

Marcelo Emerick

**LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR: TRATAMENTO E PERSPECTIVAS
FUTURAS ASSOCIADAS A rhBMP-2**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Marcelo Emerick

**LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR: TRATAMENTO E PERSPECTIVAS
FUTURAS ASSOCIADAS A rhBMP-2**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Marcelo Emerick

**LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR: TRATAMENTO E PERSPECTIVAS
FUTURAS ASSOCIADAS A rhBMP-2**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências de Saúde da Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

O procedimento de levantamento de seio maxilar tem sido amplamente explorado por ajudar no processo de reabilitação do arco superior de pacientes desdentados na região posterior. A técnica cirúrgica padrão envolve o preenchimento da cavidade com o osso autógeno ou biomateriais sintéticos, ou então uma combinação destes, associado ao princípio de osteopromoção, através da regeneração óssea guiada, com a utilização de membrana reabsorvível. Alguns autores relatam que a utilização de biomateriais sintéticos são suficientes para este tipo de cirurgia. No entanto, análises histológicas de biópsias realizadas mostram que os materiais sintéticos permanecem no seio maxilar sem sofrer o processo de remodelação. Ao utilizar o enxerto autógeno para ganho ósseo em altura, verifica-se os melhores resultados finais referente à quantidade de osso viável. A fim de evitar um segundo sítio cirúrgico, novos materiais vêm sendo desenvolvidos e pesquisados. Um destes tem revolucionado os tratamentos ósseos e envolve o conhecimento molecular do osso, sendo este material conhecido como Proteína Morfogenética Óssea - recombinante humano-2. Os efeitos desta proteína sintética têm sido verificado em procedimentos de elevação do seio maxilar, a fim de avaliar seu impacto na neoformação óssea quando comparado com o osso autógeno. Desta forma, a presente revisão tem como objetivo comparar os resultados descritos na literatura de procedimento de levantamento de seio maxilar com a utilização de enxerto ósseo autógeno e de enxerto sintético com Proteína Morfogenética Óssea - recombinante humano-2.

Palavras-chave: “Levantamento de seio maxilar”, “rhBMP”, “Enxerto ósseo”.

ABSTRACT

The maxillary sinus lift procedure has been extensively explored for assisting in the process of rehabilitating the upper arch of edentulous patients in the posterior region. The standard surgical technique involves filling the cavity with autogenous bone or synthetic biomaterials, or a combination of these, associated with the principle of osteopromotion, through guided bone regeneration (ROG), with the use of a resorbable membrane. Some authors report that the use of synthetic biomaterials is sufficient for this type of surgery. However, histological analyzes of biopsies performed show that the synthetic materials remain in the maxillary sinus without undergoing the remodeling process. When using the autogenous graft for bone gain in height, the best final results regarding the amount of viable bone are verified. In order to avoid a second surgical site, new materials have been developed and researched. One of these has revolutionized bone treatments and involves the molecular knowledge of bone, this material being known as Bone Morphogenetic Protein - recombinant human-2 (rhBMP-2). The effects of this synthetic protein have been verified in procedures of maxillary sinus elevation in order to evaluate their impact on the new bone formation when compared with the autogenous bone. Thus, the present review aims to compare the results described in the literature of maxillary sinus lift procedure with the use of autogenous bone graft and synthetic graft with rhBMP-2.

Keyword: “sinuslift”, “rhBMP”, “bone graft”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me criou, e me permite estar passando e vencendo desafios.

Agradeço toda força dada por meus familiares, principalmente minha esposa, Alessandra Emerick, e filho Marcelo Emerick, por abrir mão de estar perto durante tempos, procurando um futuro melhor e mais humano. Amo vocês como realmente são, parte de mim. Também aos meus pais e sogros por toda força e injeção de ânimo. Ao meu irmão Helenio e a amiga inseparável Robertta Bachini por toda assistência e ajuda nos momentos mais delicados, além de ajuda nas atividades profissionais.

Gostaria de agradecer a toda ajuda dada por meu grande amigo Gustavo V. O. Fernandes, que me ajudou a desenvolver e organizar meu trabalho, dar idéias e orientar nos momentos de dúvidas. Além também de ajudar nas atividades práticas de nossos exercícios de corrida.

Agradeço também a todos outros amigos que me ajudaram em várias etapas, Sávnia Fidalgo, Marcelo Bevilacqua e Luiz Paulo, sem eles não conseguiria obter os resultados que precisava e também não conseguiria descontrair nas horas devidas.

Aos demais que por hora me incentivaram e ajudaram, uma singela homenagem.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Materiais e Métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
2.1 Tecido ósseo.....	2
2.2 Seio maxilar	3
2.3 Pneumatização do seio maxilar.....	4
2.4 Classificação do seio maxilar	5
2.5 Levantamento do seio maxilar	5
2.6 Procedimento cirúrgico no levantamento do seio maxilar.....	6
2.7 Enxertos ósseos	8
2.8 Materiais para enxerto e zonas doadoras	8
2.9 Proteína morfogenética óssea (BMP): aspectos atuais	10
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA.....	16

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BMP: proteína morfogenética óssea

rhBMP-2: proteína morfogenética óssea recombinante humana – 2

TGF: fator de transformação do crescimento

I INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento dos implantes osseointegrados, ampliou-se o leque de opções para o tratamento reabilitador de pacientes com perda dentária, assim como percebeu-se um significativo e crescente aumento da cirurgia de levantamento do seio maxilar com a finalidade de implantação desses dispositivos, principalmente em áreas edêntulas posteriores atróficas (Fernández et al., 2017; Fouad et al., 2018).

A cirurgia de levantamento de seio maxilar é um procedimento altamente previsível e a técnica cirúrgica padrão consiste em elevar a mucosa da membrana sinusal e preencher a cavidade com biomateriais (Correia et al., 2017; Ocak et al., 2017; Mourão et al., 2018), os quais podem ser autógenos (Sakkas et al., 2017), alógeno (Choukroun et al., 2008), xenógenos (Beloti et al., 2008), sintéticos (Wang e Yeung, 2017) ou uma combinação desses materiais (Kirmeier et al., 2008; Schliephake; 2013; Correia et al., 2017; Ocak et al., 2017).

Avanços na biotecnologia e bioengenharia têm resultado no lançamento de novos materiais no mercado odontológico, especialmente aqueles altamente bioativos e indutores, os quais têm sido objeto de muitos estudos (Oleskovicz et al., 2004; Correia et al., 2017; Mourão et al., 2018). Nesse contexto, destacam-se as proteínas específicas de formação óssea (Bone Morphogenic Protein - BMP), particularmente a BMP recombinante humana-2 (rhBMP-2), que pode ser produzida sinteticamente através de células clonadas (Suttapreyasri et al., 2006; Schliephake; 2013; Velázquez-Cayón et al., 2017; Bowler e Dym, 2015).

Pesquisas recentes sobre a associação das BMPs com a cirurgia de levantamento do seio maxilar demonstraram seus benefícios no aumento do volume ósseo no seio maxilar, o que permite antecipar a instalação do implante dentário (Bowler e Dym, 2015; Ding e Wang, 2017). De acordo com estudos em animais e humanos, a rhBMP-2 tem proporcionado formação de osso novo em áreas submetidas ao levantamento de seio maxilar para a reabilitação com implantes dentários, com resultados equivalentes àqueles obtidos com enxertos autógenos, o que faz desse fator de crescimento um promissor aliado no tratamento de regiões com pouco volume e altura óssea que necessitam ser reconstruídas ou preenchidas.

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura referente às cirurgias de levantamento de seio maxilar, assim como a associação com a rhBMP-2, enfatizando os aspectos favoráveis e desfavoráveis dessa nova abordagem terapêutica.

1.1 Material e Métodos

Para realização desta revisão de literatura, foram analisados artigos encontrados na base de dados do *Pubmed*, *SciELO*, *B-On* e *Google Scholar*, aplicando as palavras-chave “Levantamento de seio maxilar”, “*sinus lift*”, “*sinus lifting*”, “rhBMP”, “morfogenéticas” e “enxerto ósseo”, sendo incluídos artigos em inglês e português, que realizaram este tipo de cirurgia ou que utilizaram o material em diversas situações de pesquisa ou clínica, com o intuito de reunir informações para proporcionar ao profissional uma visão geral do tema. Foram incluídos trabalhos pré-clínicos, estudos clínicos, estudos que envolveram análises *in vitro* associado ao material de estudo. O período de análise dos artigos foi de 1980 a 2018.

Foram excluídos artigos com temática não relacionada ao objetivo da presente revisão, como: trabalhos fora do período de inclusão; artigos sem o detalhamento específico da técnica e da utilização da técnica sem uso do rhBMP; presença de algum problema ósseo associado à região de movimentação.

II DESENVOLVIMENTO

2.1 Tecido ósseo

O osso é um tecido conjuntivo denso mineralizado, altamente especializado, complexo e dinâmico, o qual proporciona suporte mecânico e estabelece a homeostase mineral do organismo. Ao longo de toda a vida do ser humano, o osso sofre um contínuo processo de remodelação de acordo com a necessidade. Sua matriz é composta de substâncias inorgânicas e orgânicas, fundamentalmente sais minerais inorgânicos, como a hidroxiapatita, além de componentes orgânicos celulares e protéicos, como as células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e proteínas da matriz, como o colágeno tipo I, e as não-colagenosas como a osteopontina, osteonectina, fibronectina, sialoproteína óssea e osteocalcina, sendo esta exclusiva do osso (Cohen Jr., 2006).

2.2 Seio maxilar

Seios podem ser definidos como cavidades ou espaços ocios no osso ou outro tecido, sendo tipicamente encontrados nos ossos da cabeça. O termo seio refere-se tipicamente aos seios paranasais que estão localizados próximos ao nariz e se conectam à cavidade nasal. São

quatro os seios paranasais: maxilares, etmoidais, esfenoidais e frontais (Lund et al., 2014). Dos quatro seios paranasais, o seio maxilar é considerado o maior e o primeiro a se desenvolver no feto humano. No adulto, assemelha-se a uma pirâmide de quatro paredes ósseas delgadas, cuja base localiza-se na parede nasal lateral e o ápice se estende na direção do osso zigomático (Ogle et al., 2012; Parks, 2014; Percival et al., 2018). É revestido por uma membrana mucosa contínua com a mucosa respiratória da cavidade nasal que, em conjunto com as demais estruturas do seio, exerce as funções de aquecer e umidificar o ar inspirado, diminuir o peso do crânio, conferir a ressonância vocal, além de ter alguma função olfatória (van den Bergh et al., 2000; Dorgam et al., 2004; Ogle et al., 2012).

Com a erupção dos dentes na cavidade oral, estes passam a condicionar o crescimento do seio maxilar em sentido vertical, enquanto que o crescimento no sentido ântero-posterior depende do desenvolvimento da tuberosidade da maxila (van den Bergh et al., 2000; Cruz-Rizzolo e Madeira, 2006; Ogle et al., 2012). Os seios maxilares situam-se num espaço desde a região do terceiro molar, posteriormente, até os pré-molares, anteriormente (Ogle et al., 2012).

As dimensões do seio maxilar podem apresentar discrepâncias, tanto em um mesmo indivíduo quanto entre os indivíduos. A largura mesiodistal pode variar de 25 mm a 35 mm, a altura vertical de 36 mm a 45 mm, e sua profundidade de 38 mm a 45 mm no sentido ântero-posterior (van den Bergh et al., 2000; Ogle et al., 2012). Seu volume também pode se apresentar diverso, de 3 cc, em um seio médio, a 12 cc. Essas divergências podem ter causas congênitas, adquiridas ou devido às exodontias prematuras que resultam na ampliação dos efeitos da pressão interna no seio e, conseqüentemente, na reabsorção do osso restante (Chanavaz, 1990). Geralmente, as diferenças na largura mesiodistal são atribuídas ao crescimento em direção ao arco zigomático, posteriormente, em vez de em direção ao canino, anteriormente (Ogle et al., 2012).

Os septos maxilares podem ser reconhecidos, especialmente em adultos jovens, em uma incidência de 16% a 58%. A parte posterior do seio se divide em vários compartimentos conhecidos como recessos, que dividem o seio em pequenos seios acessórios (Chanavaz, 1990). Ulm et al. (1995) demonstraram que os pré-molares são mantidos por mais tempo que os molares, por isso a formação do septo pode ocorrer devido às várias fases de pneumatização do seio maxilar.

Os dentes superiores e o seio maxilar partilham a mesma vascularização e inervação. O suprimento arterial da parede mediana origina-se na vascularização da mucosa nasal (artérias do meato médio e do etmóide), enquanto que o fornecimento de sangue arterial da parede anterior, lateral e inferior é oriundo da vascularização óssea (artérias infraorbitárias, faciais e palatinas) (Hayek et al., 2015; Khojastehpour et al., 2015; Valente, 2015; Varela-Centelles et al., 2015). A parede mediana sinusal é drenada pelo plexo pterigomaxilar (Valente, 2015). A circulação linfática é garantida através dos vasos coletores da mucosa do meato médio. O seio maxilar é innervado pelas ramificações dos nervos mucosos nasais (ramificações superiores e látero-posteriores do segundo ramo do trigêmeo), alveolares superiores e infraorbitário (Moss et al., 1985; Hayek et al., 2015).

2.3 Pneumatização do seio maxilar

Ao longo do irrompimento dos dentes permanentes, os seios maxilares se desenvolvem variavelmente em formato e volume. Com o fim do crescimento facial durante a puberdade, o crescimento dos seios maxilares desacelera significativamente ao longo da vida. Esse processo fisiológico é denominado pneumatização. Todavia, perdas dentárias progressivas podem provocar mudanças no formato e volume dos seios maxilares, cujas paredes laterais e assoalhos tendem a expandir em direção aos espaços alveolares deixados pelos dentes, resultando, muitas vezes, em apenas uma delgada parede óssea na lateral e oclusal da maxila (van den Bergh et al., 2000; Göcmen et al., 2015; Velasco-Torres et al., 2017).

Após a perda dos dentes superiores posteriores, o processo alveolar sofre uma reabsorção gradativa, situação que ainda é agravada pela pneumatização do seio maxilar que, em casos extremos, pode provocar fusão do assoalho do seio maxilar com o processo alveolar (Cruz-Rizzolo e Madeira, 2006; Göcmen et al., 2015).

A pneumatização dos seios maxilares, a morfologia inadequada da crista óssea alveolar e a deficiente qualidade óssea na região posterior da maxila tornam ainda mais desafiadora a instalação de próteses implantossuportadas nessa região.

2.4 Classificação do seio maxilar

Misch (1987) propôs um sistema de classificação do seio maxilar com a seguinte descrição:

- i. Condição SA-1: altura óssea disponível (maior que 10 mm) é suficiente para instalar implantes endósseos seguindo o protocolo normal;

- ii. Condição SA-2: altura óssea remanescente entre 8 e 10 mm estando indicada a técnica de Summers (1994);
- iii. Condição SA-3: altura óssea entre 5 e 8 mm entre o assoalho do seio e o rebordo remanescente. Nestes casos é necessário o acesso via parede lateral da maxila a fim de se elevar a membrana do seio e se depositar o enxerto ósseo no assoalho da cavidade. Os implantes são ou podem ser instalados no mesmo tempo cirúrgico que o enxerto.
- iv. Condição SA-4: quando há apenas 5mm ou menos de osso remanescente. A instalação do implante deve ser realizada após um período de 6 meses da colocação do enxerto, tempo correspondente a cicatrização e incorporação do enxerto.

Baseado em estudos tomográficos, com tomografia computadorizada ou tomografia computadorizada de feixe cônico, Tavelli et al. (2017) propuseram um novo sistema de classificação que auxilia o clínico na avaliação pré-cirúrgica do seio maxilar, permitindo-lhe entender qual o nível de risco da cirurgia de levantamento do seio maxilar. O sistema leva em consideração 11 parâmetros a serem avaliados: espessura da membrana; septo sinusal; ângulo da parede vestibulolingual do seio maxilar; presença de dentes; implantes ou raízes adjacentes ao seio; espessura óssea vestibular; altura do rebordo alveolar remanescente; largura do rebordo alveolar remanescente; largura do seio; artéria alveolar-antral; visibilidade/abertura oral. Cada parâmetro apresenta condições categorizadas em favorável, normal e desfavorável. Segundo os autores, a validação desse sistema de classificação ainda necessita da realização de mais estudos (Tavelli et al., 2017).

2.5 levantamento do seio maxilar (*Sinus Lift*)

A cirurgia de levantamento do seio maxilar foi concebida por Tatum (1986) nos anos de 1970, indicada em pacientes com insuficiência óssea (de 2 mm a 5 mm de osso remanescente subsinusal) para a inserção de implantes dentários. O autor idealizou duas técnicas, uma traumática, cujo acesso ao assoalho do seio era através da parede lateral do alvéolo, e a outra atraumática, utilizando o acesso via crista do rebordo.

Desde então, técnicas de aumento de rebordo alveolar e de levantamento do assoalho do seio maxilar têm sido desenvolvidas para viabilizar a instalação de implantes em regiões com deficiência óssea, muitas delas se mostrando eficazes e previsíveis para esse tipo de reabilitação (Esposito et al., 2014). A literatura descreve os procedimentos como

levantamento de seio (*sinus lift*) (Esposito et al., 2014; Ding e Wang, 2017; Fernández et al., 2017), aumento de seio (*sinus augmentation*) (Esposito et al., 2014; Schiegnitz et al., 2017; Kim et al., 2018), elevação do assoalho de seio (*sinus floor elevation*) (Gutwald et al., 2010; Kang et al., 2013; Esposito et al., 2014; Fouad et al., 2017; Mourão et al., 2018) ou aumento de seio maxila atrófico (*augmentation of atrophic maxillary sinus*) (Esposito et al., 2014).

A instalação de implante dentário pode ser realizada em conjunto com o levantamento de seio como uma técnica de fase única (*one-stage*). De modo alternativo, o levantamento de seio pode ser realizado um pouco antes da instalação do implante numa abordagem técnica de duas fases (*two-stage*), ou seja, são realizadas duas cirurgias (Esposito et al., 2014; Felice et al., 2014; Bassi et al., 2015).

Com o procedimento, o osso sofrerá um processo de regeneração que deve resultar numa quantidade óssea adequada de modo a possibilitar o posicionamento dos implantes de forma ideal, com uma altura mínima de 10 mm ou mais, e uma largura igual ou maior que 4 mm na região posterior da maxila (Fugazzoto e Vlassis, 1998).

2.6 Procedimento cirúrgico no levantamento do seio maxilar

O procedimento cirúrgico padrão para o levantamento do seio maxilar é a técnica traumática concebida por Tatum (1986). De um modo geral, o procedimento cirúrgico de levantamento de seio consiste em realizar um retalho mucoperiosteal a fim de expor a parede lateral do seio maxilar. São utilizados instrumentos rotatórios e manuais abrindo-se uma janela em dobradiça, deslocando-a para medial, e suspensa pela osteotomia parcial superior. Eleva-se cuidadosamente a membrana sinusal do assoalho do seio e, em seguida, insere-se o material de enxerto no seio. Subsequentemente, realiza-se a sutura do retalho (Tatum, 1986; Wood e Moore, 1988; Juzikis et al., 2018).

Boyne e James (1980) descreveram pela primeira vez a incisão utilizada na cirurgia de levantamento do seio maxilar. Era realizada na horizontal da mucosa, estendendo-se em direção posterior, do centro da fossa canina à porção média do pilar zigomático, em uma altura aproximada de 6mm superior à linha da mucosa inserida. Outros autores, no entanto, relataram que o desenho da incisão depende da espessura da gengiva inserida. Se for espessa, uma incisão curva é realizada no vestíbulo, estendendo-se em direção à junção mucogengival. Uma incisão na crista é feita para a colocação do implante, preservando uma faixa de gengiva inserida. Se a gengiva for delgada, a incisão curva é realizada estendida até a crista alveolar,

ou ainda até a região palatina, para a colocação do enxerto e do implante (Kent e Block, 1989; Pjetursson et al., 2008).

Com uma broca esférica faz-se a osteotomia em forma de “U” ou quadrangular / retangular na parede lateral da maxila (Kent e Block, 1989). A osteotomia inferior é realizada aproximadamente 2 mm superior ao assoalho do seio maxilar (Nevins e Fiorellini, 1998; Khoury, 1999), enquanto as osteotomias laterais devem ser realizadas paralelas e, com bordas arredondadas, sendo a osteotomia superior parcial. Com um instrumento rombo fratura-se para dentro do seio essa janela óssea, ocorrendo uma fratura em galho verde na borda superior, criando uma via de acesso com a dobradiça correspondente ao bordo superior.

Cardoso et al. (2002) relataram outras duas variantes nas osteotomias:

- i. Osteotomia por elevação, na qual ao invés de fazer perfurações pontuais na porção súpero-horizontal, são feitas como nas outras áreas, não havendo necessidade de se realizar a fratura em galho verde. O osso é assim, empurrado para dentro do seio maxilar.
- ii. Osteotomia completa, com a remoção ou desgaste completo do quadrilátero ósseo.

Nesta fase, o procedimento é realizado com muito cuidado para evitar trauma ou perfuração da membrana do seio (Armand et al., 2002; McCarthy et al., 2003).

Depois de completada a osteotomia e o descolamento da membrana sinusal, nota-se que quando não há perfuração na membrana e percebe-se sua movimentação conforme a respiração do paciente, fato não ocorrido quando há seu rompimento (Cardoso et al., 2002). Neste caso, pode-se manejar uma pequena perfuração na membrana com um material reabsorvível como barreira, fibrina adesiva ou sutura com Vicryl 5.0 (Khoury, 1999).

A elevação da membrana sinusal é realizada com instrumental especialmente desenhado para a anatomia do antro maxilar, sendo elevada para uma posição mais orbital (Sendyk e Sendyk, 2002), determinando uma cavidade que será preenchida pelo enxerto ósseo.

Caso haja quantidade e qualidade de osso remanescente suficiente para estabilizar o implante, pode-se instalá-lo na mesma fase, de forma a colocar o enxerto mais posteriormente à cavidade e, ao final realizando o preenchimento anterior com osso triturado na técnica do “sandwich”. A sutura é realizada com fios absorvíveis ou não 4.0 ou 3.0.

2.7 Enxertos ósseos

Enxertos ósseos são peças de tecido ósseo retiradas de uma região doadora e transferidas para um local receptor que necessita ser reconstruído, por exemplo, em áreas posteriores atróficas da maxila. Um dos elementos cruciais para o sucesso da cirurgia de levantamento de seio maxilar é o material de enxertia a ser utilizado. O profissional precisa ter um conhecimento mínimo dos enxertos ósseos e os biomateriais ósseos disponíveis capazes de proporcionar o reparo tecidual. Atualmente, há vários tipos de materiais de enxertia utilizados nos procedimentos de levantamento de seio maxila, cada um com suas vantagens e desvantagens. Citam-se os enxertos autógenos, alógenos, xenógenos e os biomateriais sintéticos (Sendyk e Sendyk, 2002; Kasaj et al., 2008; Schliephake et al., 2008; Danesh-Sani et al., 2016). O material ideal deve ser capaz de produzir osso pela osteoindução e osteocondução (Block e Kent, 1997; Schliephake et al., 2008; Danesh-Sani et al., 2016; Fernández et al., 2017).

Define-se osteoindução como um mecanismo capaz de induzir as células mesenquimais primitivas indiferenciadas, presentes na região receptora, a se transformarem em células formadoras de osso (osteoblastos) e iniciarem a osteogênese (Block e Kent, 1997; Fardin et al., 2010; Santas et al., 2011; Fernández et al., 2017). A osteoindução está relacionada à presença de proteínas ósseas morfogenéticas, encontradas nos ossos de origem natural, como também produzidas em laboratório (Fernández et al., 2017).

A osteocondução é definida como o crescimento de osso sobre uma superfície, que é chamada de superfície osteocondutora, e permite que o próprio processo de osteogênese penetre nos poros do material osteocondutor. O biomaterial de enxerto serve como um arcabouço para a migração dos odontoblastos sobre a superfície do material, onde iniciará a osteogênese (Fardin et al., 2010; Santas et al., 2011; Fernández et al., 2017).

2.8 Materiais para enxerto e as zonas doadoras

Sabe-se que, ainda hoje, os enxertos ósseos autógenos são o “padrão ouro” na reconstrução de defeitos ósseos, devido ao facto deste material apresentar capacidade osteogênica superior, preservar as características celulares e proteicas da área receptora, evitando assim reações imunológicas (Wallace et al., 1996; Cosso et al., 2000; Schlegel et al., 2003; Woo et al., 2007; Schliephake et al., 2008; Rickert et al., 2012; Menezes et al., 2018).

Os enxertos ósseos autógenos são obtidos, geralmente, de regiões como o osso ilíaco, mento, calota craniana, tuberosidade da maxila, e até mesmo o tórus palatino (Wheeler, 1997; Nevins et al., 1998; Misch, 2000; Schlegel et al., 2003; Woo et al., 2007). A crista ilíaca tem sido a região doadora mais comum, porém, os procedimentos cirúrgicos para a coleta geram elevada morbidade e custos para o paciente (Schlegel et al., 2003). O enxerto autógeno obtido do mento é ideal uma vez que permite fácil acessibilidade, podendo ser realizado no próprio consultório com baixa morbidade e, com os benefícios de se obter osso intramembranoso. Todavia, há o risco de injúria às raízes dos dentes ou mesmo ao nervo mentoniano, assim como a ptose do mento por falha na sutura (Wheeler, 1997).

Embora seu *status* nas cirurgias reconstrutivas, os enxertos ósseos autógenos possuem algumas desvantagens e limitações, por exemplo, demandar um procedimento cirúrgico adicional, significativa morbidade e possibilidade de complicações no ato da coleta, além de quantidade limitada de osso esponjoso do leito doador (Wheeler, 1997; Marzola et al., 2002; Schlegel et al., 2003; Woo et al., 2007; Rickert et al., 2011).

Diante dessas limitações, outros tipos de enxertos ósseos também passaram a ser utilizados na reconstrução de áreas defeituosas, por exemplo, os enxertos alógenos e xenógenos. Ambos apresentam vantagens como conservar a estrutura óssea original e permitir a manipulação da mineralização do biomaterial. Entretanto, devido ao facto de se originarem de outros indivíduos, da mesma espécie (alógenos) ou de espécie diferente (xenógenos), seu uso envolve o risco de transmissão de doenças, respostas imunológicas adversas, remodelação óssea incompleta, falta de controle sanitário adequado dos bancos de ossos, os problemas éticos de comercialização de tecidos humanos e os exaustivos cuidados adicionais quanto à esterilização, que alteram as propriedades estruturais, mecânicas e reabsortivas destes biomateriais (Pacifci et al., 2003; Woo et al., 2007; Beloti et al., 2008; Fardim et al., 2010).

Atualmente, muitos biomateriais substitutos de osso têm sido utilizados nos procedimentos de elevação de seio maxilar como uma alternativa para restabelecer a altura óssea de regiões, principalmente as posteriores, limitadas pela quantidade e qualidade de osso. Esses substitutos ósseos estão sendo cada vez mais considerados, e podem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com o enxerto autógeno (Haas et al., 2002; Schlegel et al., 2003).

2.9 Proteína morfogenética óssea (BMP): aspectos atuais

Com os avanços obtidos no campo da Biotecnologia, ocorreram novas descobertas científicas, destacando-se os biomateriais envolvendo a associação das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, sigla em inglês) com estes compostos, que têm se tornado uma alternativa para facilitar a regeneração óssea.

Em 1965, Urist descobriu que uma matriz óssea desmineralizada capaz de formar tecido ósseo em um sítio ectópico num modelo de roedor a partir de osso cadavérico desvitalizado implantado. Estes produtos foram denominados de BMPs. Este autor também comprovou que as BMPs extraídas do osso podem induzir diferenciação celular, organização do tecido ósseo com vascularização intensa, formação de cartilagem e a completa remodelação óssea com formação de estruturas de renovação do tecido calcificado (Urist, 1983).

As BMPs são proteínas não colagênicas, presentes na matriz óssea, responsáveis pelo recrutamento celular e indução da diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em condroblastos e osteoblastos, produzindo novo tecido ósseo, *in vivo* e *in vitro* (Oleskovicz et al., 2004; Bowler e Dym, 2015). Fazem parte de uma superfamília de fatores de crescimento (TGF, sigla em inglês), perfazendo um conjunto de pelo menos 18 diferentes proteínas, com composição e efeitos biológicos variados e potencial indutor em sítios específicos de múltiplos tecidos (Laurent et al., 2004; Freitas et al., 2013; Bowler e Dym, 2015).

A formação óssea induzida pelas BMPs compreendem alguns eventos, entre eles quimiotaxia e proliferação de células mesenquimais, diferenciação em condroblastos e osteoblastos, calcificação da matriz cartilaginosa, angiogênese e invasão vascular, diferenciação, mineralização e remodelação ósseas, seguida de formação de medula óssea. Esses eventos assemelham-se aos que ocorrem num processo normal de ossificação endocondral, diferenciando-se apenas quanto ao estímulo à precocidade de formação (Tsumaki e Yoshikawa, 2005; Carreira et al., 2014; Bowler e Dym, 2015)

As BMPs são rapidamente difusíveis e, para sua efetividade, precisam ser implantadas associadas a um carreador apropriado ou sistemas de liberação (Braz et al., 2003; Ciani et al., 2006; Carreira et al., 2014; Agrawal e Sinha, 2016), que fornecem o arcabouço para a formação do novo tecido e mantêm o nível de concentração das BMPs no local (Rutherford et al., 1993; Kuboki et al., 1995). Os sistemas são na forma de hidrogel, microesfera, nanopartículas e fibras. Os carreadores são de metais, cerâmicas, polímeros e compósitos, e

garatem a liberação controlada e maximizam a atividade biológica das BMPs no sítio cirúrgico, evitando assim a difusão sistêmica (Carreira et al., 2014; Agrawal e Sinha, 2016).

Dentre o grupo das BMPs, a BMP-2 se expressa mais significativamente no osso humano. A implantação de BMP-2 em áreas não calcificadas produz a formação de osso ou de cartilagem (Allegrini et al., 2004; Suttapreyasri et al., 2006). Quando produzida sinteticamente em laboratório, esta proteína passa a ser conhecida como proteína morfogenética óssea recombinante humano (rhBMP-2), que tem sido indicada amplamente para melhorar a regeneração óssea (Lee et al., 2010; Agrawal e Sinha, 2016). Geralmente, sua apresentação comercial é na forma de uma esponja de colágeno tipo I bovina absorvível que a contém em seu interior (Agrawal e Sinha, 2016).

Estudos em animais demonstraram que a rhBMP-2 possui a capacidade de induzir a formação de novo osso no seio maxilar, sem gerar sequelas adversas, o que faz do biomaterial uma alternativa como enxertos humanos em levantamento de seio maxilar (Gutwald et al., 2010; Yoon et al., 2017; Joo et al., 2017; Susin et al., 2017; Thoma et al., 2017). A adição de rhBMP-2 pode reduzir o tempo de reparação para regeneração óssea multidirecional em direção ao implante, pois acelera o processo de maturação nos casos de regeneração óssea guiada (Gomes-Ferreira et al., 2016; Yoon et al., 2017; Joo et al., 2017; Thoma et al., 2018).

Resultados de um estudo *in vitro* indicaram que a rhBMP-2 realçou o potencial osteogênico da membrana de Schneiderian no levantamento de seio maxilar (Kim et al., 2014).

Em estudos clínicos, quando o uso da rhBMP-2 foi associado a uma membrana, verificou-se um aumento da interface de contato entre osso e implante, assim como da densidade óssea local e ganho de altura óssea, resultados esses favoráveis se comparados aos obtidos com o uso de enxerto autógeno apenas. O volume de solução da rhBMP-2 empregado variou de 750 µg/mL a 1.500 µg/mL (Boyne et al., 2005; Triplett et al., 2009; Gutwald et al., 2010).

Há também a associação da rhBMP-2 com grânulos de hidroxiapatita no levantamento de seio maxilar. Análises histomorfométricas realizadas 3 meses após a cirurgia de 127 pacientes revelaram maior quantidade de formação óssea em áreas com rhBMP-2/hidroxiapatita do que nas regiões enxertadas com osso bovino inorgânico (Kim et al., 2015a). Em outro estudo clínico, a rhBMP-2 carregada com fosfato de cálcio bifásico particulado resultou numa tendência para aumento de volume ósseo nos sítios cirúrgicos, mas sem diferenças em relação ao tratamento convencional com osso bovino desproteinado em 24 semanas após a cirurgia

(Kim et al., 2015b). Já o estudo de Ding e Wang (2014), com base em exames radiográficos durante 4 a 5 anos, mostrou um ganho ósseo de 6,8 mm com a associação rhBMP-2/fosfato de cálcio, seja com instalação imediata ou tardia dos implantes.

Outros estudos clínicos demonstraram ser viável realizar a instalação imediata de implantes utilizando a rhBMP-2 sem o uso de enxertos autógenos. Os resultados da associação da rhBMP-2 a um substituto ósseo xenógeno assemelham-se aos dos enxertos autógenos, mesmo depois de 3 anos da reabilitação com próteses implantossuportadas (Luiz et al., 2014; Misch et al., 2015). Estudos recentes em coelhos mostraram que foi possível instalar um implante simultaneamente com a elevação do seio maxilar utilizando a rhBMP-2 carregada com um substituto ósseo sintético (Joo et al., 2017), ou apenas os implantes revestidos pela rhBMP-2, mesmo em situações com altura óssea limitada (Thoma et al., 2018).

A falta de estabilidade estrutural da rhBMP-2, quando associada a um carreador absorvível, é uma limitação desse fator de crescimento. Como solução a este problema, uma rede de titânio tem sido indicada como um dispositivo de barreira para preservar o espaço na região enxertado e otimizar as condições do tecido mole (Schliephake, 2013; Luiz *et al.*, 2014).

III DISCUSSÃO

Embora a sua elevada taxa de sobrevivência, os procedimentos de levantamento de seio maxilar envolvem alguns riscos e complicações que devem ser considerados. Durante a osteotomia ou ao elevar a membrana sinusal, esta importante estrutura pode sofrer perfuração, mesmo que pequena e sem causar maiores problemas (Raghoobar et al., 1993; Juzikis et al., 2018). Para vedar essa perfuração, tem-se utilizado uma membrana de colágeno (Khoury, 1999; Engelke *et al.*, 2002). No pós-operatório, uma possível complicação refere-se com a abertura da linha de incisão (Misch, 2000). A princípio, para acessar o seio maxilar, preconizou-se uma incisão partindo seis milímetros acima da linha da mucosa inserida, desde a região posterior da maxila até a fossa canina (Boyne e James, 1980). Posteriormente Tatum (1986) relatou sua preferência na realização da incisão na crista alveolar. Todavia, Kent e Block (1989) alegaram que a incisão depende da espessura da gengiva e, se espessa, uma incisão curva seria feita na junção mucogengival. Caso contrário, a incisão deve ser estendida até a crista alveolar ou na região palatina. Outros autores obtiveram bons resultados com essa

técnica (Peleg et al., 1999), a qual pode ser considerada altamente previsível e com robusta base científica.

Com relação a inserção de implante na cirurgia de levantamento de seio maxilar, tanto a técnica com instalação simultânea de implante e enxerto, isto é, em apenas uma etapa (Chiapasco e Ronchi, 1994; Khoury, 1999; Nevins e Fiorellini, 1998; Ding e Wang, 2017), quanto a técnica em duas etapas (Wannfors et al., 2000; McCarthy et al., 2003; Ding e Wang, 2017), na qual aguarda-se um período de reparação para inserir o implante, apresentam previsibilidade e altos índices de sucesso. Alguns autores afirmaram que, para o êxito da técnica em etapa única, deve haver pelo menos 5 mm a 6 mm de altura óssea entre o assoalho do seio maxilar e a crista óssea (Nevins e Fiorellini, 1998), uma vez que se estende o tempo cirúrgico, o que exige mais do processo de cicatrização. Em pacientes com altura óssea mínima, porém onde os implantes não podem ser estabilizados, muitos autores preferem utilizar a técnica em duas etapas (Wannfors et al., 2000; McCarthy et al., 2003; Ding e Wang, 2017). Não há evidências claras da superioridade de uma abordagem sobre a outra, pois os resultados são difíceis de serem comparados pela falta de um critério de inclusão padrão e um critério específico de sucesso. Pode-se inferir que ambas as técnicas, quando bem executadas, garantem o sucesso clínico.

O uso de enxertos ósseos na cavidade oral para restaurar áreas com volume, altura e largura ósseas deficientes já está bem estabelecido na literatura odontológica (Wallace et al., 1996; Peleg et al., 1999; Sendyk e Sendyk, 2002; Kasaj et al., 2008; Schliephake et al., 2008; Danesh-Sani et al., 2016). Embora o enxerto autógeno permaneça como o padrão ouro para os casos de aumento de seio maxilar, a sua necessidade de aumentar o tempo cirúrgico e a morbidade pós-operatória que ocasiona têm levado muitos cirurgiões a buscar materiais substitutos. Osso bovino inorgânico e hidroxiapatita sintética são os substitutos ósseos mais utilizados para criar adequado volume ósseo antes da colocação dos implantes, porém não podem ser utilizados em todos os casos. Por exemplo, verificou-se que uma mistura de osso autógeno e o substituto ósseo bovino não pode ser utilizada em situações que necessitam de regeneração completa da área a ser aumentada devido à propriedade do material (Wheeler, 1997; Armand et al., 2002; Schlegel et al., 2003). Wheeler (1997) afirmou que os enxertos aloplásticos só formavam um arcabouço onde o osso se formaria, reduzindo a capacidade de estimulação para a formação desse osso, deixando cirurgiões e pesquisadores duvidosos sobre sua eficácia. No entanto, à medida que as pesquisas com os biomateriais evoluíram, verificou-

se que a cirurgia de levantamento do seio maxilar em dois tempos, utilizando biomateriais com alto poder osteocondutivo, tornou-se viável e previsível, com ótimos resultados. Alguns autores afirmaram que os substitutos ósseos devem ser considerados como opção de tratamento e como alternativa aos enxertos autógenos para posterior fixação de implantes (Cosso et al., 2000; Marzola et al., 2002; Schlegel et al., 2003; Hallman e Nordin, 2004).

Com os avanços atingidos pela engenharia tecidual e biotecnologia, notou-se que a adição de fatores de crescimento e outros biomateriais aos enxertos ósseos resultou em melhorias importantes no processo de formação/remodelação óssea nos sítios enxertados (Haas et al., 2002; Fardin et al., 2010; Santas et al., 2011; Fernández et al., 2017). Isto tem resultado numa alta taxa de sobrevivência (aproximadamente 95%) para os procedimentos de levamento de seio maxilar e em melhoria significativa da qualidade de vida dos pacientes, o que torna esses procedimentos de aumento de seio opções de tratamento valiosas na Implantodontia (Schiegnitz et al., 2017).

Diversos estudos têm demonstrado que o uso de transportadores de substâncias bioativas como as BMPs proporcionam resultados positivos e promissores nos procedimentos de levamento de seio maxilar (Pacifci et al., 2003; Schliephake, 2013; Luiz et al., 2014; Misch et al., 2015; Agrawal e Sinha, 2016; Yoon et al, 2017; Joo et al., 2017; Susin et al., 2017; Thoma et al., 2017). Atualmente, as BMPs recombinantes humanas (rhBMP) têm sido comercializadas, apresentando ótimos resultados. O uso deste material para cirurgia em seio maxilar tem sido indicado, porém seu valor de mercado é muito alto, fazendo com que o produto seja pouco consumido.

Com base na literatura apresentada, evidenciou-se que o principal efeito benéfico do uso de rhBMP-2 no levamento de seio maxilar consiste em potencializar a formação de osso (Gutwald et al., 2010; Schliephake, 2013; Yoon et al, 2017; Joo et al., 2017; Susin et al., 2017; Thoma et al., 2017).

Independentemente da técnica utilizada para o levamento do seio maxilar, algumas ações parecem ser cruciais para se conseguir os potenciais efeitos benéficos do uso da rhBMP-2, por exemplo, a liberação desse fator de crescimento, sua manutenção e preservação no sítio cirúrgico (Gutwald et al., 2010; Carreira et al., 2014). Nesse contexto, a associação da rhBMP-2 com esponja de colágeno reabsorvível tem sido a forma mais utilizada para a realização dessas ações (Luiz et al., 2014; Misch et al., 2015; Agrawal e Sinha, 2016).

Contudo, com as esponjas de colágeno ocorre proteólise da rhBMP-2 e do arcabouço de colágeno durante os primeiros dias pós-cirúrgicos, em decorrência da resposta inflamatória causada pelos procedimentos operatórios, resultando na sua eliminação pelo organismo (Carreira et al., 2014).

Atualmente, percebe-se que os efeitos positivos e benefícios proporcionados pela introdução das BMPs na cirurgia de levantamento de seio maxilar, por exemplo, menor desconforto cirúrgico e redução do tempo de tratamento, podem fazer com que o padrão ouro preconizado pela literatura seja substituído. Todavia, ainda há escassez de estudos clínicos controlados com longo período de avaliação sobre o assunto para verificarmos a longevidade dos resultados obtidos.

IV CONCLUSÃO

Com base nas informações levantadas na presente revisão de literatura sobre a utilização da rhBMP-2 na cirurgia de levantamento de seio maxilar, pode-se concluir:

- i. Os resultados de estudos realizados em animais e clínicos em seres humanos indicam que a associação desse fator de crescimento aos enxertos ósseos melhoram a regeneração óssea nos sítios submetidos ao levantamento de seio maxilar, por induzir a formação osso novo sem causar efeitos adversos;
- ii. Os benefícios tem sido obtidos tanto com a instalação simultânea de implantes e enxertos ósseos no levantamento do seio maxilar, quanto com a instalação tardia desses dispositivos.
- iii. Para a obtenção dos benefícios proporcionados pela rhBMP-2, é necessário que essa proteína seja liberada, mantida e preservada no local cirúrgico, o que exige carreadores ou sistemas de liberação capazes de cumprir essas ações;
- iv. O carreador mais utilizado ainda é a esponja de colágeno absorvível, mas que gera o inconveniente da proteólise da rhBMP-2, causando instabilidade estrutural dessa proteína. Pesquisas recentes tem sido voltadas para o desenvolvimento de carreadores ou sistemas de liberação que asseguram a estabilidade estrutural da rhBMP-2.
- v. Há escassez de estudos clínicos longitudinais controlados sobre a utilização da rhBMP-2 no levantamento de seio maxilar. Portanto, a realização desses estudos é necessária para verificar a longevidade dos resultados obtidos.

V BIBLIOGRAFIA

- Armand, S. *et al.* (2002). Radiographic and histologic evaluation of a sinus augmentation with composite bone graft: a clinical case. *J. Periodontol*, 73(9), pp. 1082-1088.
- Bassi, A. P. *et al.* (2015). Maxillary sinus lift without grafting, and simultaneous implant placement: a prospective clinical study with a 51-month follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(7), pp. 902-907.
- Beloti, M. M. *et al.* (2008). In vitro osteogenesis induced by cells derived from sites submitted to sinus grafting with anorganic bovine bone. *Clin Oral Implants Res*, 19(1), pp. 48-54.
- Block, M. S. e Kent, J. N. (1997). Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*, 55(11), pp. 1281-1286.
- Boyne, P. J. e James, R. A. (1980). Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*, 38(8), pp. 613-616.
- Boyne, P. J. *et al.* (2005). De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(12), pp. 1693-1707.
- Bowler, D. e Dym, H. (2015). Bone morphogenetic protein: application in implant dentistry. *Dent Clin North Am*, 59(2), pp. 493-503.
- Braz, F. *et al.* (2003). Emprego de matriz óssea orgânica bovina e hidroxiapatita no reparo de defeito induzido em crânio de ratos. *Acta Cir. Bras*, 18(1), pp. 19-24.
- Cardoso, R. F., Capella, L. R. C. e Di Sora, G. (2002). *Levantamento de seio maxilar*. In: Cardoso, R. J. A. e Gonçalves, E. A. N. Odontologia. Periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia, anestesiologia. São Paulo: Artes Médicas, pp. 467-481.
- Chanavaz, M. (1990). Maxillary sinus: anatomy physiology, surgery, and bone grafting related to implantology eleven years of surgical experience. *J. Oral Maxillofacial Surg*, 16(2), pp. 199-209.
- Chiapasco, M. e Ronchi, P. (1994). Sinus lift and endosseous implants-preliminary surgical and prosthetic results. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 3(1), pp. 15-21.
- Choukroun, J. *et al.* (2008). Controlling systematic perioperative anaerobic contamination during sinus-lift procedures by using metronidazole: an innovative approach. *Implant Dent*, 17(3), pp. 257-270.
- Ciani, R. B. *et al.* (2006). Mistura de proteínas morfogenéticas ósseas, hidroxiapatita, osso inorgânico e colágeno envolta por membrana de pericárdio no preenchimento de defeito ósseo segmentar em coelhos. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 58(1), pp. 59-67.
- Cohen Jr, M. M. (2006). The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A*, 140(23), pp. 2646-2706.
- Cosso, F., Mandia, L. B. e Lenharo, A. (2000). Elevação do assoalho sinusal associado com o biomaterial “Biogran®” e instalação de implantes osseointegrados. *Innovantions J*, 4, pp. 18-21.
- Cruz-Rizzolo, R. J. e Madeira, M. C (2006). *Anatomia facial com fundamentos de anatomia sistêmica geral*. 2. ed. São Paulo, Sarvier. 2006, pp. 43-44.
- Dorgam, J. V. *et al.* (2004). Histology and ultrastructural study of the mucosa of the maxillary sinus in patients with chronic rhinosinusitis and nasosinusal polyposis. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 70(1), pp. 7-13.
- Engelke, W. *et al.* (2002). Enhancement of primary stability of dental implants using cortical satellite implants. *Implant Dent*, 11(1), pp. 52-57.
- Fardin, A. C. *et al.* (2010). Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura. *Innov Implant J*, 5(3), pp. 48-52.
- Felice, P. *et al.* (2014). 1-stage versus 2-stage lateral sinus lift procedures: 1-year post-loading results of a multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*, 7(1), pp. 65-75.
- Freitas, R. M. *et al.* (2015). Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(Suppl 1), pp. e192-201.
- Froum, S. J. *et al.* (2014). Radiographic comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogenic bone compared with the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 34(5), pp. 611-620.

- Froum, S. J. *et al.* (2013). Histomorphometric comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 33(6), pp. 721-730.
- Fugazzoto, P. e Vlassis, J. (1998). Long-term success of sinus augmentation using various surgical approaches and grafting materials. *J Oral Maxillofac Implants*, 13(1), pp. 52-58.
- Gomes-Ferreira, P. H. *et al.* (2016). Scientific evidence on the use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg*, 20(3), pp. 223-232.
- Gutwald, R. *et al.* (2010). Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Craniomaxillofac Surg*, 38(8), pp. 571-579.
- Haas, R *et al.* (2002). Porous hydroxyapatite for grafting the maxillary sinus: A comparative histomorphometric study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 17(3), pp. 337-346.
- Hong, J. Y. *et al.* (2016). A high concentration of recombinant human bone morphogenetic protein-2 induces low-efficacy bone regeneration in sinus augmentation: a histomorphometric analysis in rabbits. *Clin Oral Implants Res*, 27(12), pp. e199-e205.
- Joo, M-J. *et al.* (2017). Sinus augmentation using rhBMP-2loaded synthetic bone substitute with simultaneous implant placement in rabbits. *J Periodontal Implant Sci*, 47(2), pp. 86-95.
- Juzikis, E., Gaubys, A. e Rusilas, H. (2018). Uses of maxillary sinus lateral wall bony window in an open window sinus lift procedure: literature review. *Stomatologija*, 20(1), pp. 14-21.
- Kasaj, S *et al.* (2008). In vitro evaluation of various bioabsorbable a nonresorbable barrier membranes for guided tissue regeneration. *Head & Face Medicine*, 14(4), p. 22.
- Kelly, M. P., Vaughn, O. L. e Anderson, P. A. (2016). Systematic review and meta-analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in localized alveolar ridge and maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, 74(5), pp. 928-939.
- Kent, J. N. e Block, M. S. (1989). Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 47(3), pp. 238-242.
- Khoury, F. (1999). Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 14(4), pp. 557-564.
- Kim, M-S. *et al.* (2014). Low-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 to enhance the osteogenic potential of the Schneiderian membrane in the early healing phase: in vitro and in vivo studies. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(8), pp. 1480-1494.
- Kim, H. J. *et al.* (2015a). Efficacy of rhBMP-2/hydroxyapatite on sinus floor augmentation: a multicenter, randomized controlled clinical trial. *J Dent Res*, 94(9 Suppl), pp. 158S-165S.
- Kim, M-S *et al.* (2015b). Prospective randomized, controlled trial of sinus grafting using Escherichia-coli-produced rhBMP-2 with a biphasic calcium phosphate carrier compared to deproteinized bovine bone. *Clin. Oral Impl Res*, 26(12), pp. 1361-1368
- Kirmeier, R. *et al.* (2008). Evaluation of three-dimensional changes after sinus floor augmentation with different grafting materials. *Clin Oral Implants Res*, 19(4), pp. 366-372.
- Kuboki, Y. *et al.* (1995). Two distinctive BMP carriers induce zonal chondrogenesis and membranous ossification, respectively; geometrical factors of matrices for cell-differentiation. *Connect Tissue Res*, 32(1-4), pp. 219-226.
- Kuchler, U. *et al.* (2017). Crestal sinus augmentation with recombinant human bone morphogenetic protein 2: clinical and radiographic outcomes of 2-year pilot trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 32(4), pp. e213-e220.
- Laurent, J. J. *et al.* (2004). The use of bone morphogenetic protein-6 gene therapy for percutaneous spinal fusion in rabbits. *J Neurosurg Spine*, 1(1), pp. 90-94.
- Lee, J. H. *et al.* (2010). The induction of bone formation in rat calvarial defects and subcutaneous tissues by recombinant human BMP-2, produced in Escherichia coli. *Biomaterials*, 31(13), pp. 3512-3519.
- Luiz, J., Padovan, L. E. e Claudino, M. (2014). Recombinant human bone morphogenetic protein 2 in augmentation procedures: case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29(5), pp. 1198-203.

- Lund, V. J. (2014). European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl*, 24 (Suppl 50), pp. 1-34.
- Marzola, C., Sanchez, M. P. R. e Toledo, F. I. (2002). Cirurgia estético funcional corretiva da maxila com enxerto ósseo autógeno de mandíbula associado com BMP + osso liofilizado “Biograft” + membrana de osso bovino liofilizado “Dentoflex”. In: Marzola, C. *Cirurgia Pré-Protética*. 3a ed. São Paulo, Ed. Pancast, pp. 247-274.
- McCarthy, C. *et al.* (2003). Sinus augmentation bone grafts for the provision of dental implants: Report of clinical outcome. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 18(3), pp. 377-382.
- Menezes, J. D. *et al.* (2018). Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment. *J Appl Oral Sci*, 26, p. e20170296.
- Misch, C. E. (1987) Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol*, 4(2), pp. 49-58.
- Misch, C. E. (2000). *Implantes dentários contemporâneos*. 2.ed. São Paulo, Ed. Santos.
- Moss, M. L. *et al.* (1985). Finite element method modeling of craniofacial growth. *Am J Orthod*, 87(6), pp. 453-472.
- Nevins, M. e Fiorellini, J. P. (1998). The maxillary sinus floor augmentation procedure to support implant prostheses. In: Nevins, M. *Implant therapy*. Chicago, Quintessence, pp. 171-195.
- Ogle, O. E., Weinstock, R. J. e Friedman, E. (2012). Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 24(2), pp. 155-166.
- Oleskovicz, C., Lisauskas, S. e Aragão, F. J. L. (2004). Expression of human bone morphogenetic protein (BMP-2 and BMP-4) genes in transgenic bovine fibroblasts. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 56(4), pp. 547-549.
- Pacifici, L., Casella, F. e Ripari, M. (2003). Lifting of the maxillary sinus: complementary use of platelet rich plasma, autologous bone deproteinised bovine bone. Case Report. *Minerva Stomatol*, 52(9), pp. 471-478.
- Peleg, M., Mazor, Z. e Garg, A. K. (1999). Augmentation grafting of the maxillary sinus and simultaneous implant placement in patients with 3 to 5 mm of residual alveolar bone height. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(4), pp. 549-556.
- Percival, C. J. *et al.* (2018). Developmental constraint through negative pleiotropy in the zygomatic arch. *EvoDevo*, 9, p. 3.
- Pjetursson, B. E. *et al.* (2008). A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol*, 35 (8 Suppl), pp. 216-240.
- Raghoobar, G. M. *et al.* (1993). Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 51(11), pp. 1198-1205.
- Rickert, D. *et al.* (2012). Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41(2), pp. 160-167.
- Rutherford, R. B. *et al.* (1993). Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1. *Arch Oral Biol*, 38(7), pp. 571-576.
- Santas, T. S. *et al.* (2011). Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*, 13(2), pp. 131-135.
- Schlegel, K. A. *et al.* (2003). Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int. J. oral Maxillofac. Implants*. 18(1), pp. 53-58.
- Schliephake, H. *et al.* (2008). Mandibular bone repair by implantation of rhBMP-2 in a slow release carrier of polylactic acid - an experimental study in rats. *Biomaterials*. 29(1), pp. 103-110.
- Schliephake, H. (2015). Clinical efficacy of growth factors to enhance tissue repair in oral and maxillofacial reconstruction: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(2), pp. 247-273.
- Sendyk, W. R. e Sendyk, C. L. (2002). Reconstrução óssea por meio do levantamento do assoalho do seio maxilar. In: Gomes LA. *Implantes osseointegrados: técnica e arte*. São Paulo, Editora Santos, pp. 109-122.

- Summers, R. B. (1994). The osteotome technique: Part 3-Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium*, 15(6), pp. 698, 700, 702-704.
- Susin, C. *et al.* (2017). Sinus augmentation using a mini-pig model: Effect of ceramic and allogeneic bone biomaterials. *J Clin Periodontol*, 44(10), pp. 1059-1066.
- Suttapreyasri, S. *et al.* (2006). Expression of bone morphogenetic proteins in normal human intramembranous and endochondral bones. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35(5), pp. 444-452.
- Tatum, H. Jr. (1986). Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*, 30(2), pp. 207-229.
- Thoma, D. S. *et al.* (2018). Sinus floor elevation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: micro-computed tomographic and histomorphometric analyses. *Clin Oral Investig*, 22(2), pp. 829-837.
- Toffler, M. (2004). Osteotome-mediated sinus floor elevation: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 19(2), pp. 266-273.
- Torrecillas-Martinez, L. *et al.* (2013). Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: a comprehensive review. *Implant Dent*, 22(3), pp. 232-237.
- Tsumaki, N. e Yoshikawa, H. (2005). The role of bone morphogenetic proteins in endochondral bone formation. *Cytok. Growth Factor Rev*, 16(3), pp. 279-285.
- Triplett, R. G. *et al.* (2009). Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(9), pp. 1947-1960.
- Ulm, C. W. *et al.* (1995). Incidence and suggested surgical management of septa in sinus-lift procedures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10(4), pp. 462-465.
- Urist. M. R., Delange, R. J. e Finerman, G. A. M. (1983). Bone cell differentiation and growth factors. *Science*, 220(4598), pp. 680-686.
- Varela-Centelles, P. *et al.* (2015). Detection of the posterior superior alveolar artery in the lateral sinus wall using computed tomography/cone beam computed tomography: a prevalence meta-analysis study and systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(11), pp.1405-1410.
- van den Bergh, J. P. *et al.* (2000). Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res*, 11(3), pp. 256-265.
- Velasco-Torres, M. *et al.* (2017). Maxillary sinus dimensions decrease as age and tooth loss increase. *Implant Dent*, 26(2), pp. 288-295.
- Velázquez-Cayón, R. *et al.* (2017). Production of bone mineral material and BMP-2 in osteoblasts cultured on Double acid-etched titanium. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22(5), pp. 651-659.
- Wallace, S. S., Froum, S. J. e Tarnow, D. P. (1996). Histologic evaluation of sinus elevation procedure. A clinical report. *Int J Period Rest Dent*. 16(1), pp. 47-51.
- Wang, W. e Yeung, K. W. K. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioactive Materials*, 2(4), pp. 224-247.
- Wannfors, K. *et al.* (2000). A prospective randomized study of 1-and 2-stage sinus inlay bone grafts: 1-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 15(5), pp. 625-632.
- Wheeler, S. L. (1997). Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg*, 55(11), pp. 1287-1293.
- Woo, K. M. *et al.* (2007). Nano-fibrous scaffolding promotes osteoblast differentiation and biomineralization. *Biomaterials*. 28(2), p. 335-343.
- Wood, R. M. e Moore, D. L. (1988). Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 3(3), pp. 209-214.
- Yoon, S. R. *et al.* (2017). De novo bone formation underneath the sinus membrane supported by a bone patch: a pilot experiment in rabbit sinus model. *Clin Oral Implants Res.*, 28(10), pp. 1175-1181.