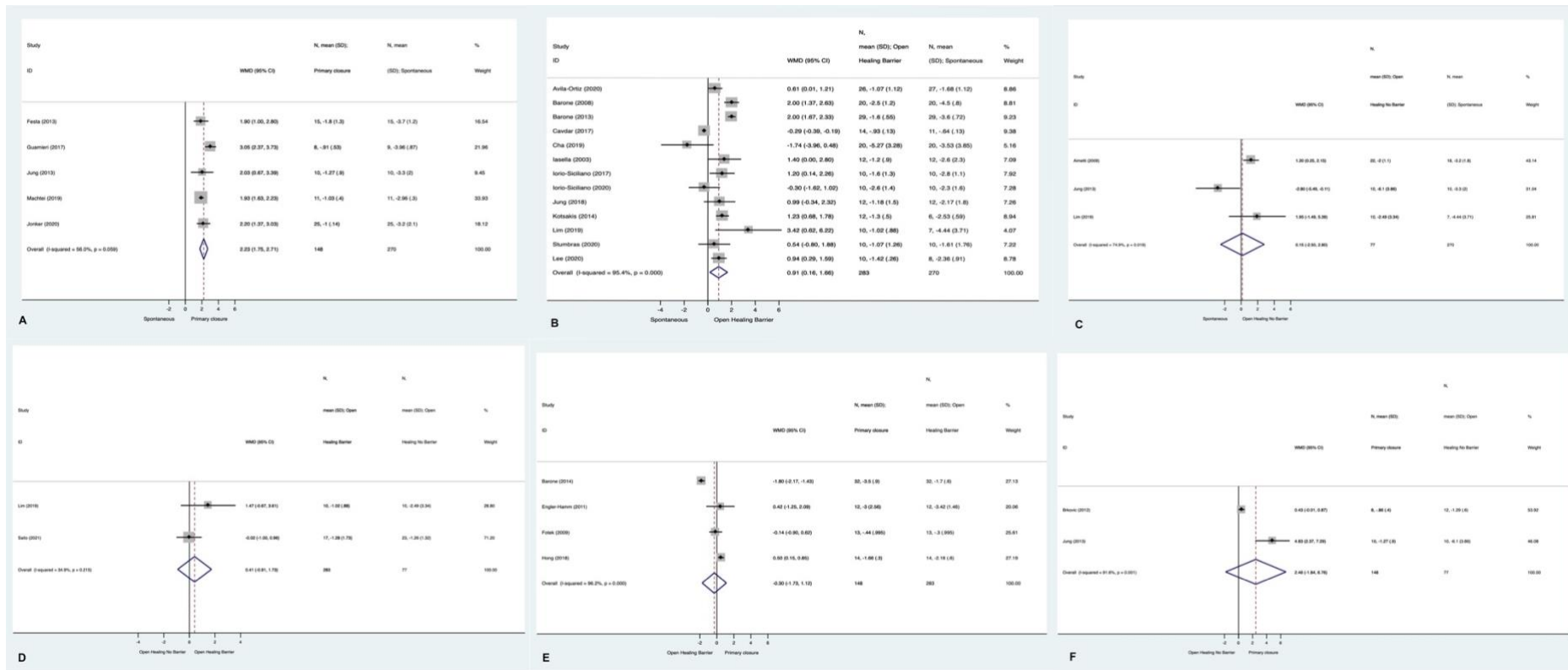


Figure 2. Forest plots of pair-wise meta-analyses with direct comparisons between sealing approaches. (A) Primary closure vs. Spontaneous healing; (B) Open healing with barrier vs. Spontaneous healing; (C) Open healing without barrier vs. Spontaneous healing; (D) Open healing without barrier vs. Open healing with barrier; (E) Primary closure vs. Open healing with barrier; (F) Primary closure vs. Open healing without barrier.

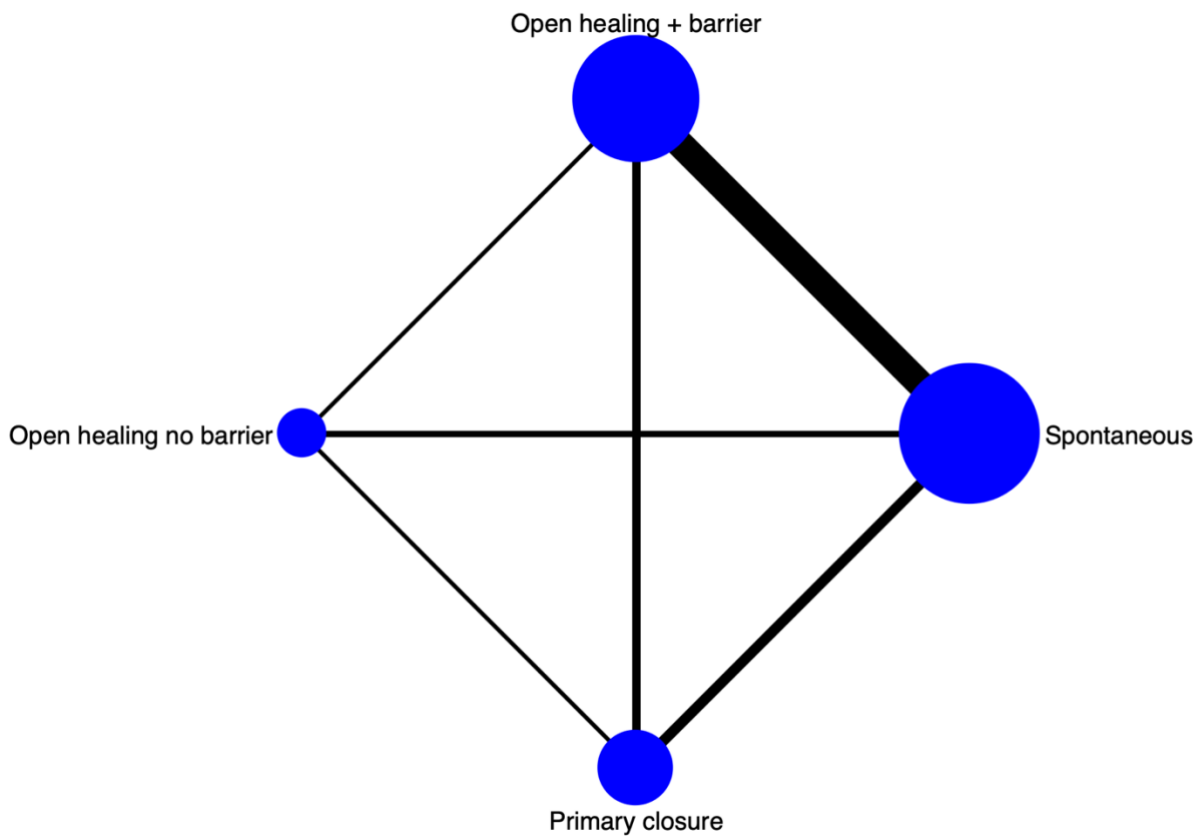


Figure 3. Network map for clinical and tomographic outcomes after alveolar ridge preservation with three sealing approaches or spontaneous healing. The size of the nodes is proportional to the number of patients receiving each treatment, whereas the width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments.

Table 1. Summary of methodology of included studies.

Author, Year, Country	Treatment	Follow-up	N	Tooth	Outcome	Bone substitute	Membrane/Barrier	Flap for extraction	Primary Closure	Exposed bone graft	Membrane left exposed
Iasella, 2003, USA	OHB	24	12	N.R	C	FDBA	Collagen membrane	Yes	No	No	Yes
	Spontaneous	24	12	N.R	C	None	None	Yes	-	-	-
Barone, 2008, Italy	PC	28	20	Ant: 8 Post: 12 Mand: 8 Max: 12	C	DBBM	Collagen membrane	Yes	Yes Flap advancement	No	No
	Spontaneous	28	20	Ant: 7 Post: 13 Mand: 7 Max: 13	C	None	None	Yes	-	-	-
Aimetti, 2009, Italy	OHNB	12	22	Only maxillary anteriors	C	Calcium sulfate	None	No	No	Yes	-
	Spontaneous	12	18	Only maxillary anteriors	C	None	None	No	No	No	No

Fotek, 2009, USA	PC	16	9	N.R	C	Mineralized cancellous allograft	Acellular dermal matrix	No	Yes Matrix	No	Yes
	OHB	16	11	N.R	C	Mineralized cancellous allograft	PTFE	No	No	No	Yes
Engler-Hamm, 2011, Germany	OHB	24	12	N.R	C	DFDBA + ABM/P-15	polyglycolic acid and trimethylene carbonate copolymer membrane	No	No	No	Yes
	PC	24	12	N.R	C	DFDBA + ABM/P-15	polyglycolic acid and trimethylene carbonate copolymer membrane	Yes	Yes Flap advancement	No	No
Brkovic, 2012, Serbia	OHNB	36	12	Ant: 5 Post: 6 Mand: 8 Max: 3	C	β -TCP/Clg	None	No	No	Yes	-
	PC	36	12	Ant: 4 Post: 5 Mand: 4 Max: 5	C	β -TCP/Clg	Collagen membrane	Yes	Yes Flap advancement	No	No

Barone, 2013, Italy	OHB	16	29	Only posteriors	C	DBBM	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	16	29		C	None	None	No	-	-	-
Festa, 2013, Italy	PC	24	15	Only pre-molars	C	DBBM	Soft Cortical Membrane	No	Yes	No	No
	Spontaneous	24	15	Only pre-molars	C	None	None	No	-	-	-
Jung, 2013, Switzerland	OHNB	24	10	Ant: 3 Post: 7 Mand: 1 Max: 9	R	b-TCP and easy-graft	-	No	No	Yes	-
	PC	24	10	Ant: 5 Post: 6 Mand: 4 Max: 7	R	DBBM-C	Collagen Matrix	No	Yes	No	Yes
	PC	24	10	Ant: 7 Post: 3 Mand: 3 Max: 7	R	DBBM-C	Free gingival graft	No	Yes	No	Not applied
	Spontaneous	24	10	Ant: 3 Post: 7 Mand: 0 Max: 10	R	None	None	No	-	-	-

Barone, 2014, Italy	OHB	12	32	N.R	C	DBBM	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	PC	12	32	N.R	C	DBBM	Collagen membrane	Yes	Yes Flap advancement	No	No
Kotsakis, 2014, USA	OHB	20	12	Ant: 1 Post: 11 Mand: 6 Max: 6	C	Calcium phosphosilicate	Collagen plug	No	No	No	Yes
	OHB	20	12	Ant: 1 Post: 11 Mand: 4 Max: 7	C	ABBM	Collagen plug	No	No	No	Yes
	Spontaneous	20	6	Ant: 0 Post: 6 Mand: 6 Max: 0	C	None	None	No	-	-	-
Cavdar, 2017, Turkey	OHB	16	14	N.R	R	Deminerlized bone matrix - allograft	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	OHB	16	14	N.R	R	Hydroxyapatite	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	16	11	N.R	R	None	None	No	-	-	-

Guarnieri, 2017, Italy	OHB	12	8	Only posteriors	C	Porcine-derived bone	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	12	9	Only posteriors	C	None	None	No	-	-	-
Iorio- Siciliano, 2017, Italy	OHB	24	10	Ant: 2 Post: 8	C	DBBM-C	Collagen membrane	Yes	No	No	Yes
	Spontaneous	24	10	Ant: 1 Post: 9	C	None	None	Yes	-	-	-
Hong, 2018, USA	OHB	24	14	N.R	C R	FDBA	Cross-linked collagen membrane	No	No	No	Yes
	PC	24	14	N.R	C R	FDBA	Non-cross-linked collagen membrane	Yes	Yes	No	No
Jung, 2018, Switzerland	OHB	24	12	Only posteriors	R	DBBM-C	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	24	12	Only posteriors	R	None	None	No	-	-	-
Cha, 2019, South Korea	OHB	24	20	Only upper molars	R	DBBM-C	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	24	19	Only upper molars	R	None	None	No	-	-	-

Lim, 2019, South Korea	OHNB	16	10	Mand: 4 Max:6	R	DBBM-C	None	No	No	Yes	-
	OHB	16	8	Mand: 4 Max:7	R	DBBM-C	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	16	8	Mand: 4 Max: 4	R	None	None	No	-	-	-
Machtei, 2019, Israel	PC	16	11	N.R	C	DBBM	None	Yes	Yes Flap advancement	No	Not applied
	PC	16	11	N.R	C	biphasic calcium sulfate with hydroxyapatite	None	Yes	Yes Flap advancement	No	Not applied
	Spontaneous	16	11	N.R		None	None	No	-	-	-
Avila-Ortiz, 2020, USA	OHB	14	26	N.R	R	70% FDDBA + 30% DFDBA	dPTFE	No	No	No	Yes
	Spontaneous	14	27	N.R	R	None	None	No	-	-	-
Iorio- Siciliano, 2020, Italy	OHB	24	12	Mand: 5 Max: 7	C	DBBM-C	Collagen membrane	Yes	No Flap advancement	No	Yes
	OHB	24	13	Mand: 9 Max: 4	C	DBBM	Collagen membrane	Yes	No Flap advancement	No	Yes

	Spontaneous	24	15	Mand: 10 Max: 5	C	None	None	Yes	-	-	-
Stumbras, 2020, Lithuania	OHB	12	10	Only upper anterior	R	DBBM-C	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	OHB	12	10		R	FDBA	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	12	10		R	None	None	No	No	No	-
Jonker, 2020, Netherlands	PC	8	25	Maxillary tooth at the location of	R	DBBM-C	Collagen Matrix	No	Yes Matrix	No	Not applied
	PC	8	25	an incisor, cuspid, or first/second	R	DBBM-C	Free gingival graft	No	Yes Gingival graft	No	Not applied
	Spontaneous	8	25	premolar	R	None	None	No	No	-	-
Lee, 2020, South Korea	OHB	20	10	Only maxillary	R	DBBM-C	Collagen membrane	No	No	No	Yes
	Spontaneous	20	8	molars	R	None	None	No	No	No	-
Saito, 2021, USA	OHNB	16	23	Maxillary or	R	PLGA- β -TCP	None	No	No	Yes	-
	OHB	16	17	mandibular premolars or molars, with the	R	FDBA	Collagen membrane	No	No	No	Yes

exception
of third
molars

PC: primary closure; OHB: open-healing with barrier; OHNB: open-healing without barrier; Spontaneous: spontaneous healing; C: clinical; R: radiographic; β -TCP/Clg: beta-tricalcium phosphate with type I collagen; N.A: not assessed; DBBM: deproteinized bovine bone mineral; FGG: free gingival graft; CS: calcium sulfate; FDBA: freeze-dried bone allograft; DFDBA: decalcified freeze-dried bone allograft; N.R: not reported, PTFE: Polytetrafluoroethylene; ABM/P-15: cell binding peptide P-15; PRP: platelet-rich-plasma; CTG: connective tissue graft; dPTFE: dense Polytetrafluoroethylene; ABBM: anorganic bovine bone material; DPBM: deproteinized porcine bone mineral; PLGA- β -TCP (Poly Lactic-Co-Glycolic Acid-Coated β -Tricalcium Phosphate)

Table 2. Linear meta-regression for ridge width change assessed by clinical and tomographic measurements in 52 study arms of 25 RCTs.

	Number of arms	Crude weighted RWC difference (95%CI)*	p	Adjusted weighted RWC difference (95%CI)**#	p	p***
Socket sealing technique						
Spontaneous	19	Ref.		Ref.		
Primary closure	10	1.18 (0.32 – 2.02)	0.01	1.27 (0.44 – 2.10)	0.003	
Open healing with barrier	18	1.24 (0.52 – 1.97)	0.001	1.23 (0.53 – 1.92)	0.001	
Open healing without barrier	5	0.49 (-0.66 – 1.66)	0.39	0.43 (-0.69 – 1.54)	0.45	0.004
Publication year						
≤2016	29	Ref.				
≥2017	23	0.41 (-0.26 – 1.09)	0.23			
Follow-up						
≤16 weeks		Ref.		Ref.		
>16 weeks		-0.64 (-1.30 – 0.02)	0.05	-0.59 (-1.18 – 0.01)	0.05	
Socket integrity						
Intact walls	26	Ref.				
Up to 50% defect	12	-0.51 (-1.39 – 0.36)	0.25			
Not reported	14	-0.05 (-0.86 – 0.76)	0.89			
Flap						
No	37	Ref.				
Yes	15	-0.27 (-1.01 – 0.48)	0.48			
Molar sites						
No	25	Ref.				
Yes	27	-0.23 (-0.92 – 0.44)	0.49			
Arch						
Maxilla	14	Ref.				
Both	34	-0.48 (-1.26 – 0.30)	0.23			
Not reported	4	-0.19 (-1.54 – 1.15)	0.77			
Measurement type						
Clinical	30	Ref.		Ref.		
Tomographic	22	0.23 (-0.46 – 0.93)	0.50	0.27 (-0.34 – 0.90)	0.38	
Biomaterial†						
DBBM-C	9	Ref.				
DBBM	9	0.14 (-1.03 – 1.29)	0.82			
Allograft	9	0.32 (-0.85 – 1.50)	0.58			
Alloplast	6	-0.7 (-1.39 – 1.25)	0.92			

#Adjusted R square = 31.1%

*Estimated from univariate linear meta-regression models; **Estimated from the final multivariate linear meta-regression model; ***Overall p value for dummy variables.

†Spontaneous group was omitted in the univariate model for biomaterials.

Ref.: reference category; N: number; RWC: ridge width change; 95%CI: 95% confidence interval; NI: not included in the mode

Table 3. Comparative effect sizes and probability of being the best treatment (ranks) for each sealing approach and estimated from network meta-analysis.

Reference treatment	Comparative treatment	Effect size*	95% predictive interval
Spontaneous healing	Primary closure	1.55	0.83 – 2.26
	Open healing with barrier	1.20	0.64 – 1.75
	Open healing without barrier	0.51	-0.59 – 1.63
Open healing with barrier	Open healing without barrier	-0.68	-1.79 – 0.43
Primary closure	Open healing with barrier	-0.35	-1.09 – 0.38
	Open healing without barrier	-1.03	-2.17 – 0.11
		Probability of being the best treatment	
		Primary closure	81.2%
		Open healing with barrier	15.6%
		Open healing without barrier	3.2%
		Spontaneous healing	0.0%

*Positive values indicate higher ridge width in the comparative treatment than in the reference treatment. Negative values indicate lower ridge width in the comparative treatment than in the reference treatment.

Supplemental material

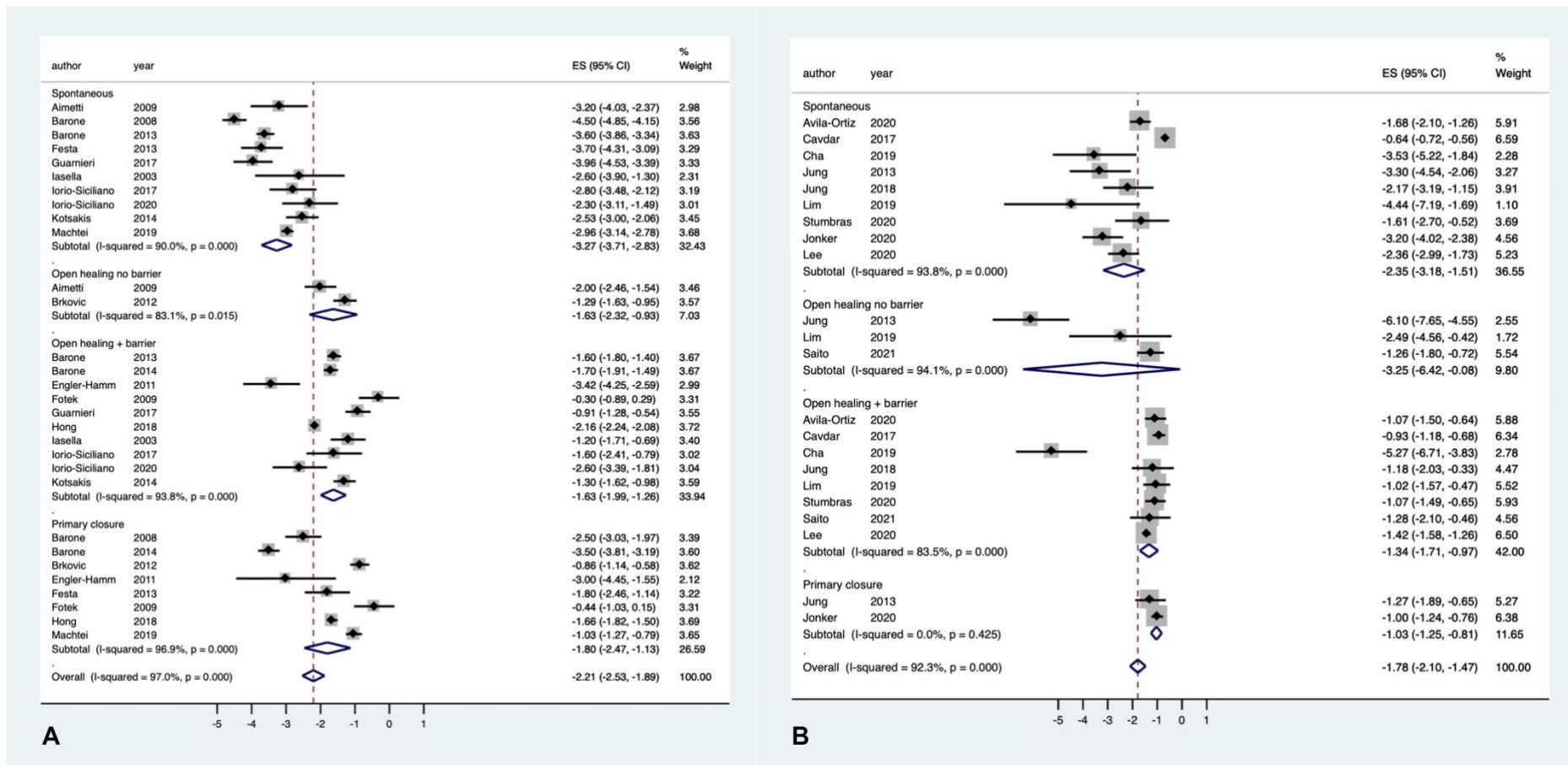


Figure S1. Forest plot for clinical (A) and tomographic (B) measurements of ridge width change

Table S1. Excluded studies and reasons for exclusion.

Authors	Reasons for exclusion
<p>(Casado, Duarte, Carvalho, Esmeraldo Da Silva, & Barboza, 2010; Cheah, Vaithilingam, Siar, Swaminathan, & Hornbuckle, 2014; Y. K. Kim, Yun, Lee, Ahn, & Kim, 2011; Laurito et al., 2017; D.-W. Lee, Pi, Lee, & Kim, 2009; Luczyszyn et al., 2005; Masood, Nicholson, Beckerley, Liang, & Radfar, 2016; H. W. Nam et al., 2011; Nevins, Mendoza-Azpur, De Angelis, & Kim, 2018; C. Pang et al., 2016, 2014; Perelman-Karmon, Kozlovsky, Liloy, & Artzi, 2012; Reichert, Wenghoefer, Kutschera, Götz, & Jäger, 2014; Roccuzzo, Gaudio, Bunino, & Dalmaso, 2014; Sàndor, Kainulainen, Queiroz, Carmichael, & Oikarinen, 2003; Sbordone et al., 2017; Schulz et al., 2016; Shakibaie-M, 2013; Tal, 1999; Tarun Kumar, Chaitra, Gayatri Divya, Triveni, & Mehta, 2019; Taschieri et al., 2019; Wang et al., 2017; Yang et al., 2019; Zhao, Xu, Hu, & Chung, 2018)</p>	<p>Not randomized</p>
<p>(Amirzargar, Shirani, Mahmoudhashemi, Khoshzaban, & Hasheminejad, 2018; Crespi, Capparè, & Gherlone, 2009; Jenabian, Aisenpouri, Seidmajidi, & Bijani, 2014; Kollati, Koneru, Dwarakanath, & Gottumukkala, 2018; Levi, Halperin-Sternfeld, Horwitz, Zigdon-Giladi, & Machtei, 2017; Mardas, D’Aiuto, Mezzomo, Arzoumanidi, & Donos, 2011)</p>	<p>Did not use clinical/tomographic measurements</p>
<p>(Aladmawy et al., 2019; Barone et al., 2017, 2016; Cardaropoli, Tamagnone, Roffredo, Gaveglio, & Cardaropoli, 2012; Debel, Toma, Vandenberghe, Brex, & Lasserre, 2021; Fischer, Mühlemann, Jung, Friedmann, & Fickl, 2018; Flügge, Nelson, Nack, Stricker, & Nahles, 2015; Ivanova, Chenchev, Zlatev, & Kanazirski, 2019; Lai, Michalek, Liu, & Mealey, 2020; Natto et al., 2020; Saliba, Nader, Berberi, & Chamoun, 2020; Sapata et al., 2020; Schneider et al., 2014; Thalmair, Fickl, Schneider, Hinze, & Wachtel, 2013; Tomasi et al., 2018)</p>	<p>Dimensional assessment at soft tissue level</p>
<p>(Aimetti et al., 2018; J. S. Lee, Cha, & Kim, 2018; Scheyer et al., 2016; Sun, Lim, & Lee, 2019)</p>	<p>Sockets with buccal bone defect >50%</p>

(Alharissy, AbouSulaiman, Manadili, & Dayoub, 2018; Alkanan et al., 2019; Angelis et al., 2011; Arbab et al., 2016; J. Y. Lee, Lee, & Kim, 2013; J. W. Nam et al., 2017; Nunes et al., 2018; Ovcharenko et al., 2020; Poulias et al., 2013; Sisti et al., 2012)

Simultaneous horizontal augmentation

(Araújo, da Silva, de Mendonça, & Lindhe, 2015; Bakhshalian, Abdelhamid, Park, & Zadeh, 2018; Barone et al., 2013; Bayat, Momen Heravi, Mahmoudi, & Bahrami, 2008; Canullo, Heinemann, Gedrange, Biffar, & Kunert-Keil, 2013; De Tullio et al., 2019; Guarnieri et al., 2017; Hoang & Mealey, 2012; Ntounis, Geurs, Vassilopoulos, & Reddy, 2015; Ramaglia et al., 2018; Resende et al., 2019; Walker et al., 2017)

Did not include primary outcome

(Al Qabbani et al., 2018; P. G. Fernandes et al., 2011; P. Fernandes et al., 2016; Girish Kumar et al., 2018; Joshi, Dani, & Khedkar, 2016; Karaca, Er, Gülşahi, & Köseoğlu, 2015)

Multiple extractions

(Brownfield & Weltman, 2012; Thoma et al., 2020)

Follow up shorter than 12 weeks

(Bakhshalian et al., 2018; Mandarino, Luz, Moraschini, Rodrigues, & Barboza, 2018; K. M. Pang et al., 2017; Pelegrine, Da Costa, Correa, & Marques, 2010; Schnutenhaus, Doering, Dreyhaupt, Rudolph, & Luthardt, 2018; Schnutenhaus, Martin, Dreyhaupt, Rudolph, & Luthardt, 2018; Souza et al., 2010; Suttapreyasri & Leepong, 2013; Thakkar, Deshpande, Dave, & Narayankar, 2016)

Did not use bone substitute

(Marconcini et al., 2018)

Implant-related outcomes

(Avila-Ortiz et al., 2014; Borg & Mealey, 2015; Calasans-Maia et al., 2014; Chang et al., 2017; Cook & Mealey, 2013; Debel et al., 2021; Demetter, Calahan, & Mealey, 2017; Eskow & Mealey, 2014; G, H, H, & M, 2003; Gholami, Najafi, Mashhadiabbas, Goetz, & Najafi, 2012; Hassan, Prakasam,

Compared the same socket sealing approach without a different comparison group

Bain, Ghoneima, & Liu, 2017; Jung et al., 2018; Y. J. Kim et al., 2014; Kutkut, Andreana, Kim, & Monaco Jr., 2012; J. H. Lee, Kim, & Jeong, 2020; Lim, Jung, You, & Lee, 2017; Llanos et al., 2019; Mardas, Chadha, & Donos, 2010; Meloni et al., 2015; Moghaddas, Amjadi, & Naghsh, 2012; Nart et al., 2017; Natto et al., 2017; Neiva et al., 2008; Nelson & Mealey, 2020; Parashis et al., 2016; Sadeghi, Babaei, Miremadi, & Abbas, 2016; Serrano Méndez et al., 2017; Toloue, Chesnoiu-Matei, & Blanchard, 2012; Wongpairojpanich, Kijartorn, Suwanprateeb, & Buranawat, 2021; Wood & Mealey, 2012)

References of exluded studies

- Aimetti, M., Manavella, V., Corano, L., Ercoli, E., Bignardi, C., & Romano, F. (2018). Three-dimensional analysis of bone remodeling following ridge augmentation of compromised extraction sockets in periodontitis patients: A randomized controlled study. *Clinical Oral Implants Research*, 29(2), 202–214. <https://doi.org/10.1111/clr.13099>
- Al Qabbani, A., Al Kawas, S., Razak, N. H. A., Al Bayatti, S. W., Enezei, H. H., Samsudin, A. R., & Sheikh Ab Hamid, S. (2018). Three-Dimensional Radiological Assessment of Alveolar Bone Volume Preservation Using Bovine Bone Xenograft. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(2), e203–e209. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004263>
- Aladmawy, M. A., Natto, Z. S., Steffensen, B., Levi, P., Cheung, W., Finkelman, M., ... Hur, Y. (2019). A Comparison between Primary and Secondary Flap Coverage in Ridge Preservation Procedures: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7679319>
- Alharissy, M., AbouSulaiman, A., Manadili, A., & Dayoub, S. (2018). Radiographic Alternations in Alveolar Bone Dimensions Following Socket Preservation using Two. *Journal of International Dental and Medical Research*, 11(3), 906–910.
- Alkanan, A., Greenwell, H., Patel, A., Hill, M., Shumway, B., & Lowy, J. (2019). Ridge Preservation Comparing the Clinical and Histologic Healing of Membrane vs No-Membrane Approach to Buccal Overlay Grafting. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 39(5), 643–650. <https://doi.org/10.11607/prd.4085>
- Amirzargar, R., Shirani, G., Mahmoudhashemi, H., Khoshzaban, A., & Hasheminejad, M. (2018). A comparative study of ridge preservation using calcium sulfate and collagen membrane with and

without freeze-dried bone allograft following tooth extraction. *Journal of Osseointegration*, 10(1), 11–16. <https://doi.org/10.23805/JO.2018.10.01.02>

- Angelis, N. De, Felice, P., Pellegrino, G., Camurati, A., Gambino, P., & Esposito, M. (2011). Guided bone regeneration with and without a bone substitute at single post-extractive implants: 1-year post-loading results from a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 4(4), 313–325.
- 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/clr.12366>
- Arbab, H., Greenwell, H., Hill, M., Morton, D., Vidal, R., Shumway, B., & Allan, N. D. (2016). Ridge preservation comparing a nonresorbable ptfe membrane to a resorbable collagen membrane: A clinical and histologic study in humans. *Implant Dentistry*, 25(1), 128–134. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000370>
- Avila-Ortiz, G., Rodriguez, J., Rudek, I., Benavides, E., Rios, H., & Wang, H. (2014). Effectiveness of Three Different Alveolar Ridge Preservation Techniques: A Pilot Randomized Controlled Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(4), 509–521. <https://doi.org/10.11607/prd.1838>
- Bakhshalian, N., Abdelhamid, A., Park, Y. J., & Zadeh, H. H. (2018). Histological and Histomorphometric Response to SocketKAP™ and SocketKAGE™ Used for Ridge Preservation and Repair: Results From a Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(9), 1884–1892. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.007>
- Barone, A., Todisco, M., Ludovichetti, M., Gualini, F., Aggstaller, H., Torres-Lagares, D., ... Kenealy, J. (2013). A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Evaluation of Extraction Socket Preservation Comparing Two Bovine Xenografts: Clinical and Histologic Outcomes. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 33(6), 795–802. <https://doi.org/10.11607/prd.1690>
- Barone, A., Toti, P., Menchini-Fabris, G. B., Derchi, G., Marconcini, S., & Covani, U. (2017). Extra oral digital scanning and imaging superimposition for volume analysis of bone remodeling after tooth extraction with and without 2 types of particulate porcine mineral insertion: A randomized controlled trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(4), 750–759. <https://doi.org/10.1111/cid.12495>
- Barone, A., Toti, P., Quaranta, A., Alfonsi, F., Cucchi, A., Calvo-Guirado, J. L., ... Covani, U. (2016). Volumetric analysis of remodelling pattern after ridge preservation comparing use of two types of xenografts. A multicentre randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 27(11),

e105–e115. <https://doi.org/10.1111/clr.12572>

- Bayat, M., Momen Heravi, F., Mahmoudi, M., & Bahrami, N. (2008). Bone Reconstruction following Application of Bone Matrix Gelatin to Alveolar Defects: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 34(January 2007), 205–211.
- Borg, T. D., & Mealey, B. L. (2015). Histologic Healing Following Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Mineralized Versus Combined Mineralized-Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 86(3), 348–355. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140483>
- Brownfield, L. A., & Weltman, R. L. (2012). Ridge Preservation With or Without an Osteoinductive Allograft: A Clinical, Radiographic, Micro-Computed Tomography, and Histologic Study Evaluating Dimensional Changes and New Bone Formation of the Alveolar Ridge. *Journal of Periodontology*, 83(5), 581–589. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110365>
- Calasans-Maia, M., Resende, R., Fernandes, G., Calasans-Maia, J., Alves, A. T., & Granjeiro, J. M. (2014). A randomized controlled clinical trial to evaluate a new xenograft for alveolar socket preservation. *Clinical Oral Implants Research*, 25(10), 1125–1130. <https://doi.org/10.1111/clr.12237>
- Canullo, L., Heinemann, F., Gedrange, T., Biffar, R., & Kunert-Keil, C. (2013). Histological evaluation at different times after augmentation of extraction sites grafted with a magnesium-enriched hydroxyapatite: Double-blinded randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*, 24(4), 398–406. <https://doi.org/10.1111/clr.12035>
- 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. <https://doi.org/10.11607/prd.00.1078>
- Casado, P. L., Duarte, M. E. L., Carvalho, W., Esmeraldo Da Silva, L., & Barboza, E. P. (2010). Ridge bone maintenance in human after extraction. *Implant Dentistry*, 19(4), 314–322. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181dec322>
- Chang, H., Kim, S., Hwang, J. W., Kim, S., Koo, K. T., Kim, T. Il, ... Rhyu, I. C. (2017). Comparative, randomized, double-blind clinical study of alveolar ridge preservation using an extracellular matrix-based dental resorbable membrane in the extraction socket. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 47(3), 165–173. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.3.165>
- Cheah, C. W., Vaithilingam, R. D., Siar, C. H., Swaminathan, D., & Hornbuckle, G. C. (2014). Histologic, histomorphometric, and cone-beam computerized tomography analyses of calcium sulfate and platelet-rich plasma in socket preservation: A pilot study. *Implant Dentistry*, 23(5),

593–601. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000148>

- Cook, D. C., & Mealey, B. L. (2013). Histologic Comparison of Healing Following Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Two Different Xenograft Protocols. *Journal of Periodontology*, *84*(5), 585–594. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120219>
- Crespi, R., Capparè, P., & Gherlone, E. (2009). Magnesium-Enriched Hydroxyapatite Compared to Calcium Sulfate in the Healing of Human Extraction Sockets: Radiographic and Histomorphometric Evaluation at 3 Months. *Journal of Periodontology*, *80*(2), 210–218. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080400>
- De Tullio, I., Caputi, S., Perfetti, G., Mavriqi, L., Wismeijer, D., & Traini, T. (2019). A human clinical and histomorphometrical study on different resorbable and non-resorbable bone substitutes used in post-extractive sites. Preliminary results. *Materials*, *12*(15), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ma12152408>
- Debel, M., Toma, S., Vandenberghe, B., Brex, M. C., & Lasserre, J. F. (2021). Alveolar ridge dimensional changes after two socket sealing techniques. A pilot randomized clinical trial. In *Clinical Oral Investigations*. Clinical Oral Investigations. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03428-9>
- Demetter, R. S., Calahan, B. G., & Mealey, B. L. (2017). Histologic Evaluation of Wound Healing After Ridge Preservation With Cortical, Cancellous, and Combined Cortico-Cancellous Freeze-Dried Bone Allograft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, *88*(9), 860–868. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170155>
- Eskow, A. J., & Mealey, B. L. (2014). Evaluation of Healing Following Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Cortical Versus Cancellous Freeze-Dried Bone Allograft. *Journal of Periodontology*, *85*(4), 514–524. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130178>
- Fernandes, P. G., Novaes, A. B., de Queiroz, A. C., de Souza, S. L. S., Taba, M., Palioto, D. B., & de Moraes Grisi, M. F. (2011). Ridge Preservation With Acellular Dermal Matrix and Anorganic Bone Matrix Cell-Binding Peptide P-15 After Tooth Extraction in Humans. *Journal of Periodontology*, *82*(1), 72–79. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100241>
- Fernandes, P., Muglia, V., Reino, D., Maia, L., Grisi, M., de Souza, S., ... Arthur, A. (2016). Socket Preservation Therapy with Acellular Dermal Matrix and Mineralized Bone Allograft After Tooth Extraction in Humans: A Clinical and Histomorphometric Study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *36*(2), e16–e25. <https://doi.org/10.11607/prd.2307>
- Fischer, K., Mühlemann, S., Jung, R., 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>

- Flügge, T., Nelson, K., Nack, C., Stricker, A., & Nahles, S. (2015). 2-Dimensional changes of the soft tissue profile of augmented and non-augmented human extraction sockets: A randomized pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(4), 390–397. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12386>
- G, V., H, G., H, M., & M, H. (2003). Clinical and histologic comparison of an allograft in an experimental putty carrier versus a xenograft for ridge preservation. (Abstract). *Journal of Periodontology*, 74(9), 491–497. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/939/CN-00508939/frame.html>
- Gholami, G. A., Najafi, B., Mashhadiabbas, F., Goetz, W., & Najafi, S. (2012). Clinical, histologic and histomorphometric evaluation of socket preservation using a synthetic nanocrystalline hydroxyapatite in comparison with a bovine xenograft: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1198–1204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02288.x>
- Girish Kumar, N., Chaudhary, R., Kumar, I., Arora, S. S., Kumar, N., & Singh, H. (2018). To assess the efficacy of socket plug technique using platelet rich fibrin with or without the use of bone substitute in alveolar ridge. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 1, 0–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411166> <http://link.springer.com/10.1007/s10006-018-0680-3>
- Guarnieri, R., Testarelli, L., Stefanelli, L., De Angelis, F., Mencio, F., Pompa, G., & Di Carlo, S. (2017). Bone Healing in Extraction Sockets Covered With Collagen Membrane Alone or Associated With Porcine-Derived Bone Graft: a Comparative Histological and Histomorphometric Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 8(4), 1–9. <https://doi.org/10.5037/jomr.2017.8404>
- Hassan, M., Prakasam, S., Bain, C., Ghoneima, A., & Liu, S. (2017). A Randomized Split-Mouth Clinical Trial on Effectiveness of Amnion-Chorion Membranes in Alveolar Ridge Preservation: A Clinical, Radiologic, and Morphometric Study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(6), 1389–1398. <https://doi.org/10.11607/jomi.5875>
- Hoang, T. N., & Mealey, B. L. (2012). Histologic Comparison of Healing After Ridge Preservation Using Human Demineralized Bone Matrix Putty With One Versus Two Different-Sized Bone Particles. *Journal of Periodontology*, 83(2), 174–181. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110209>
- Ivanova, V., Chenchev, I., Zlatev, S., & Kanazirski, N. (2019). Dimensional Ridge Alterations and Histomorphometric Analysis Following Socket Preservation With Prf or Allograft. Randomized Controlled Clinical Study. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 25(4),

2853–2861. <https://doi.org/10.5272/jimab.2019254.2853>

- Jenabian, N., Aisenpouri, Seidmajidi, M., & Bijani, A. (2014). *The clinical, Histological and Histomorphometrical evaluation of decalcified freeze-dried bone allogenic graft (DFDBA) with Plasma Rich Growth Factor (PRGF) for Alveolar Ridge Preservation*. 8(22), 664–672.
- Joshi, C. P., Dani, N. H., & Khedkar, S. U. (2016). Alveolar ridge preservation using autogenous tooth graft versus beta-tricalcium phosphate alloplast: A randomized, controlled, prospective, clinical pilot study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(4), 429–434. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.188335>
- Jung, G. U., Jeon, T. H., Kang, M. H., Um, I. W., Song, I. S., Ryu, J. J., & Jun, S. H. (2018). Volumetric, radiographic, and histologic analyses of demineralized dentin matrix combined with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for ridge preservation: A prospective randomized controlled trial in comparison with xenograft. *Applied Sciences (Switzerland)*, 8(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/app8081288>
- Karaca, C., Er, N., Gülşahi, A., & Köseoğlu, O. T. (2015). Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: Volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(6), 774–780. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.015>
- Kim, Y. J., Lee, J. Y., Kim, J. E., Park, J. C., Shin, S. W., & Cho, K. S. (2014). Ridge preservation using demineralized bone matrix gel with recombinant human bone morphogenetic protein-2 after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(7), 1281–1290. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.01.022>
- Kim, Y. K., Yun, P. Y., Lee, H. J., Ahn, J. Y., & Kim, S. G. (2011). Ridge preservation of the molar extraction socket using collagen sponge and xenogeneic bone grafts. *Implant Dentistry*, 20(4), 267–272. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182166afc>
- Kollati, P., Koneru, S., Dwarakanath, C. D., & Gottumukkala, S. N. V. S. (2018). Effectiveness of naturally derived bovine hydroxyapatite (Cerabone™) combined with platelet-rich fibrin matrix in socket preservation: A randomized controlled clinical trial. *Indian Society of Periodontology*, 23(May), 145–151. <https://doi.org/10.4103/jisp.jisp>
- Kutkut, A., Andreana, S., Kim, H., & Monaco Jr., E. (2012). Extraction Socket Preservation Graft Before Implant Placement With Calcium Sulfate Hemihydrate and Platelet-Rich Plasma: A Clinical and Histomorphometric Study in Humans. *Journal of Periodontology*, 83(4), 401–409. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110237>
- Lai, V. J., Michalek, J. E., Liu, Q., & Mealey, B. L. (2020). Ridge preservation following tooth extraction using bovine xenograft compared with porcine xenograft: A randomized controlled

- clinical trial. *Journal of Periodontology*, 91(3), 361–368. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0211>
- Laurito, D., Lollobrigida, M., Gianno, F., Bosco, S., Lamazza, L., & De Biase, A. (2017). Alveolar Ridge Preservation with nc-HA and d-PTFE Membrane: A Clinical, Histologic, and Histomorphometric Study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(2), 283–290. <https://doi.org/10.11607/prd.2731>
- Lee, D.-W., Pi, S.-H., Lee, S.-K., & Kim, E.-C. (2009). Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts, irradiated cancellous allografts, and solvent-dehydrated allografts in humans. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(4), 609–615. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885400>
- Lee, J. H., Kim, D. H., & Jeong, S. N. (2020). Comparative assessment of anterior maxillary alveolar ridge preservation with and without adjunctive use of enamel matrix derivative: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 31(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/clr.13530>
- Lee, J. S., Cha, J. K., & Kim, C. S. (2018). Alveolar ridge regeneration of damaged extraction sockets using deproteinized porcine versus bovine bone minerals: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(5), 729–737. <https://doi.org/10.1111/cid.12628>
- Lee, J. Y., Lee, J., & Kim, Y. K. (2013). Comparative analysis of guided bone regeneration using autogenous tooth bone graft material with and without resorbable membrane. *Journal of Dental Sciences*, 8(3), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2013.03.001>
- Levi, I., Halperin-Sternfeld, M., Horwitz, J., Zigdon-Giladi, H., & Machtei, E. E. (2017). Dimensional changes of the maxillary sinus following tooth extraction in the posterior maxilla with and without socket preservation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(5), 952–958. <https://doi.org/10.1111/cid.12521>
- Lim, H. C., Jung, U. W., You, H., & Lee, J. S. (2017). Randomized clinical trial of ridge preservation using porcine bone/cross-linked collagen vs. bovine bone/non-cross-linked collagen: cone beam computed tomographic analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 28(12), 1492–1500. <https://doi.org/10.1111/clr.13017>
- 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>
- Luczyszyn, S. M., Papalexiou, V., Novaes, A. B., Grisi, M. F. M., Souza, S. L. S., & Taba, M. (2005). Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant Dentistry*, 14(2), 176–184.

<https://doi.org/10.1097/01.id.0000165082.77499.41>

- Mandarino, D., Luz, D., Moraschini, V., Rodrigues, D. M., & Barboza, E. S. P. (2018). Alveolar ridge preservation using a non-resorbable membrane: randomized clinical trial with biomolecular analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(11), 1465–1473. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.06.011>
- Marconcini, S., Giammarinaro, E., Derchi, G., Alfonsi, F., Covani, U., & Barone, A. (2018). Clinical outcomes of implants placed in ridge-preserved versus nonpreserved sites: A 4-year randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(6), 906–914. <https://doi.org/10.1111/cid.12682>
- Mardas, N., Chadha, V., & Donos, N. (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), 688–698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x>
- Mardas, N., D’Aiuto, F., Mezzomo, L., Arzoumanidi, M., & Donos, N. (2011). Radiographic alveolar bone changes following ridge preservation with two different biomaterials. *Clinical Oral Implants Research*, 22(4), 416–423. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02154.x>
- Masood, F., Nicholson, J., Beckerley, J., Liang, H., & Radfar, L. (2016). Comparison of Healing Following Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Anorganic Bovine Bone Mineral Particulate and Self-Expanding Composite Graft. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 37(8), e1–e4.
- Meloni, S. M., Tallarico, M., Lolli, F. M., Deledda, A., Pisano, M., & Jovanovic, S. A. (2015). Postextraction socket preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 8(1), 39–48.
- Moghaddas, H., Amjadi, M. R., & Naghsh, N. (2012). Clinical and biometrical evaluation of socket preservation using demineralized freeze-dried bone allograft with and without the palatal connective tissue as a biologic membrane. *Dental Research Journal*, 9(6), 758–763.
- Nam, H. W., Park, J. B., Lee, J. Y., Rhee, S. H., Lee, S. C., Koo, K. T., ... Chung, C. P. (2011). Enhanced ridge preservation by bone mineral bound with collagen-binding synthetic oligopeptide: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology*, 82(3), 471–480. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100193>
- Nam, J. W., Khureltoptokh, S., Choi, H. M., Lee, A. R., Park, Y. B., & Kim, H. J. (2017). Randomised controlled clinical trial of augmentation of the alveolar ridge using recombinant human bone morphogenetic protein 2 with hydroxyapatite and bovine-derived xenografts: comparison of

- changes in volume. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(8), 822–829. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.07.017>
- 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/clr.12889>
- Natto, Z. S., Parashis, A. O., Jeong, Y. N., Preservation, R., Controlled, A. R., & Study, V. (2020). Soft Tissue changes after using Collagen Matrix Seal or Collagen Sponge with Cover Letter. *Journal of Oral Implantology Soft*, 46(6), 588–593. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369569/>
- Natto, Z. S., Parashis, A., Steffensen, B., Ganguly, R., Finkelman, M. D., & Jeong, Y. N. (2017). Efficacy of collagen matrix seal and collagen sponge on ridge preservation in combination with bone allograft: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(6), 649–659. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12722>
- Neiva, R. F., Tsao, Y.-P., Eber, R., Shotwell, J., Billy, E., & Wang, H.-L. (2008). Effects of a Putty-Form Hydroxyapatite Matrix Combined With the Synthetic Cell-Binding Peptide P-15 on Alveolar Ridge Preservation. *Journal of Periodontology*, 79(2), 291–299. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070038>
- Nelson, A. C., & Mealey, B. L. (2020). A randomized controlled trial on the impact of healing time on wound healing following ridge preservation using a 70%/30% combination of mineralized and demineralized freeze-dried bone allograft. *Journal of Periodontology*, 91(10), 1256–1263. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0610>
- Nevins, M., Mendoza-Azpur, G., De Angelis, N., & Kim, D. (2018). The Biocompatibility of Cyanoacrylate Tissue Adhesive in Conjunction with a Collagen Membrane for Providing Soft and Hard Tissue Regeneration in Extraction Socket Preservation Procedures. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 38, s37–s42. <https://doi.org/10.11607/prd.3770>
- Ntounis, A., Geurs, N., Vassilopoulos, P., & Reddy, M. (2015). Clinical Assessment of Bone Quality of Human Extraction Sockets After Conversion with Growth Factors. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(1), 196–201. <https://doi.org/10.11607/jomi.3518>
- Nunes, F. A. S., Pignaton, T. B., Novaes, A. B., Taba, M., Messoria, M. R., Palioto, D. B., ... de Souza, S. L. S. (2018). Evaluation of a bone substitute covered with a collagen membrane for ridge preservation after tooth extraction. Clinical and tomographic randomized controlled study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 29(4), 424–433. <https://doi.org/10.1111/clr.13140>
- Ovcharenko, N., Greenwell, H., Katwal, D., Patel, A., Hill, M., Shumway, B., & Cockerham, B.

- (2020). A Comparison of the Effect of Barrier Membranes on Clinical and Histologic Hard and Soft Tissue Healing with Ridge Preservation. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 40(3), 365–371. <https://doi.org/10.11607/prd.4120>
- Pang, C., Ding, Y., Hu, K., Zhou, H., Qin, R., & Hou, R. (2016). Influence of preservation of the alveolar ridge on delayed implants after extraction of teeth with different defects in the buccal bone. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(2), 176–180. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.11.025>
- Pang, C., Ding, Y., Zhou, H., Qin, R., Hou, R., Zhang, G., & Hu, K. (2014). Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(5), 1698–1702. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000887>
- Pang, K. M., Um, I. W., Kim, Y. K., Woo, J. M., Kim, S. M., & Lee, J. H. (2017). Autogenous demineralized dentin matrix from extracted tooth for the augmentation of alveolar bone defect: a prospective randomized clinical trial in comparison with anorganic bovine bone. *Clinical Oral Implants Research*, 28(7), 809–815. <https://doi.org/10.1111/clr.12885>
- Parashis, A. O., Hawley, C. E., Stark, P. C., Ganguly, R., Hanley, J. B., & Steffensen, B. (2016). Prospective Clinical and Radiographic Study of Alveolar Ridge Preservation Combining Freeze-Dried Bone Allograft With Two Xenogeneic Collagen Matrices. *Journal of Periodontology*, 87(4), 416–425. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150500>
- Pelegrine, A. A., Da Costa, C. E. S., Correa, M. E. P., & Marques, J. F. C. (2010). Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clinical Oral Implants Research*, 21(5), 535–542. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01891.x>
- 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. <https://doi.org/10.11607/prd.00.1087>
- Poulias, E., Greenwell, H., Hill, M., Morton, D., Vidal, R., Shumway, B., & Peterson, T. L. (2013). Ridge Preservation Comparing a Socket Allograft Alone to a Socket Allograft Plus a Facial Overlay Xenograft: A Clinical and Histologic Study in Humans. *Journal of Periodontology*, (November), 1–13. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120585>
- Ramaglia, L., Saviano, R., Matarese, G., Cassandro, F., Williams, R., & Isola, G. (2018). Histologic Evaluation of Soft and Hard Tissue Healing Following Alveolar Ridge Preservation with Deproteinized Bovine Bone Mineral Covered with Xenogenic Collagen Matrix. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 38(5), 737–745.

<https://doi.org/10.11607/prd.3565>

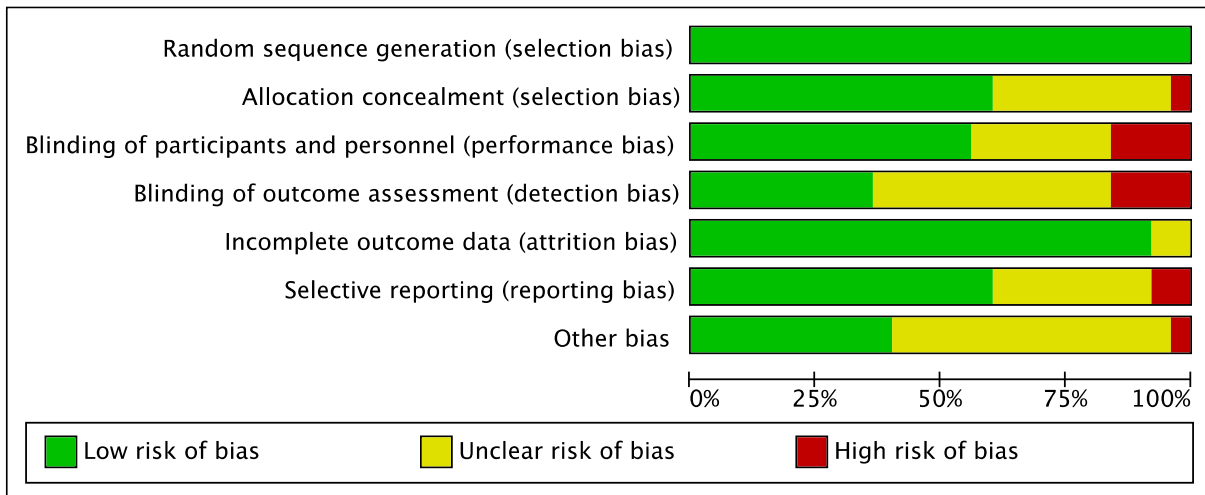
- Reichert, C., Wenghoefer, M., Kutschera, E., Götz, W., & Jäger, A. (2014). Alveolenerhalt mit einem nanopartikulärem Hydroxylapatit verringert den Ausprägungsgrad von Gingivaduplikaturen - eine prospektive klinische Studie. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 75(1), 7–15. <https://doi.org/10.1007/s00056-013-0175-7>
- Resende, R. F. B., Sartoretto, S. C., Uzeda, M. J., Alves, A. T. N. N., Calasans-Maia, J. A., Rossi, A. M., ... Calasans-Maia, M. D. (2019). Randomized controlled clinical trial of nanostructured carbonated hydroxyapatite for alveolar bone repair. *Materials*, 12(22). <https://doi.org/10.3390/ma12223645>
- Rocuzzo, M., Gaudio, L., Bunino, M., & Dalmaso, P. (2014). Long-Term Stability of Soft Tissues Following Alveolar Ridge Preservation: 10-Year Results of a Prospective Study Around Nonsubmerged Implants. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 34(6), 795–804. <https://doi.org/10.11607/prd.2133>
- Sadeghi, R., Babaei, M., Miremadi, S. A., & Abbas, F. M. (2016). A randomized controlled evaluation of alveolar ridge preservation following tooth extraction using deproteinized bovine bone mineral and demineralized freeze-dried bone allograft. *Dental Research Journal*, 13(2), 151–159. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.178202>
- Saliba, V., Nader, N., Berberi, A., & Chamoun, W. T. (2020). Collagen Versus Xenograft Bovine Bone Inserted Into Extraction Sockets: Healing and Pain Management. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01411-1>
- Sàndor, G. K. B., Kainulainen, V. T., Queiroz, J. O., Carmichael, R. P., & Oikarinen, K. S. (2003). Preservation of ridge dimensions following grafting with coral granules of 48 post-traumatic and post-extraction dento-alveolar defects. *Dental Traumatology*, 19(4), 221–227. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2003.00164.x>
- Sapata, V. M., Llanos, A. H., Cesar Neto, J. B., Jung, R. E., Thoma, D. S., Hämmerle, C. H. F., ... Romito, G. A. (2020). Deproteinized bovine bone mineral is non-inferior to deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen in maintaining the soft tissue contour post-extraction: A randomized trial. *Clinical Oral Implants Research*, 31(3), 294–301. <https://doi.org/10.1111/clr.13570>
- Sbordone, C., Toti, P., Martuscelli, R., Guidetti, F., Porzio, M., & Sbordone, L. (2017). Evaluation of volumetric dimensional changes in posterior extraction sites with and without ARP using a novel imaging device. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(6), 1044–1053. <https://doi.org/10.1111/cid.12537>
- Scheyer, E. T., Heard, R., Janakievski, J., Mandelaris, G., Nevins, M. L., Pickering, S. R., ... Nagursky,

- H. (2016). A randomized, controlled, multicentre clinical trial of post-extraction alveolar ridge preservation. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(12), 1188–1199. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12623>
- Schneider, D., Schmidlin, P. R., Philipp, A., Annen, B. M., Ronay, V., Hämmerle, C. H. F., ... Jung, R. E. (2014). Labial soft tissue volume evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(6), 612–617. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12246>
- Schnutenhaus, S., Doering, I., Dreyhaupt, J., Rudolph, H., & Luthardt, R. G. (2018). Alveolar ridge preservation with a collagen material: A randomized controlled trial. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 48(4), 236–250. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.4.236>
- Schnutenhaus, S., Martin, T., Dreyhaupt, J., Rudolph, H., & Luthardt, R. G. (2018). Dimensional Changes of the Soft Tissue after Alveolar Ridge Preservation with a Collagen Material. A Clinical Randomized Trial. *The Open Dentistry Journal*, 12(1), 389–399. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010389>
- Schulz, M. C., Kallweit, M. B., Kallweit, S., Koch, R., Lauer, G., Mai, R., & Hoffmann, T. (2016). Autogenous bone and a bovine bone substitute for ridge preservation: Preliminary clinical and histologic findings. *Australian Dental Journal*, 61(1), 62–70. <https://doi.org/10.1111/adj.12313>
- Serrano Méndez, C. A., Lang, N. P., Caneva, M., Ramírez Lemus, G., Mora Solano, G., & Botticelli, D. (2017). Comparison of allografts and xenografts used for alveolar ridge preservation. A clinical and histomorphometric RCT in humans. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(4), 608–615. <https://doi.org/10.1111/cid.12490>
- Shakibaie-M, B. (2013). Comparison of the Effectiveness of Two Different Bone Substitute Materials for Socket Preservation After Tooth Extraction: A Controlled Clinical Study. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 33(2), 223–228. <https://doi.org/10.11607/prd.0734>
- Sisti, A., Canullo, L., Mottola, M. P., Covani, U., Barone, A., & Botticelli, D. (2012). Clinical evaluation of a ridge augmentation procedure for the severely resorbed alveolar socket: Multicenter randomized controlled trial, preliminary results. *Clinical Oral Implants Research*, 23(5), 526–535. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02386.x>
- Souza, S. L. S., Novaes, A. B., Pontes, C. C., Taba, M., Grisi, M. F. M., & Silveira E Souza, A. M. M. (2010). Guided bone regeneration with intentionally exposed membranes and its implications for implant dentistry. A 6 months re-entry randomized clinical trial. *Journal of Osseointegration*, 2(2), 45–51. <https://doi.org/10.23805/jo.2010.02.02.02>
- 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>
- Suttapreyasri, S., & Leepong, N. (2013). Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 24(4), 1088–1094. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31828b6dc3>
- 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* (pp. 289–296). pp. 289–296.
- Tarun Kumar, A., Chaitra, N., Gayatri Divya, P., Triveni, M., & Mehta, D. S. (2019). A clinico-radiographic and histomorphometric analysis of alveolar ridge preservation using calcium phosphosilicate, PRF, and collagen plug. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 41(1). <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0215-3>
- Taschieri, S., Del Fabbro, M., Panda, S., Goker, F., Babina, K. S., Tampieri, A., & Mortellaro, C. (2019). Prospective clinical and histologic evaluation of alveolar socket healing following ridge preservation using a combination of hydroxyapatite and collagen biomimetic xenograft versus demineralized bovine bone. *Journal of Craniofacial Surgery*, 30(4), 1089–1094. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005416>
- Thakkar, D. J., Deshpande, N. C., Dave, D. H., & Narayankar, S. D. (2016). A comparative evaluation of extraction socket preservation with demineralized freeze-dried bone allograft alone and along with platelet-rich fibrin: A clinical and radiographic study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 7(3), 371–376. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.188567>
- Thalmair, T., Fickl, S., Schneider, D., Hinze, M., & Wachtel, H. (2013). Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques - A volumetric study. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(7), 721–727. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12111>
- Thoma, D. S., Bienz, S. P., Lim, H. C., Lee, W. Z., Hämmerle, C. H. F., & Jung, R. E. (2020). Explorative randomized controlled study comparing soft tissue thickness, contour changes, and soft tissue handling of two ridge preservation techniques and spontaneous healing two months after tooth extraction. *Clinical Oral Implants Research*, 31(6), 565–574. <https://doi.org/10.1111/clr.13594>
- Toloue, S. M., Chesnoiu-Matei, I., & Blanchard, S. B. (2012). A Clinical and Histomorphometric Study of Calcium Sulfate Compared With Freeze-Dried Bone Allograft for Alveolar Ridge Preservation. *Journal of Periodontology*, 83(7), 847–855. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110470>
- Tomasi, C., Donati, M., Cecchinato, D., Szathvary, I., Corrà, E., & Lindhe, J. (2018). Effect of socket

- grafting with deproteinized bone mineral: An RCT on dimensional alterations after 6 months. *Clinical Oral Implants Research*, 29(5), 435–442. <https://doi.org/10.1111/clr.13141>
- Walker, C. J., Prihoda, T. J., Mealey, B. L., Lasho, D. J., Noujeim, M., & Huynh-Ba, G. (2017). Evaluation of Healing at Molar Extraction Sites With and Without Ridge Preservation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 88(3), 241–249. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160445>
- Wang, T., Ren, H., Wang, Q., Li, S., Lu, Y., Liu, Q., ... Wang, Y. (2017). Effectiveness of guided bone regeneration and protein collagen sponge on socket preservation post tooth-extraction. *Biomedical Research (India)*, 28(12), 5402–5407.
- Wongpairojpanich, J., Kijartorn, P., Suwanprateeb, J., & Buranawat, B. (2021). Effectiveness of bilayer porous polyethylene membrane for alveolar ridge preservation: A randomized controlled trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 23(1), 73–85. <https://doi.org/10.1111/cid.12965>
- Wood, R. A., & Mealey, B. L. (2012). Histologic Comparison of Healing After Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Mineralized Versus Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft. *Journal of Periodontology*, 83(3), 329–336. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110270>
- Yang, W., Zhou, W., Li, N., Huang, Y., Cheng, X., Shuai, B., & Wen, B. (2019). A Clinical Study of Early Intervention with Coralline Hydroxyapatite on Fresh Extraction Sockets. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 19(11), 6956–6960. <https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16419>
- Zhao, L., Xu, T., Hu, W., & Chung, K. H. (2018). Preservation and augmentation of molar extraction sites affected by severe bone defect due to advanced periodontitis: A prospective clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(3), 333–344. <https://doi.org/10.1111/cid.12585>

Figure S2. Risk of bias of included studies



Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aimetti 2009	●	●	●	●	●	●	●
Avila-Ortiz 2019	●	●	●	●	●	●	●
Barone 2008	●	●	●	●	●	●	●
Barone 2013	●	●	●	●	●	●	●
Barone 2014	●	●	●	●	●	●	●
Barone 2011	●	●	●	●	●	●	●
Barone 2017	●	●	●	●	●	●	●
Cha 2019	●	●	●	●	●	●	●
Engelhardt 2011	●	●	●	●	●	●	●
Festa 2011	●	●	●	●	●	●	●
Forek 2009	●	●	●	●	●	●	●
Guarneri 2017	●	●	●	●	●	●	●
Hong 2018	●	●	●	●	●	●	●
Isabella 2003	●	●	●	●	●	●	●
Iorio-Siciliano 2017	●	●	●	●	●	●	●
Iorio-Siciliano 2020	●	●	●	●	●	●	●
Jonker 2021	●	●	●	●	●	●	●
Jung 2013	●	●	●	●	●	●	●
Jung 2018	●	●	●	●	●	●	●
Kotsakis 2014	●	●	●	●	●	●	●
Lee 2020	●	●	●	●	●	●	●
Lim 2019	●	●	●	●	●	●	●
Machtei 2018	●	●	●	●	●	●	●
Saito 2020	●	●	●	●	●	●	●
Stumbras 2020	●	●	●	●	●	●	●

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática que compõe o corpo principal desta dissertação incluiu 22 estudos, totalizando 47 braços que foram analisados quantitativamente. Quinze estudos compararam pelo menos uma das técnicas de selamento alveolar com cicatrização espontânea, enquanto os outros sete braços compararam diferentes técnicas de selamento alveolar, sem o uso de um grupo controle negativo. Quatorze estudos utilizaram medidas clínicas, 7 tomográficas, e um estudo aplicou ambas as medidas. A meta-análise convencional mostrou alta heterogeneidade entre estudos e técnicas de selamento do alvéolo ($I^2=96.8\%$). A média ponderada de mudança óssea horizontal estimada para os braços de estudos que avaliaram cicatrização espontânea foi de -3.10mm. Para os grupos de fechamento por primeira intenção, cicatrização aberta com barreira, e cicatrização aberta sem barreira, as médias ponderadas estimadas foram de -1.86mm, -1.60mm e -2.25mm, respectivamente. Na meta-regressão, a técnica de selamento alveolar foi a única variável que explicou significativamente a heterogeneidade observada. É importante mencionar que a maneira como a medida foi feita (clínica ou tomográfica) não explicou a heterogeneidade.

A meta-análise em rede mostrou que foi possível comparar direta e indiretamente as três técnicas de selamento alveolar e cicatrização espontânea. A Tabela 1 mostra a comparação entre o tamanho do efeito de cada uma das técnicas de selamento alveolar, tendo a cicatrização espontânea como referência. Fechamento por primeira intenção e cicatrização aberta com barreira levaram a uma redução dimensional horizontal significativamente menor que cicatrização espontânea, resultando em rebordos alveolares 1.65mm e 1.45mm mais espessos, respectivamente. Não houve diferença entre cicatrização espontânea e cicatrização aberta sem membrana, e a diferença entre os grupos fechamento primário e cicatrização aberta com membrana foi de 0.20mm. A meta-análise em rede mostrou que a modalidade de selamento alveolar com maior probabilidade de ser o melhor tratamento foi o fechamento primário (65.8%), seguido por cicatrização aberta com membrana (34.0%) e cicatrização aberta sem membrana (0.2%).

Tabela 1. Comparação do tamanho do efeito e probabilidade de ser o melhor tratamento para cada técnica de selamento alveolar estimada pela MAR

Tratamento de referência	Tratamento em comparação	Tamanho do efeito	Intervalo de predição de 95%
Cicatrização espontânea	Cicatrização por primeira intenção	1.55	0.83 – 2.26
	Cicatrização aberta com barreira	1.20	0.64 – 1.75
	Cicatrização aberta sem barreira	-0.51	-2.02 – 1.02
Cicatrização com barreira	Cicatrização aberta sem barreira	-0.68	-1.79 – 0.43
	Cicatrização por primeira intenção	0.35	-1.09 – 0.38
Cicatrização por primeira intenção	Cicatrização aberta com barreira	-1.03	-2.17 – 0.11
	Cicatrização aberta sem barreira		
		Probabilidade de ser o melhor tratamento	
	Cicatrização por primeira intenção	81.2%	
	Cicatrização aberta com barreira	15.6%	
	Cicatrização aberta sem barreira	3.2%	
	Cicatrização espontânea	0.0%	

* Valores negativos indicam maior espessura óssea no tratamento em comparação do que no tratamento referência. Valores negativos indicam menor espessura óssea no tratamento em comparação do que no tratamento referência.

Essa revisão sistemática confirmou as evidências anteriores de que as técnicas de PA são capazes de significativamente reduzir a reabsorção óssea pós-exodontia. Entretanto, foi observada alta heterogeneidade nos estudos incluídos, o que foi explicada através de meta-regressão, principalmente por conta das diferentes técnicas de selamento do alvéolo. Os diferentes graus de eficácia das técnicas

de selamento do alvéolo foram confirmados através da realização de uma meta-análise em rede, que demonstrou que PA com fechamento por primeira intenção da ferida e da técnica de cicatrização aberta (por segunda intenção) com barreira foram superiores que a cicatrização espontânea e cicatrização aberta sem barreira.

Nesta revisão, PA com fechamento por primeira intenção apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento. Entretanto, quando comparando essa técnica com “open-healing” com barreira, a diferença na mudança da espessura do rebordo alveolar foi de 0.20mm, o que pode ser considerada como uma diferença com pouca relevância clínica. Esta revisão encontrou três opções para realizar PA com fechamento por primeira intenção. A primeira e mais testada (8 estudos, 66.7%) é através do clássico retalho avançado coronalmente, o que representa um menor custo para o paciente, visto que não há necessidade de biomaterial, porém aumenta o tempo cirúrgico e morbidade, aumentando os riscos de eventos adversos como recessão gengival nos dentes adjacentes, defeito nas papilas gengivais e mudança na posição da junção mucogengival para uma posição mais coronal, reduzindo a faixa de tecido queratinizado (Barone et al., 2014). A segunda envolve a utilização de um enxerto gengival livre (EGF), que foi utilizado em apenas um estudo incluído nessa revisão, com o objetivo de compensar a redução do volume de tecido mole (Karaca, Er, Gülşahi, & Köseoğlu, 2015; Landsberg, 2008), mas adicionando uma região cirúrgica doadora o que pode aumentar morbidade, tempo cirúrgico e insatisfação do paciente. É importante mencionar que uma revisão sistemática prévia demonstrou que PA com EGF não mostrou efeitos positivos quando comparado à PA com cicatrização por segunda intenção (J. Lee et al., 2018). A terceira alternativa para fechamento por primeira intenção é selar o alvéolo com um substituto de tecido mole (3 estudos incluídos), como matriz de colágeno, que reduziria morbidade e desconforto do paciente por eliminar a necessidade de uma região doadora, porém, aumentando os custos. Por outro lado, as técnicas de cicatrização aberta foram propostas para simplificar a PA por eliminar a necessidade das técnicas de fechamento por primeira intenção mencionadas anteriormente, sendo vantajosas por reduzirem passos cirúrgicos, tempo e morbidade.

Outra alternativa da técnica cicatrização aberta é deixar o substituto ósseo intencionalmente exposto à cavidade oral sem o uso de barreiras, o que facilitaria ainda mais a PA para clínicos e pacientes. Essa técnica é relativamente nova e foi relatada em poucos estudos incluídos nessa revisão (Aimetti, Romano, Griga, & Godio, 2009; Brkovic et al., 2012; Jung et al., 2013b; Lim et al., 2019). Três deles (Aimetti et al., 2009; Brkovic et al., 2012; Lim et al., 2019) encontraram mudanças na espessura do rebordo alveolar variando de 1.29 a 2.49mm. Entretanto, outro estudo (Jung et al., 2013b) ao utilizar essa técnica, encontrou resultados muito inferiores quando usando b-TCP, o que explica a média de perda óssea horizontal observada na análise quantitativa final. Levando isso em consideração, consideramos que a técnica cicatrização aberta sem barreiras não deve ser recomendada nesse

momento, e mais ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para que haja melhores estimativas para comparar a eficácia dessa técnica.

Nessa revisão, optamos por incluir apenas ensaios clínicos randomizados que utilizaram substitutos ósseos por conta da sua larga aplicação e evidência científica disponível (Atieh et al., 2015; Canellas et al., 2019; Majzoub et al., 2019; Papageorgiou et al., 2016). Portanto, nossos resultados só devem ser aplicados nesse tipo de PA e não em outros que não utilizaram substitutos ósseos ou testaram outras alternativas como fibrina rica em plaquetas, medula óssea, proteínas regenerativas e etc.

A maioria dos estudos incluídos nessa revisão avaliaram alterações ósseas através das medidas clínicas durante a cirurgia de instalação de implantes. A análise estratificada mostrou que os estudos que avaliaram de maneira clínica e tomográfica apresentaram resultados similares e isso não explicou a heterogeneidade e nem alterou as comparações entre as técnicas de selamento do alvéolo na meta-regressão. Portanto, nós analisamos os estudos clínicos e radiográficos juntos, o que forneceu um maior número de estudos e comparações diretas/indiretas, permitindo a condução da meta-análise em rede sem inconsistência significativa. Embora as imagens tomográficas sejam largamente utilizadas e facilmente obtidas, sendo a tendência de futuros estudos sobre PA, esse achado é uma contribuição adicional dessa revisão sobre métodos e ferramentas para avaliar desfechos da PA.

Embora as mudanças na espessura do rebordo sejam consideradas o desfecho primário para avaliar a eficácia de PA, a análise de apenas essa variável no presente estudo pode ser considerada uma das suas limitações. Outros desfechos importantes, principalmente aqueles relacionados à preferência dos pacientes, devem ser avaliados no futuro para serem adicionados aos achados desse estudo sobre a tomada de decisão entre diferentes técnicas de selamento de alvéolo. A alta heterogeneidade observada entre estudos também pode ser considerada uma limitação, embora a meta-análise em rede não tenha encontrado inconsistência.

As abordagens analíticas aplicadas nessa revisão, que permitiram avaliar a contribuição das técnicas de selamento para a heterogeneidade observada e também estimando a relevância clínica e as colocando em ranking, estão entre as qualidades desse estudo. Até onde saibam os autores, essa é a primeira revisão sistemática sobre PA que abordou a eficácia comparativa entre diferentes técnicas de selamento alveolar após PA.

Pode ser concluído que PA com fechamento por primeira intenção foi mostrada como a melhor opção para reduzir remodelação óssea pós-exodontia. Entretanto, considerando a pequena magnitude da diferença entre as técnicas, PA através da técnica cicatrização aberta com barreira também pode ser considerada como uma alternativa eficaz. Por outro lado, a técnica cicatrização aberta sem barreiras precisa de mais evidências através da condução de mais ensaios clínicos randomizados para ser considerada como uma técnica válida para a prática clínica.

4. REFERÊNCIAS

- Aimetti, M., Romano, F., Griga, F. B., & Godio, L. (2009). Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(5), 902–909. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865631>
- Al Yafi, F., Alchawaf, B., & Nelson, K. (2019). What is the Optimum for Alveolar Ridge Preservation? *Dental Clinics of North America*, 63(3), 399–418. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.007>
- 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>
- 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*, 2015(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010176.pub2>
- Avila-Ortiz, G., Elangovan, S., Kramer, K., Blanchette, D., & Dawson, D. (2014). Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 93(10), 950–958. <https://doi.org/10.1177/0022034514541127>
- Avila-Ortiz, G., Gubler, M., Romero-Bustillos, M., Nicholas, C. L., Zimmerman, M. B., & Barwacz, C. A. (2020). Efficacy of Alveolar Ridge Preservation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Dental Research*, 99(4), 402–409. <https://doi.org/10.1177/0022034520905660>
- Avila-Ortiz, G., Rodriguez, J., Rudek, I., Benavides, E., Rios, H., & Wang, H. (2014). Effectiveness of Three Different Alveolar Ridge Preservation Techniques: A Pilot Randomized Controlled Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(4), 509–521. <https://doi.org/10.11607/prd.1838>
- Barone, A., Toti, P., Piattelli, A., Iezzi, G., Derchi, G., & Covani, U. (2014). Extraction Socket Healing in Humans After Ridge Preservation Techniques: Comparison Between Flapless and Flapped Procedures in a Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 85(1), 14–23. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120711>
- Bassir, S., Alhareky, M., Wangsrimongkol, B., Jia, Y., & Karimbux, N. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of Hard Tissue Outcomes of Alveolar Ridge Preservation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33(5), 979–994. <https://doi.org/10.11607/jomi.6399>
- 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>

Brkovic, B. M. B., Prasad, H. S., Rohrer, M. D., Konandreas, G., Agrogiannis, G., Antunovic, D., & Sándor, G. K. B. (2012). Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: Clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clinical Oral Investigations*, 16(2), 581–590. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0531-1>

Buser, D., Bragger, U., Lang, N., & Nyman, S. (1990). *Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration* (pp. 22–32). pp. 22–32.

Canellas, J. V. D. S., Ritto, F. G., Figueredo, C. M. D. S., Fischer, R. G., de Oliveira, G. P., Thole, A. A., & Medeiros, P. J. D. (2019). Histomorphometric evaluation of different grafting materials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, (October). <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.10.007>

Cardaropoli, D., Tamagnone, L., Roffredo, A., & Gaveglio, L. (2014). Relationship Between the Buccal Bone Plate Thickness and the Healing of Postextraction Sockets With/Without Ridge Preservation. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(2), 211–217. <https://doi.org/10.11607/prd.1885>

Cha, J. K., Song, Y. W., Park, S. H., Jung, R. E., Jung, U. W., & Thoma, D. S. (2019). Alveolar ridge preservation in the posterior maxilla reduces vertical dimensional change: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 30(6), 515–523. <https://doi.org/10.1111/clr.13436>

Chappuis, V., 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>

Chen, S. T., & Buser, D. (2009). Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24 Suppl, 186–217. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885446>

Chiapasco, M., & Zaniboni, M. (2009). Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(SUPPL. 4), 113–123. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01781.x>

- 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 and Implant Science*, 47(6), 372–380. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.6.372>
- Diem, C., Bowers, G., & Moffit, W. (1972). Bone blending: a technique for osseous implants. *Journal of Periodontology*, 43(5), 295–297. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.5.295>
- Donos, N., Bosshardt, D., Lang, N., Graziani, F., Tonetti, M., Karring, T., & Kostopoulos, L. (2005). Bone formation by enamel matrix proteins and xenografts: An experimental study in the rat ramus. *Clinical Oral Implants Research*, 16(2), 140–146. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01088.x>
- Engler-Hamm, D., Cheung, W. S., Yen, A., Stark, P. C., & Griffin, T. (2011). Ridge Preservation Using a Composite Bone Graft and a Bioabsorbable Membrane With and Without Primary Wound Closure: A Comparative Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 82(3), 377–387. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090342>
- Esposito, M., Grusovin, M. G., Kwan, S., Worthington, H. V., & Coulthard, P. (2009). Interventions for replacing missing teeth: Bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Australian Dental Journal*, 54(1), 70–71. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2008.01093.x>
- Faria-Almeida, R., Astramskaite-Januseviciene, I., Puisys, A., & Correia, F. (2019). Extraction Socket Preservation with or without Membranes, Soft Tissue Influence on Post Extraction Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 10(3), 1–12. <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10305>
- Ghanaati, S., Schlee, M., Webber, M. J., Willershausen, I., Barbeck, M., Balic, E., ... Kirkpatrick, C. J. (2011). Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic. *Biomedical Materials*, 6(1). <https://doi.org/10.1088/1748-6041/6/1/015010>
- Hämmerle, C. H. F., Araújo, M. G., & Simion, M. (2012). Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*, 23(SUPPL. 5), 80–82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02370.x>
- Hoffmann, O., Bartee, B. K., Beaumont, C., Kasaj, A., Deli, G., & Zafiroopoulos, G.-G. (2008). Alveolar Bone Preservation in Extraction Sockets Using Non-Resorbable dPTFE Membranes: A Retrospective Non-Randomized Study. *Journal of Periodontology*, 79(8), 1355–1369. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070502>

- Horváth, A., Mardas, N., Mezzomo, L. A., Needleman, I. G., & Donos, N. (2013). Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 17(2), 341–363. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0758-5>
- Hwang, D., & Wang, H.-L. (2006). Flap Thickness as a Predictor of Root Coverage: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 77(10), 1625–1634. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.060107>
- 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>
- Iocca, O., Farcomeni, A., Pardiñas Lopez, S., & Talib, H. S. (2017). Alveolar ridge preservation after tooth extraction: a Bayesian Network meta-analysis of grafting materials efficacy on prevention of bone height and width reduction. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 104–114. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12633>
- Jung, R. E., Philipp, A., Annen, B. M., Signorelli, L., Thoma, D. S., Hämmerle, C. H. F., ... Schmidlin, P. (2013a). 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>
- Jung, R. E., Philipp, A., Annen, B. M., Signorelli, L., Thoma, D. S., Hämmerle, C. H. F., ... Schmidlin, P. (2013b). 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>
- Kalsi, A. S., Kalsi, J. S., & Bassi, S. (2019). Alveolar ridge preservation: why, when and how. *British Dental Journal*, 227(4), 264–274. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0647-2>
- Karaca, C., Er, N., Gülşahi, A., & Köseoğlu, O. T. (2015). Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: Volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(6), 774–780. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.015>
- Khan, S., Cammisa, F., Sandhu, H., Diwan, A., Girardi, F., & Lane, J. (2005). The biology of bone grafting. *Journal of Materials Processing Technology*, 13(1), 77–86. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001> <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055> <https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006> <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.>

04.024%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127252%0Ahttp://dx.doi.o

- Kim, Y. K., Yun, P. Y., Lee, H. J., Ahn, J. Y., & Kim, S. G. (2011). Ridge preservation of the molar extraction socket using collagen sponge and xenogeneic bone grafts. *Implant Dentistry*, 20(4), 267–272. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182166afc>
- Landsberg, C. 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>
- Lee, J., Lee, J.-B., Koo, K.-T., Seol, Y.-J., & Lee, Y.-M. (2018). Flap Management in Alveolar Ridge Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33(3), 613–621. <https://doi.org/10.11607/jomi.6368>
- Lee, S.-W., & Kim, S.-G. (2014). Membranes for the Guided Bone Regeneration. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 36(6), 239–246. <https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.6.239>
- Levi, I., Halperin-Sternfeld, M., Horwitz, J., Zigdon-Giladi, H., & Machtei, E. E. (2017). Dimensional changes of the maxillary sinus following tooth extraction in the posterior maxilla with and without socket preservation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(5), 952–958. <https://doi.org/10.1111/cid.12521>
- Lim, H. C., Jung, U. W., You, H., & Lee, J. S. (2017). Randomized clinical trial of ridge preservation using porcine bone/cross-linked collagen vs. bovine bone/non-cross-linked collagen: cone beam computed tomographic analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 28(12), 1492–1500. <https://doi.org/10.1111/clr.13017>
- 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>
- Luczyszyn, S. M., Papalexiou, V., Novaes, A. B., Grisi, M. F. M., Souza, S. L. S., & Taba, M. (2005). Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant Dentistry*, 14(2), 176–184. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000165082.77499.41>
- Majzoub, J., Ravida, A., Starch-Jensen, T., Tattan, M., & Suárez-López del Amo, F. (2019). The Influence of Different Grafting Materials on Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 10(3). <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10306>
- Malinin, T., Temple, H., & Garg, A. (2014). Bone Allografts In Dentistry: A Review. *Dentistry*,

04(02). <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000199>

- Mardas, N., Chadha, V., & Donos, N. (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), 688–698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x>
- 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 Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: A systematic review . *Clinical Oral Implants Research*, 26, 180–201. <https://doi.org/10.1111/clr.12639>
- Meloni, S. M., Tallarico, M., Lolli, F. M., Deledda, A., Pisano, M., & Jovanovic, S. A. (2015). Postextraction socket preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 8(1), 39–48.
- Natto, Z. S., Parashis, A., Steffensen, B., Ganguly, R., Finkelman, M. D., & Jeong, Y. N. (2017). Efficacy of collagen matrix seal and collagen sponge on ridge preservation in combination with bone allograft: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(6), 649–659. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12722>
- Nguyen, T. T., Mui, B., Mehrabzadeh, M., Chea, Y., Chaudhry, Z., Chaudhry, K., & Tran, S. D. (2013). Regeneration of tissues of the oral complex: Current clinical trends and research advances. *Journal of the Canadian Dental Association*, 79.
- Papageorgiou, S. N., Papageorgiou, P. N., Deschner, J., & Götz, W. (2016). Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *Journal of Dentistry*, 48, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.010>
- Parashis, A. O., Kalaitzakis, C. J., Tatakis, D. N., & Tosios, K. (2014). *Alveolar Ridge Preservation Using Xenogeneic Collagen Matrix and Bone Allograft*. 2014.
- Patel, K., Mardas, N., & Donos, N. (2013). Radiographic and clinical outcomes of implants placed in ridge preserved sites: A 12-month post-loading follow-up. *Clinical Oral Implants Research*, 24(6), 599–605. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02500.x>
- Pietrokovski, J., & Massler, M. (1967). Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *The*

- Journal of Prosthetic Dentistry*, 17(1), 21–27. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(67\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0022-3913(67)90046-7)
- Rasperini, G., Canullo, L., Dellavia, C., Pellegrini, G., & Simion, M. (2010). Socket grafting in the posterior maxilla reduces the need for sinus augmentation. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 30(3), 265–273. <https://doi.org/10.11607/prd.00.0923>
- Rouse, B., Chaimani, A., & Li, T. (2017). Network Meta-Analysis: An Introduction for Clinicians Benjamin. *Intern Emerg Med.*, 12(1), 103–111. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>
- Salanti, G., Giovane, C. Del, Chaimani, A., Caldwell, D. M., & Higgins, J. P. T. (2014). Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>
- Sanz, M., Cecchinato, D., Ferrus, J., Pjetursson, E. B., Lang, N. P., & Lindhe, J. (2010). A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clinical Oral Implants Research*, 21(1), 13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01824.x>
- Schneider, D., Schmidlin, P. R., Philipp, A., Annen, B. M., Ronay, V., Hämmerle, C. H. F., ... Jung, R. E. (2014). Labial soft tissue volume evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(6), 612–617. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12246>
- Schropp, L. (2004). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 91(1), 92. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2003.10.022>
- Shim, S. R., Kim, S. J., Lee, J., & Rucker, G. (2019). Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiology and Health*, 41, e2019013. <https://doi.org/10.4178/epih.e2019013>
- Spinato, S., Galindo-Moreno, P., Zaffe, D., Bernardello, F., & Soardi, C. M. (2014). Is socket healing conditioned by buccal plate thickness? A clinical and histologic study 4 months after mineralized human bone allografting. *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), 120–126. <https://doi.org/10.1111/clr.12073>
- Spray, J. R., Black, C. G., Morris, H. F., & Ochi, S. (2000). The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*, 5(1), 119–128. <https://doi.org/10.1902/annals.2000.5.1.119>

- Stumbras, A., Kuliesius, P., Januzis, G., & Juodzbaly, G. (2019). Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction Using Different Bone Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, *10*(1), 1–15. <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10102>
- 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>
- Tan, W. L., Wong, T. L. T., Wong, M. C. M., & Lang, N. P. (2012). A systematic review of post-extractonal alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*, *23*(SUPPL. 5), 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- Ten Heggeler, J. M. A. G., Slot, D. E., & Van Der Weijden, G. A. (2011). Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, *22*(8), 779–788. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02064.x>
- Thoma, D. S., Benić, G. I., Zwahlen, M., Hämmerle, C. H. F., & Jung, R. E. (2009). A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques. *Clinical Oral Implants Research*, *20*(SUPPL. 4), 146–165. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01784.x>
- Thoma, D. S., Naenni, N., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Schwarz, F., Jung, R. E., & Sanz-Sánchez, I. (2018). Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *29*(October 2017), 32–49. <https://doi.org/10.1111/clr.13114>
- Tomlin, E. M., Nelson, S. J., & Rossmann, J. A. (2014). Ridge Preservation for Implant Therapy: a Review of the Literature. *The Open Dentistry Journal*, *8*(1), 66–76. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010066>
- Verardi, S., & Simion, M. (2007). Management of the exposure of e-PTFE membranes in guided bone regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent.*, *19*(2), 111–117.
- Vervaeke, S., Dierens, M., Besseler, J., & De Bruyn, H. (2014). The influence of initial soft tissue thickness on peri-implant bone remodeling. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *16*(2), 238–247. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00474.x>
- Vignoletti, F., Matesanz, P., Rodrigo, D., Figuero, E., Martin, C., & Sanz, M. (2012). Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral*

Implants Research, 23(SUPPL. 5), 22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02331.x>

Wang, H. L., & Boyapati, L. (2006). “pASS” principles for predictable bone regeneration. *Implant Dentistry*, 15(1), 8–17. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000204762.39826.0f>

Watt, J., Tricco, A. C., Straus, S., Veroniki, A. A., Naglie, G., & Drucker, A. M. (2019). Research Techniques Made Simple: Network Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(1), 4-12.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.028>