

Alana Santos de Sá

**AUMENTO HORIZONTAL DE REBORDO: TÉCNICAS
PRECONIZADAS**

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA - UFMG
Belo Horizonte – Minas Gerais
2015**

Alana Santos de Sá

**AUMENTO HORIZONTAL DE REBORDO: TÉCNICAS
PRECONIZADAS**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Implantodontia.

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa Frazão Cury

FACULDADE DE ODONTOLOGIA - UFMG
Belo Horizonte
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

S111a Sá, Alana Santos de
2015 Aumento horizontal do rebordo: técnicas preconizadas
MP / Alana Santos de Sá. – 2015.
53 f.: il.

Orientadora: Vanessa Frazão Cury

Monografia (Especialização) – Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Aumento do rebordo alveolar. 2. Regeneração óssea.
I. Cury, Vanessa Frazão. II. Universidade Federal de Minas
Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D74

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai pelo amor e apoio incondicional, à minha irmã pela paciência, e aos familiares por todo incentivo.

AGRADECIMENTOS

A minha mãezinha que mesmo não estando presente entre nós, me abençoa com seu amor diariamente, mantendo minha calma nos momentos mais difíceis.

Ao meu amado pai que nunca mediu esforços para me ajudar quando precisei.

A Deus por me dar forças quando eu fraquejei, quando achava que não era capaz, por me mostrar que somos mais fortes que nossos problemas.

A minha irmã que me acolheu todos esses meses com toda paciência.

A minha madrinha Sueli e ao padrinho Albertinho por todo incentivo.

A Joyce e ao Ronan que foram a minha mão esquerda quando precisei, à toda compreensão pela minha dificuldade e por todo conhecimento compartilhado. Com certeza vocês fizeram a diferença nessa minha formação.

A todos os amigos do curso, pela amizade conquistada e companheirismo, sentirei muitas saudades do nosso convívio.

A todos os professores pela ajuda, compreensão, profissionalismo, e pelos ensinamentos cirúrgicos e protéticos, tornando a Implantodontia mais fascinante.

À Prof. Dra. Vanessa Frazão Cury pela orientação desse trabalho.

Às queridas Vanessa, Rosa e Adriana, sempre nos ajudando.

Aos meus pacientes pela compreensão nos momentos em que estive ausente, pelo respeito e colaboração ao meu aprendizado.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e
sim a caminhada. Caminhando e Semeando, no
fim terás o que colher.”

Cora Coralina

RESUMO

Pacientes que perderam seus dentes, total ou parcialmente, podem ser reabilitados com implantes osseointegráveis. No entanto, a perda do dente é frequentemente associada à perda óssea subsequente, muitas vezes resultando em dimensões ósseas inadequadas para a colocação do implante dental em uma posição protética ideal. Diversas técnicas de reconstrução têm sido propostas para o aumento das dimensões ósseas alveolares horizontais, a fim de se obter um volume suficiente para a reabilitação. Esta revisão de literatura teve como objetivo avaliar os trabalhos publicados sobre as técnicas de aumento ósseo horizontal, como regeneração óssea guiada (ROG), enxerto ósseo autógeno em bloco, distração osteogênica, técnica da expansão *Split crest*, aplicação de fatores de crescimento (rhBMP-2 e rhPDGF), considerando-se as aplicabilidades de cada técnica nos processos de regeneração óssea horizontal e suas complicações. Concluiu-se que, apesar da evolução das inúmeras técnicas cirúrgicas para aumento de rebordo ósseo horizontal, o enxerto em bloco autógeno ainda é considerado o padrão ouro na reabilitação. Todas as técnicas estudadas apresentam alta previsibilidade e baixas taxas de complicações. Sendo que os destaques são para a maior sobrevida dos implantes na técnica do enxerto em bloco, boa previsibilidade da técnica *Split Crest* e para a técnica da distração osteogênica que apresenta grande vantagem estética e não necessita de área doadora.

Palavras-chave: aumento ósseo horizontal, regeneração óssea guiada, fatores de crescimento, enxerto autógeno, *Split Crest*, distração osteogênica.

ABSTRACT

Patients who have become partially or fully edentulous can be rehabilitated through the use of osteointegratable implants. However, the loss of a tooth is subsequently associated with bone loss in many cases. In some cases the bone loss is so intense that makes it hard to place an implant on an ideal location (from a prosthetic point of view). Several techniques have been used in order to broaden the horizontal dimensions of alveolar bone in order to obtain a volume that will suffice for rehabilitation. Aiming to review the scientific literature to evaluate different alveolar horizontal augmentation procedures with an emphasis on the most current techniques: guided bone regeneration and Growth factor usage (BMP and PDGF), considering the predictability and side effects of each technique, the main papers published on the subject have been studied. It was concluded that in spite of the advances in the surgical field of horizontal bone augmentation, the autogenous graft insertion is still considered the state of the art rehabilitation procedure. All the techniques studied have high predictability and low complication rates. Since the highlights are for the longer survival of implants in technical graft block, good predictability of Split Crest technique and the distraction osteogenesis technique that has great aesthetic advantage and does not require donor area.

Keywords: horizontal ridge augmentation, guided bone regeneration, growth factor, onlay bone grafting, Split Crest, distraction osteogenesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Progresso da terapia óssea regenerativa.....	14
Figura 2	Esquema de defeitos ósseos Classe 0 a 5 e seu correspondente procedimento reabilitador.....	15
Figura 3	A) Preparação do leito cirúrgico; B) Remoção do enxerto ósseo onlay; C) Bloco ósseo adaptado e estabilizado; D) Membrana de ePTFE recobrimdo o enxerto.....	18
Figura 4	Comparação entre o enxerto ósseo autógeno e o Bio-Oss, maior reabsorção óssea observada no enxerto autógeno, porém uma quantidade significativamente maior de neoformação óssea.....	28
Figura 5	(a) Defeito ósseo supra-alveolar criado e colocação dos implantes, dois maquinados e um de superfície tratada; (b) colocação de rhBMP-2/ACS à 0,2mg/ml; (c) colocação de uma membrana ePTFE; (d) fechamento da ferida; (e) avaliação após 8 semanas; (f) nos sítios que receberam somente a esponja de ACS, a extensão do alvéolo parecia um pouco menor que no grupo da rhBMP-2/ACS.....	32
Figura 6	Fotomicrografias. (A) Implantes que receberam a membrana de teflon com rhBMP-2/ACS. (B) membrana de teflon com ACS.....	32
Figura 7	Defeito crítico de 5mm supra-alveolar peri-implantar tratado com rhBMP-2/ACS ou somente ACS (controle). Fechamento da ferida em intenção primária. As microfotografias esquerdas mostram que os defeitos que receberam a rhBMP-2/ACS exibiram formação óssea que ultrapassou a plataforma do implante, mostrando osseointegração à superfície do implante. Os locais de controle mostraram limitada formação óssea. As linhas verdes delimitam o nível ósseo reduzido cirurgicamente.....	33
Figura 8	Membrana de ePTFE preenchida com Bio-Oss e rhPDGF-BB.....	37
Figura 9	Gráfico ilustrando a visão bidimensional das osteotomias (a) (axial e lateral) e a translação vestibular do segmento(b); visão tridimensional das osteotomias (axial, lateral e horizontal) e a de translação vestibular segmento.	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Membranas utilizadas para procedimentos em ROG.....	22
Quadro 2	Biomateriais empregados na ROG.....	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	= Esponja de Colágeno Absorvível
BMP	= Proteína Óssea Morfogenética
βTCP	= Fosfato Beta Tricálcio
CAPES	= Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DFDBA	= Enxerto Ósseo Homólogo Congelado Liofilizado –
dPTFE	= Politetrafluoretileno denso
ePTFE	= Politetrafluoretileno expandido
FDA	= Food and Drug Administration
IGF-1	= Fator de Crescimento Insulínico 1
HA	= Hidroxiapatita
MSCs	= <i>Mesenchymal stem cells</i>
Onlay	= Enxerto Ósseo Onlay
PDGF	= Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
rhBMP-2	= Proteína Óssea Morfogenética Recombinante Humana Tipo 2
rhPDGF-BB	= Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas Recombinante Humano (isoforma BB)
ROG	= Regeneração Óssea Guiada
TMC	= Taxa média de complicação
TMSI	= Taxa Média de Sobrevivência do Implante

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
4.1 ENXERTOS ÓSSEOS (ONLAY)	15
4.2 REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA.....	20
4.2.1 ROG com membranas não reabsorvíveis.....	22
4.2.2 ROG com membranas reabsorvíveis.....	24
4.2.3 Substitutos ósseos.....	26
4.3 FATORES DE CRESCIMENTO.....	28
4.3.1 Proteína Óssea Morfogenética Recombinante Humana (rhBMP-2).	29
4.3.2 Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas Recombinante Humano (rhPDGF-BB).....	36
4.4 TÉCNICA SPLIT CREST.....	39
4.5 DISTRAÇÃO OSTEOGÊNICA.....	42
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

Para satisfazer os objetivos da Implantodontia, os tecidos mole e duro precisam apresentar volumes e qualidades ideais. O processo alveolar é afetado logo após a exodontia e o seu aumento geralmente é indicado para alcançar ótimos resultados, especialmente em zonas estéticas. O aumento ósseo também é necessário para atender as condições funcionais do plano de tratamento com implantes (MISCH, 2008).

Os defeitos ósseos alveolares são frequentemente ocasionados por traumas, perdas dentárias ou doenças infecciosas, como, a periodontite (ROCCHIETTA, FONTANA e SIMION, 2008).

O tratamento do edentulismo parcial e total com implantes dentários tem se tornado uma modalidade de tratamento de rotina na prática odontológica contemporânea. No entanto, a perda do dente é frequentemente associada com a perda óssea subsequente, muitas vezes resultando em dimensões ósseas inadequadas para a colocação do implante dental em uma posição protética ideal (MILINKOVIC, 2014).

Inúmeros procedimentos de reconstrução têm sido propostos para o aumento das dimensões ósseas alveolares horizontais, a fim de se obter um volume suficiente para a reabilitação. Dentre essas técnicas para aumento ósseo horizontal incluem-se: regeneração óssea guiada (ROG), enxerto ósseo em bloco, distração osteogênica, técnica da expansão *Split Crest*, aplicação de fatores de crescimento (rhBMP-2 e rhPDGF), terapia celular com células tronco e combinação de mais de uma técnica (WIKESJO, *et al.*, 2007, MILINKOVIC, 2014).

Diante das diversas técnicas descritas para aumento horizontal do rebordo, a tomada da decisão de qual técnica é melhor indicada para cada caso ainda é um grande desafio para os cirurgiões dentistas, devido às dificuldades inerentes a cada técnica e ao risco de complicações. Diante da grande morbidade de algumas técnicas já consagradas na literatura, como enxerto ósseo autógeno, o objetivo desta revisão de literatura foi realizar uma avaliação dos procedimentos utilizados para aumento horizontal de rebordo, que são utilizados para reconstrução do tecido ósseo previamente à instalação de implantes, enfatizando as técnicas mais atuais disponíveis e de menor morbidade para o paciente.

2. OBJETIVOS

Revisar a literatura científica, visando avaliar as diferentes técnicas de aumento horizontal de rebordo alveolar, enxerto em bloco autógeno, regeneração óssea guiada, fatores de crescimento ósseo, distração osteogênica e a técnica de expansão *Split Crest*, considerando a previsibilidade da técnica, risco de complicações e a sobrevida dos implantes instalados após a reconstrução.

3. METODOLOGIA

Para a presente revisão de literatura foi realizada uma pesquisa na principal base de dados da literatura médica eletrônica *MedLine*, usando a página de busca Pubmed. Para a seleção de estudos relevantes foram digitadas as seguintes palavras-chave: *Alveolar ridge augmentation, horizontal ridge augmentation, recombinant human bone morphogenetic protein-2, guided bone regeneration, stem cells, bone grafting, barrier membranes, recombinant human platelet-derived, growth factor, PDGF, Split Crest distraction osteogenesis* Foram selecionados artigos publicados nos principais periódicos científicos. O portal Capes foi acessado para a obtenção dos artigos completos selecionados. Foram encontrados 91 artigos, sendo selecionados 47 para este trabalho.

4. REVISÃO DE LITERATURA

A terapia regenerativa óssea foi dividida em cinco gerações (Figura 1), baseada originalmente sobre o uso de arcabouços. Na primeira geração, foram utilizadas barreiras biológicas para exclusão tecidual e biomateriais osteocondutores para promover crescimento do tecido ósseo e, conseqüentemente, a reconstrução tecidual. A segunda geração utilizou materiais osteoindutivos como os fatores de crescimento para estimular a diferenciação, proliferação e quimiotaxia celular, aumentando, desta forma, a taxa de regeneração tecidual. Em contrapartida, terapias baseadas com células tronco mesenquimais foram estabelecidas como terceira geração da regeneração óssea, principalmente em pesquisas clínicas. Tecnologias de construção celular têm sido recentemente introduzidas à odontologia regenerativa como uma quarta geração de abordagem, atualmente em estudo. Futuras abordagens de quinta geração deverão utilizar células-tronco pluripotentes induzidas, derivadas de tecido oral e geneticamente modificadas para mimetizar tecidos e órgãos, auxiliando na reconstrução dos tecidos perdidos (EGUSA, *et al.*, 2012).

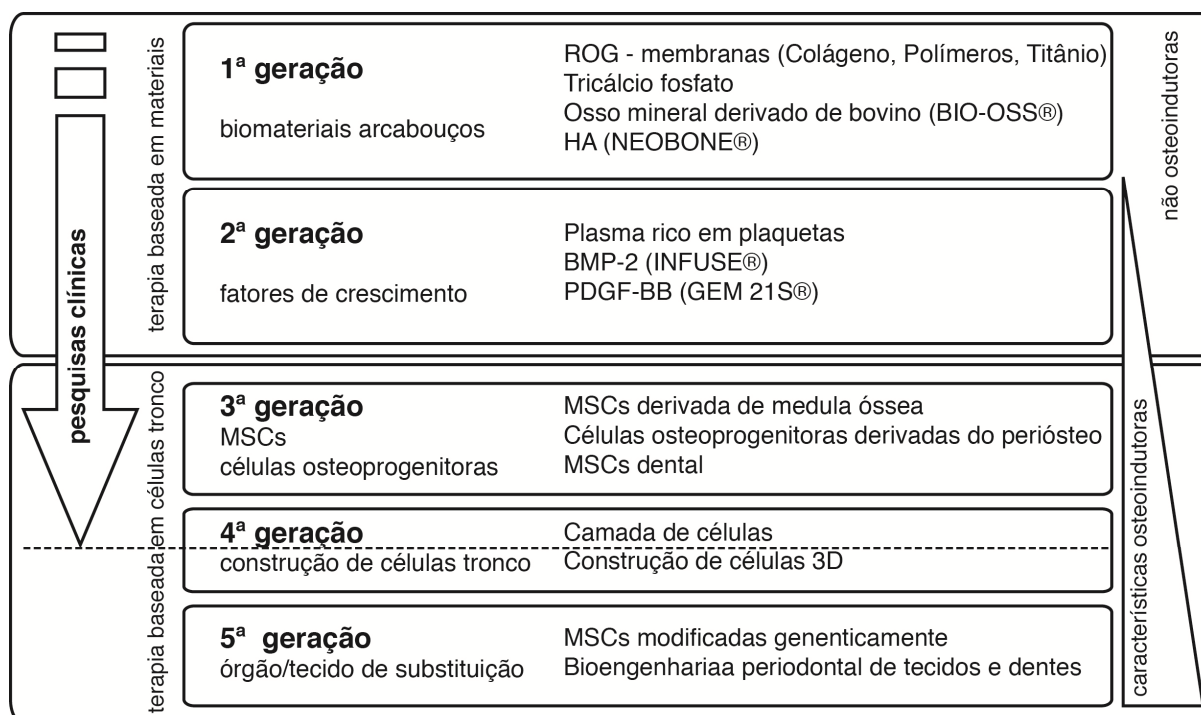


Figura 1: Progresso da terapia óssea regenerativa

FONTE: Egusa, *et al.*, 2012

4.1 ENXERTOS ÓSSEOS AUTÓGENOS (ONLAY)

As deformidades do osso alveolar são classificadas de acordo com sua morfologia e severidade (ALLEN, *et al.*, 1985). O defeito tipo classe I é um defeito de perda de tecido vestibulo-lingual de altura normal na direção ápico-coronal (Figura 2). O defeito tipo classe II apresenta perda de tecido ápico-coronal com a largura do rebordo normal. Já o defeito tipo classe III é uma combinação da perda de tecido em largura, vestibulo-lingual e em altura, ápico-coronal (McALLISTER; HAGHIGHAT, 2007). O defeito tipo classe IV é acentuada perda de tecido em largura, vestibulo-lingual, porém, esse tipo de defeito exige um aumento ósseo antes da colocação do implante e o defeito tipo classe V também é a combinação da perda de tecido em largura, vestibulo-lingual e em altura, mas que também exige um aumento ósseo anteriormente a instalação do implante (BENIC; HAMMERLE, 2014). Sendo assim, a técnica empregada para a reconstrução desses diferentes tipos de defeitos é dependente da extensão vertical e horizontal do defeito ósseo (McALLISTER; HAGHIGHAT, 2007).

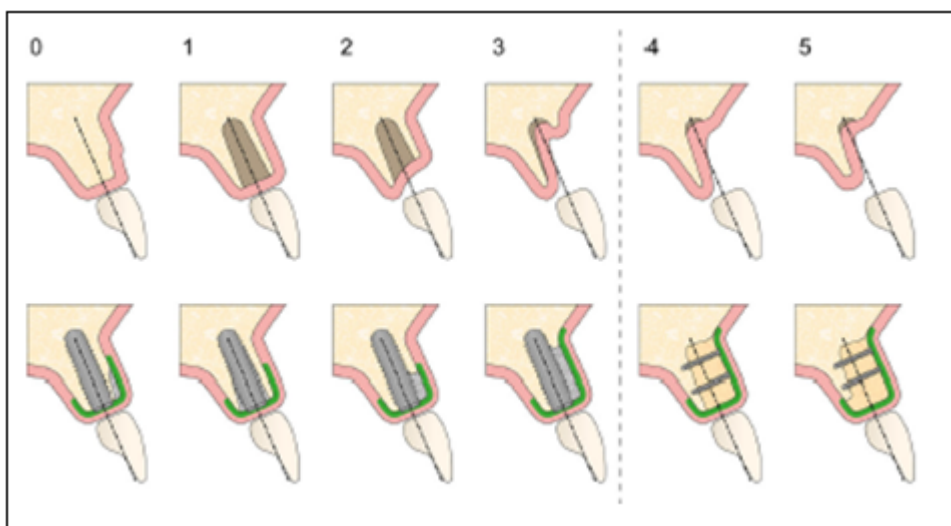


Figura 2: Esquema de defeitos ósseos Classe 0 a 5 e seu correspondente procedimento reabilitador.

Fonte: Benic e Hammerle (2014)

No início da Implantodontia, os planos de tratamento frequentemente utilizavam o volume ósseo existente para determinar a localização e o tipo de pilar

do implante. Nos rebordos ósseos eram instalados implantes em forma de raiz; em osso de espessura moderada, eram instalados implantes laminados; e em osso de altura inadequada, as opções de tratamento eram os implantes subperiostais. Atualmente, o tipo e o formato finais da prótese são determinados em primeiro lugar, seguidos pela posição, número e tamanho ideais do implante. Geralmente, o osso disponível é inadequado para se realizar o tratamento ideal previsível e construir uma fundação apropriada. Como consequência, o enxerto ósseo autógeno tem se tornado uma modalidade mais frequente para se alcançar o sucesso em longo prazo (MISCH, 2008).

A remoção do enxerto autógeno é um procedimento invasivo que exige uma demanda técnica, aumenta o tempo cirúrgico, causa morbidade e desconforto pós-operatório. Os sítios doadores podem ser intra-orais, como a região da linha oblíqua externa, ramo mandibular e mento, entretanto, algumas vezes, pode ser necessário um sítio doador extra-oral, como a crista íliaca, tíbia e calota craniana, o que exige hospitalização, anestesia geral e aumenta o custo do tratamento. Além disso, pode ocorrer a reabsorção do osso autógeno, o que pode comprometer a estabilidade dos implantes em longo prazo (CHIAPASCO *et al.*, 2009).

A reconstrução óssea com blocos de enxertos autógenos tem sido utilizada na Implantodontia com o propósito de possibilitar a instalação de implantes quando o tecido de suporte é insuficiente ou não possibilita a instalação do implante na sua posição ideal. A técnica de enxertia realizada com o uso do osso autógeno é considerada a primeira opção de tratamento, por esse material possuir características como osteogenicidade, osteocondução, osteoindução e biocompatibilidade. Essa técnica foi o primeiro procedimento a ser utilizado para aumento horizontal de rebordo atrofiado, sendo até a atualidade, a mais empregada pelos cirurgiões. Porém, apesar dos diversos estudos e relatos de casos tratados, os resultados não são homogêneos, devido à reabsorção óssea imprevisível que pode ocorrer antes ou após a instalação dos implantes, bem como a morbidade da técnica (ACOCELLA, *et al.*, 2010).

De acordo com Liu e Kerns (2014) a regeneração óssea pode ser realizada por três diferentes mecanismos: osteogênese, osteoindução e osteocondução. A osteogênese é a formação e desenvolvimento de um novo tecido ósseo, na presença de células ósseas viáveis. Osteoindução é o processo de neoformação óssea onde ocorre a transformação de células mesenquimais indiferenciadas em

osteoblastos, através de fatores de crescimento e de diferenciação celular. Osteocondução é o processo de neoformação óssea que ocorre quando se utiliza uma matriz osteocondutora que funciona como um arcabouço para o crescimento tecidual. Os principais tipos de materiais de enxerto ósseo são o autógeno, aloenxertos, xenoenxertos e aloplásticos. Todos os tipos apresentam um ou mais desses mecanismos de ação.

Devido ao seu potencial osteogênico, osteoindutivo e propriedades osteocondutoras, o osso autógeno, por um longo tempo, foi considerado o material ideal para procedimentos de aumento ósseo. No entanto, devido à morbidade, complicações relacionadas ao sítio doador, a disponibilidade limitada do enxerto e a reabsorção imprevisível são as maiores limitações relatadas no uso do enxerto autógeno. Para superar essas deficiências, substitutos ósseos foram desenvolvidos como adjuntos ou para substituir o enxerto autógeno em procedimentos de aumento ósseo (LIU; KERNS, 2014).

Jensen e Sindet-Pedersen (1991) foram os primeiros a descrever uma técnica utilizando enxerto autógeno removidos da sínfise mandibular. Um total de 26 pacientes, sendo 9 totalmente edêntulos e 17 parcialmente desdentados. Nos pacientes parcialmente desdentados foi fixado enxerto *onlay* na crista alveolar residual (08 implantes e 04 pacientes); enxertos ósseos *inlay* no assoalho do seio maxilar foram inseridos após a elevação da membrana sinusal (33 implantes em 11 pacientes); enxertos *onlay* combinados com levantamento de seio maxilar (05 implantes em 02 pacientes). Nos pacientes totalmente edentulos, foi utilizado a combinação do enxerto *onlay* com levantamento de seio maxilar (61 implantes nos 09 pacientes). No total, 106 implantes foram instalados nas regiões enxertadas. 24 pacientes foram restaurados com próteses parciais ou totais e apenas 02 com overdentures. O acompanhamento a todos os pacientes variou de 6 a 26 meses. 07 implantes necessitaram ser removidos devido a deiscências de suturas e à utilização de próteses durante o período de cicatrização, após a instalação das próteses nenhum implante foi perdido. A reabsorção observada foi menor que 15%, 1 a 2 mm, se estabilizando após o primeiro ano.

Dois técnicas de aumento de rebordo usando o enxerto ósseo autógeno *onlay*, sozinho ou associado a uma membrana não reabsorvível, foram descritas no estudo de Antoun *et al.*, em 2001 (Figura 3). Neste estudo randomizado, foi comparado estas duas técnicas, avaliando o ganho ósseo, a reabsorção e a

qualidade tecidual do novo tecido formado após um período de seis meses. A exposição da membrana ocorreu em um local, quatro semanas após a colocação. Foram selecionados doze indivíduos; destes, sete foram para o grupo de apenas enxerto autógeno e cinco para o grupo que foi utilizado enxerto autógeno associado à membrana não reabsorvível. Os implantes foram instalados com sucesso em todos os locais enxertados. A espessura média do enxerto para todos os casos foi de 4,7 mm. A média da reabsorção total significativa foi de 1,5 mm, enquanto que a média do ganho de largura geral foi 3,2 milímetros. Seis meses após a cirurgia, o grupo que foi utilizado a membrana, apresentou significativamente menos reabsorção óssea do que o grupo apenas de enxerto ($P < 0,01$). A hipótese mais provável que pode explicar os benefícios aparentes da membrana reside na exclusão tecidual durante o tempo de cicatrização óssea após a enxertia. De acordo com a classificação de Matt-out, *et. al*, 1996, a densidade óssea é classificada de 1 a 5, onde a classificação 1 é osso muito macio, a 2 macio, a 3 denso, a 4 muito denso e a 5 osso normal, todos os locais enxertados obtiveram uma densidade óssea de classificação 5, exceto dois sítios no grupo que utilizou a membrana cuja a classificação da densidade óssea foi 3. Nestes dois locais, foi observada a presença de uma fina camada de tecido mole na face vestibular do enxerto. O aumento em largura não diferiu significativamente entre os dois grupos (ANTOUN *et al.*, 2001).

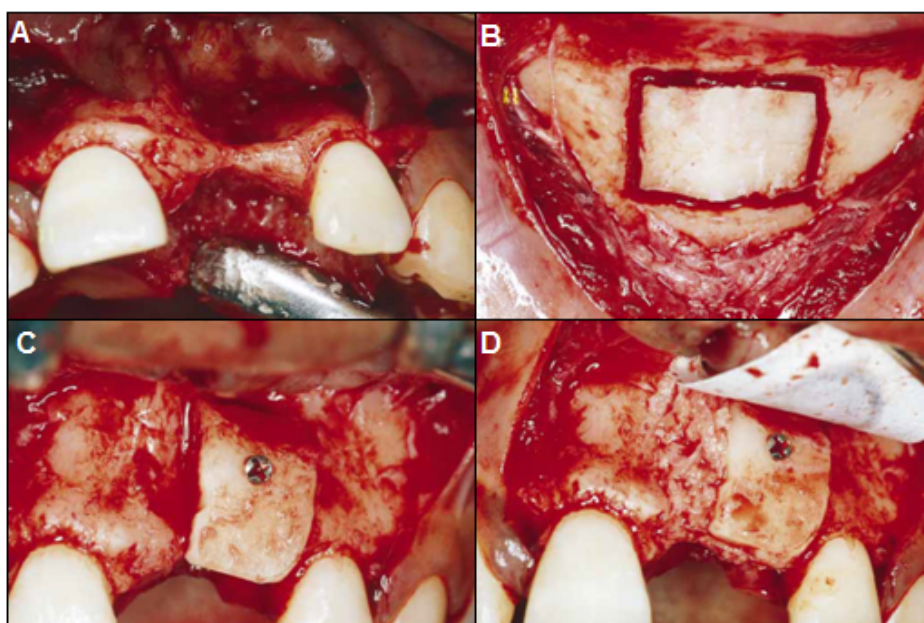


Figura 3 – A) Preparação do leito cirúrgico; B) Remoção do enxerto ósseo onlay; C) Bloco ósseo adaptado e estabilizado; D) Membrana de ePTFE recobrimdo o enxerto.

Fonte: Antoun *et al.* (2001).

O objetivo do estudo de Donos et al. (2005) foi comparar a estabilidade a longo prazo do enxerto ósseo autógeno *onlay* associada ou não à regeneração óssea guiada (ROG). Vinte e cinco ratos albinos machos, com 6 meses de idade, foram usados no estudo. Os animais foram divididos em quatro grupos (A5, A11, B5 e B11). Grupo A5 (controle): A borda inferior da mandíbula foi exposta em ambos os lados. Em um lado da mandíbula, um enxerto ósseo craniano (linha de base – 3x4x0,64 mm) foi colocado na borda inferior da mandíbula e foi fixado com um parafuso tipo microimplante de titânio. Na outra lateral, um enxerto ósseo ilíaco (linha de base – 3x4x0,87 mm) foi transplantado. O período de cicatrização foi de 5 meses. Grupo A11 (controle): Os animais foram tratados do mesmo modo que no Grupo A5, com a diferença de que o período de cicatrização foi de 11 meses. Grupo B5 (teste): Os animais foram tratados do mesmo modo que no Grupo A5 com a diferença de que uma membrana de e-PTFE foi adaptada sobre o enxerto ósseo de cada lado da mandíbula. Grupo B11 (teste): Os animais foram tratados do mesmo modo que no grupo B5, porém, com a diferença de que cinco meses após o transplante, os animais foram submetidos a uma segunda operação e as membranas foram removidas. O período de cicatrização foi de 11 meses. Os animais foram sacrificados em 5 meses (Grupos A5 e B5) ou em 11 meses (Grupos A11 e B11). Após 5 meses, ambos os enxertos ósseos tratados com membrana apresentaram aumento em todas as dimensões, em comparação com os valores iniciais. No entanto, aos 11 meses, ambos os enxertos ósseos tratados com membrana exibiram uma diminuição nas suas dimensões, que foram semelhantes para as medições da linha de base. Nos grupos controle, ambos os enxertos ósseos apresentaram reabsorção significativa tanto aos 5 quanto aos 11 meses. Os enxertos ósseos ilíacos apresentaram maior reabsorção em largura e comprimento do que os enxertos ósseos cranianos. Os autores concluíram que a estabilidade a longo prazo de enxertos ósseos autógenos *onlay* e combinados com RGO é superior à de enxertos ósseos autógenos *onlay* sozinho.

Um estudo realizado por Milinkovic, *et al.*, em 2014, teve como objetivo revisar sistematicamente se há evidências para fornecer indicações para as diversas técnicas de aumento ósseo baseado na dimensão e no tipo de defeito. A literatura evidencia que a deiscência e fenestração pode ser tratadas com sucesso com a regeneração óssea guiada (ROG) no momento da colocação implante com uma taxa média de sobrevivência do implante (TMSI) de 92,2%, taxa média de complicação

(TMC) 4,99%. Em regiões parcialmente desdentadas, quando um defeito horizontal está presente, procedimentos como ROG (TMSI 100% , TMC 11,9%), enxerto ósseo em bloco (TMSI 98,4%, TMC 6,3%), e rebordo expandido (*split crest*) (TMSI 97,4%, TMC 6,8%) provaram ser eficazes (MILINKOVIC, *et al.*, em 2014).

4.2 REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA (ROG)

Na última década, vários estudos em animais documentaram a possibilidade de selecionar células de determinados tecidos e impedir que células de outros tecidos não desejáveis colonizassem uma ferida, utilizando membranas. Este princípio foi desenvolvido para regenerar tecidos periodontais perdidos devido à doença periodontal. Tal procedimento foi denominado “regeneração periodontal guiada” e teve sua eficácia avaliada em estudos animais e em humanos (DAHLIN, *et al.*, 1988, CAFFESSE, *et al.*, 1990).

Stavropoulos *et al.* (2002), em revisão de literatura sobre o mesmo tema, cita que o uso do termo Regeneração Óssea Guiada, começa a ser usado a partir do uso de membranas para regeneração de tecido ósseo.

De acordo com a literatura revisada por McAllister e Haghghat em 2007, a técnica de aumento ósseo com membrana (Regeneração óssea guiada - ROG) foi descrita primeiramente em 1959 por Hurley e seus colaboradores, quando membranas totalmente oclusivas foram empregadas para fusão espinhal (McALLISTER; HAGHIGHAT, 2007).

O princípio dessa técnica é a utilização de uma barreira biológica para manter o espaço ao longo de um defeito, promovendo a migração e o crescimento de células osteogênicas e prevenindo a invasão de células não desejadas dos tecidos moles subjacentes. Proteção do coágulo de sangue no defeito, exclusão do tecido conjuntivo gengival e disponibilização de um espaço isolado, no qual células osteogênicas vindas do osso possam migrar, são essenciais para um resultado de sucesso. A sequência de cicatrização óssea não é apenas afetada pela invasão de tecido não osteogênico, mas também pelo tamanho do defeito e sua morfologia. Uma abordagem de ROG previsível foi desenvolvida entre as décadas de 1980 e

1990 por Dahlin, *et al.*, e tornou-se uma metodologia cirúrgica previsível para aumentar a formação de novo osso em defeitos peri-implantares e para aumento de rebordo alveolar, embora seja uma técnica altamente sensível e exija habilidades cirúrgicas. Essa técnica pode ser aplicada a defeitos alveolares pós extração, aumento horizontal e vertical de rebordo, bem como correção de deiscência e fenestração ao redor dos implantes (McALLISTER; HAGHIGHAT, 2007).

Benic e Hammerle (2014) se propuseram a revisar a literatura visando apresentar a base científica da regeneração óssea guiada e os procedimentos clínicos aprovados. Assim, as indicações de implantes têm ampliado para incluir regiões da mandíbula com defeitos ósseos e aqueles com a anatomia do osso desfavorável para a fixação do implante. Dentre todas as técnicas utilizadas para aumento ósseo em defeitos alveolares localizados, a técnica que apresentou resultados mais favoráveis foi a ROG. Evidências científicas têm demonstrado o uso bem sucedido da regeneração óssea guiada para regenerar osso com volume insuficiente onde o implante será instalado e o sucesso em longo prazo desses implantes colocados simultaneamente ou após a ROG. No entanto, a influência da regeneração óssea guiada sobre a sobrevivência do implante, as taxas de sucesso e a estabilidade em longo prazo do osso regenerado, permanecem desconhecidos (BENIC e HAMMERLE, 2014).

Uma variedade de membranas não reabsorvíveis e bioabsorvíveis tem sido utilizada para procedimentos regenerativos. Estes dispositivos devem apresentar características necessárias para atingir metas específicas quando aplicados em ROG, incluindo biocompatibilidade, estabilidade ao longo da duração necessária de função da barreira, manutenção de espaço, exclusão de crescimento de células indesejadas, integração nos tecidos e manuseio clínico satisfatório (McALLISTER, *et al.*, 2007). As membranas utilizadas para a regeneração óssea guiada podem ser classificadas como não reabsorvíveis ou reabsorvíveis (Quadro 1). Por sua vez, membranas reabsorvíveis podem ser classificadas como naturais ou sintéticas, dependendo da sua origem (BENIC e HAMMERLE, 2014).

MEMBRANAS		
Não reabsorvível	Reabsorvível	
e- PTFE	Natural	Sintética
d- PTFE	Colágeno natural	Ácido poliglicólico
Folha de titânio	Matriz dérmica celular	Ácido poliláctico
Micro tela de titânio		Poliglatino
		Poliuretano
		Poli L-ácido láctico

Quadro 1: Membranas utilizadas para procedimentos em ROG
 Fonte: Adaptado de Benic e Hammerle (2014)

4.2.1 ROG com membranas não reabsorvíveis

As membranas de politetrafluoretileno expandido (e-PTFE) foram a primeira geração de membranas de barreira bem documentadas clinicamente, utilizadas nos procedimentos de regeneração óssea guiada. A e-PTFE é um polímero sintético com uma estrutura porosa, a qual não induz reações imunológicas e é resistente à degradação enzimática pelas células do hospedeiro e da microbiota. A integração de titânio no interior da membrana e-PTFE aumenta a sua estabilidade mecânica e permite ser moldada individualmente. Os resultados de sucesso no tratamento de grandes aumentos horizontais por meio dessas membranas têm sido clinicamente documentados. Uma taxa de complicações de tecidos moles após exposição prematura da membrana tem sido reportado como desvantagem para o uso da e-PTFE; uma vez exposta na cavidade oral, a superfície altamente porosa é rapidamente colonizadas por microorganismos. Isso frequentemente leva a infecções dos tecidos adjacentes e, conseqüentemente, à necessidade de remoção precoce da membrana, prejudicando a ROG. Outra desvantagem é a necessidade de outro momento cirúrgico para remoção da membrana, o qual está associado a mais um desconforto para o paciente e o risco de danos teciduais (BENIC; HAMMERLE, 2014).

Na revisão que Liu e Kerns realizaram em 2014, observaram que a exposição da membrana na cavidade oral resultou na migração de microorganismos através dos largos poros da membrana de e-PTFE. Uma membrana de PTFE de alta densidade (d-PTFE) com os poros de tamanho menor que 0,3 μm foi desenvolvida em 1993. A eficácia das membranas de d-PTFE na ROG foi comprovada com estudos em humanos e animais. Mesmo quando a membrana está exposta à cavidade oral, as bactérias são excluídas pela membrana enquanto a difusão do oxigênio e a transfusão de pequenas moléculas através da membrana seja ainda possível. Assim, as membranas d-PTFE podem resultar em uma satisfatória regeneração óssea, mesmo após exposição. Como o tamanho dos poros das membranas e-PTFE são maiores, isso permite a fixação de tecidos moles aderidos, o que normalmente requer remoção cirúrgica da membrana. Pelo contrário, a remoção do d-PTFE é simplificada devido à falta de crescimento de tecido em torno da estrutura da superfície. O uso de d-PTFE é particularmente vantajoso quando o fechamento primário do retalho é impossível sem tensão; nos casos de preservação do rebordo alveolar; nos grandes defeitos ósseos e na instalação de implantes imediatamente após a extração. As membranas d-PTFE podem ser deixadas expostas e, assim, preservam o tecido mole e a posição da junção mucogengival (LIU; KERNS, 2014). Deste modo, a d-PTFE pode ser facilmente removida puxando a membrana sem elevação do retalho (RAKHMATIA, *et al.*, 2013).

As membranas de regeneração óssea guiada podem ajudar no tratamento do defeito ósseo moderado a severo, mas a flexibilidade inerente dessas membranas pode levar ao colapso, devido à pressão dos tecidos moles subjacentes (reduzindo assim o espaço necessário para a regeneração) fazendo com o que o montante total do osso regenerado seja questionável. O uso da tela de titânio pode manter o espaço, tornando o tratamento previsível e seguro para a regeneração e para a reconstrução de rebordos alveolares severamente deficientes. As principais vantagens da tela de titânio são a preservação do espaço a ser regenerado, sem colapsar, ser flexível, permitindo ser dobrada e moldada, o que facilita nos casos em que a regeneração óssea será realizada em defeitos irregulares. Devido à presença de orifícios no interior da malha, ela não interfere o suprimento sanguíneo vindo diretamente do periósteo para os tecidos subjacentes e para o material de enxerto ósseo. A tela de titânio é completamente biocompatível com os tecidos orais. Pode ser usada antes de colocar os implantes dentários para ganhar volume de osso ou

concomitante à instalação do implante (LIU; KERNS, 2014). A maioria dos problemas relacionados com a tela de titânio está relacionada à sua exposição e ao crescimento de tecido mole. A rigidez da tela mantém melhor o espaço do que outras membranas, mas pode resultar em irritação da mucosa e pode levar à exposição prematura da mesma. Esta manutenção de espaço e resistência ao colapso é influenciada pela espessura da tela; portanto, uma espessura apropriada deve ser equilibrada com a probabilidade de irritação quando usada na ROG. Devido aos seus largos poros, a sua remoção pode ser dificultada na segunda cirurgia, por causa da fixação dos tecidos moles entre os mesmos (RAKHMATIA, *et al.*, 2013).

4.2.2 ROG com membranas reabsorvíveis

Fontana, *et al.*(1994) estudaram o uso de uma membrana de dura-máter congelada e liofilizada em conjunto com implantes e observaram que, em todos os casos, havia uma deposição óssea sobre os implantes. Fugazzoto (1996) descreveu a utilização de lâminas ósseas desmineralizadas como membranas para promover a ROG ao redor dos implantes. O material pareceu ser clinicamente capaz de promover a regeneração óssea guiada. Porém, a taxa de reabsorção das lâminas ósseas desmineralizadas na cavidade bucal ainda é desconhecida, não se sabendo se a presença ou ausência de fechamento primário altera o tempo de reabsorção desse material. A membrana é reabsorvida em 24 semanas, de acordo com estudos em animais (SCHLEGEL, *et al.*, 1997).

No intuito de superar os inconvenientes causados pelas membranas não-reabsorvíveis e para simplificar os protocolos cirúrgicos, membranas reabsorvíveis foram desenvolvidas (BENIC, HAMMERLE, 2014).

Atualmente, existem dois tipos de membranas reabsorvíveis: poliméricas e de colágeno derivado de diferentes fontes animais (sintéticas e naturais). Dentre as vantagens das membranas bioreabsorvíveis incluem a eliminação da necessidade da remoção da membrana, maior custo benefício e diminuição da morbidade do paciente (LIU; KERNS, 2014). No entanto, a dificuldade da manutenção da função de barreira por um período de tempo adequado e a flexibilidade são consideradas

grande desvantagens. Além disso, dependendo do material, o processo de reabsorção e degradação da membrana pode interferir na cicatrização e na formação óssea (BENIC, HAMMERLE, 2014).

A maior parte das membranas de colágeno disponíveis comercialmente é desenvolvida a partir do colágeno tipo I, sendo como fonte de origem tendão, derme, pele ou pericárdio de bovinos, suínos ou humanos (LIU, KERNS, 2014).

De acordo com a revisão estudada por Benic e Hammerle em 2014, as membranas de colágeno exibem boa integração tecidual, rápida vascularização e biodegradação sem reação de corpo estranho. Elas são bem documentadas na literatura e tem demonstrado ótimos resultados e baixa taxa de complicações, tanto em estudos em animais quanto em humanos. Atualmente, as membranas de colágeno são o tratamento padrão para a maioria das regenerações ósseas guiadas. Outra vantagem da utilização de membranas de colágeno é a cicatrização espontânea na presença de deiscência da mucosa. Já as suas principais desvantagens são causadas pelas desfavoráveis propriedades mecânicas, tanto pela baixa resistência ao colapso quanto pela rápida degradação, resultando na perda precoce da função de barreira. No entanto, é importante enfatizar que o tempo de degradação é variável, dependendo da sua origem e da sua estrutura original.

Membranas de polímeros são importantes na preservação do osso alveolar pós-extração, na prevenção defeitos ósseos alveolares, bem como no aumento ósseo de rebordo ao redor de implantes com expiras expostas (LIU, KERNS, 2014).

As membranas sintéticas reabsorvíveis de poliésteres alifáticos tais como ácido polilático, ácido poliglicólico, trimetilcarbonato e seus co-polímeros têm sido reportados sendo efetivos na ROG, tanto em estudos experimentais quanto clínicos. No entanto, o uso dessas membranas pode estar sujeito a inconvenientes tais como a reação inflamatória de corpo estranho associada a seus subprodutos de degradação (BENIC, HAMMERLE, 2014).

Em um estudo realizado por Urban, *et al.* em 2013, foi avaliado o uso de membrana de colágeno reabsorvível com uma mistura de osso autógeno e bovino anorgânico para o aumento horizontal de rebordo e posterior instalação de implante em 25 pacientes. Foi utilizada uma mistura de 1:1 de osso particulado autógeno e bovino anorgânico, coberto por uma dupla camada de membrana de colágeno reabsorvível para tratar rebordos em ponta de faca. As medições do rebordo foram realizadas pré e pós cirurgia. Foram instalados 76 implantes em 25 pacientes em 31

locais cirúrgicos. Apenas um defeito apresentou uma complicação. As medidas clínicas revelaram uma média de aumento de rebordo lateral em 5,68mm após 8 meses. Clinicamente, todos os rebordos foram tratados suficientemente em largura para a colocação do implante subsequentemente. A análise histológica dos locais cirúrgicos mostrou que o osso bovino estava relacionado a uma densa rede de formação de novo osso com diferentes graus de maturação. A análise demonstrou que o osso autógeno representa uma média de 31% dos espécimes, o osso bovino 25,8% e o espaço medular 43,2%. O tratamento de rebordos alveolares deficientes horizontalmente com regeneração óssea guiada utilizando esta técnica pode ser considerado uma alternativa de tratamento.

4.2.3 Substitutos Ósseos

Tem sido alegado que enxertos e substitutos ósseos para ROG necessitam cumprir os seguintes requisitos: ter biocompatibilidade, osteocondutividade, suporte mecânico adequado da membrana para fornecer volume para o osso neoformar e ter a capacidade de ser substituído pelo próprio osso do paciente. Estudos recentes têm sugerido que a substituição lenta pode ser vantajosa para a manutenção do aumento do volume. Muitos tipos de xenoenxertos derivados de animais, corais ou algas estão comercialmente disponíveis, porém o substituto ósseo xenógeno melhor documentado usado na Implantodontia e aceito como padrão ouro é o enxerto bovino anorgânico. Sua biocompatibilidade e osteocondutividade têm sido demonstradas em estudos pré-clínicos (BENIC; HAMMERLE, 2014).

TIPOS DE ENXERTO	ORIGEM	EXEMPLOS
Autógeno	Tecido do próprio paciente	Removido intra ou extra oralmente
Aloenxertos	Tecido proveniente de outro indivíduo da mesma espécie	Banco de osso congelado
Xenoenxertos	Tecido proveniente de outras espécies	Osso mineral derivado de bovino, suíno ou equino
Aloplásticos	Material sintético	Tricálcio fosfato, hidroxiapatita, polímeros, vidro bioativo

Quadro 2: Biomateriais empregados na ROG
 Fonte: Adaptado de Benic e Hammerle (2014)

O estudo realizado por Araújo *et al.* (2002) teve como objetivo determinar se um bloco de osso bovino (*Bio-oss*) usado como enxerto *onlay* pode ser utilizado como arcabouço para a neoformação óssea. Foram criados defeitos ósseos nas mandíbulas de cães (25 mm de comprimento, 8 mm de largura e 5 mm de altura). Após três meses, foi realizado um segundo procedimento cirúrgico. No lado esquerdo, um bloco de *Bio-oss* foi adaptado na parede vestibular da mandíbula. O enxerto foi estabilizado por um mini parafuso e coberto por uma membrana de colágeno. No lado contralateral da mandíbula, um bloco de enxerto autógeno foi removido e adaptado na parede lateral da mandíbula ajustado, estabilizado por um mini parafuso e coberto por uma membrana de colágeno. Os retalhos foram posicionados coronalmente e fechados com suturas para assegurar uma cobertura completa dos locais. Após seis meses, os cães foram sacrificados e foram colhidas amostras dos locais para biópsia. Os resultados da biópsia demonstraram que o osso cortical autógeno estava totalmente integrado ao osso do hospedeiro, mas sofreram uma significativa reabsorção periférica, sendo substituído por tecido conjuntivo 30% em altura e 50% em comprimento. Constatou ainda que, as dimensões do enxerto que continha o arcabouço ósseo bovino manteve-se inalterado (Figura 4), porém, somente quantidades moderadas de novo osso foram formadas na base do enxerto. Os enxertos de osso cortical autógeno sobre a superfície de defeito de uma parede podem ser submetidos à reabsorção acentuada

durante a cicatrização. Entretanto, o enxerto de *Bio-Oss* pode manter a sua dimensão, sem sofrer reabsorção, sendo formadas assim quantidades moderadas de novo osso na base desse enxerto.

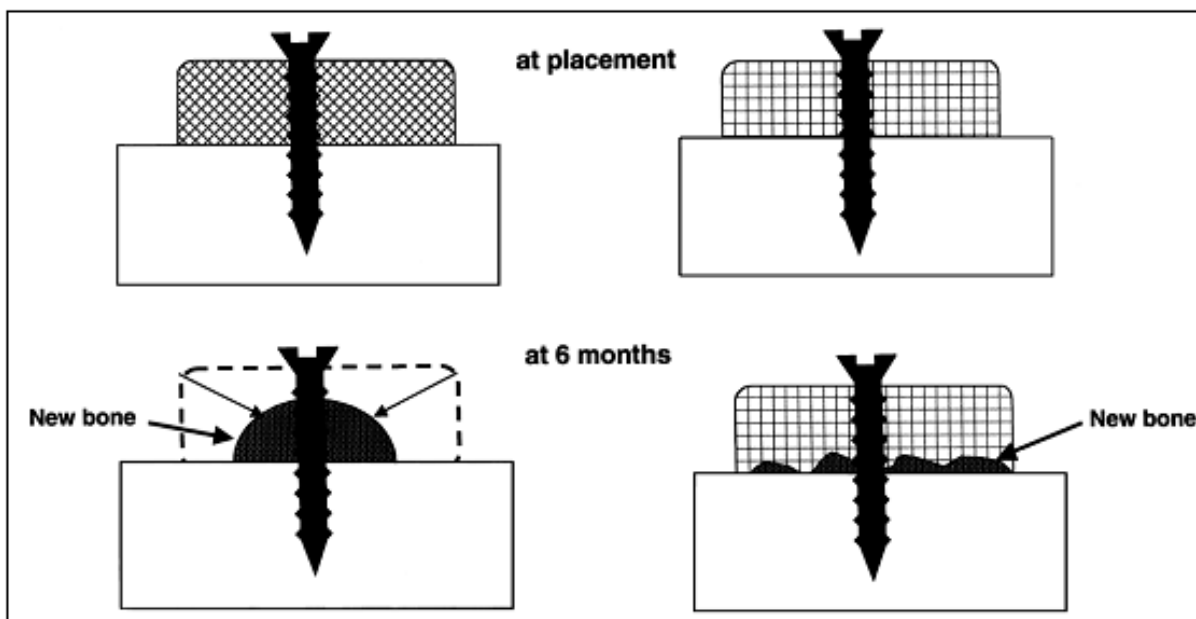


Figura 4: Comparação entre o enxerto ósseo autógeno e o Bio-Oss, maior reabsorção óssea observada no enxerto autógeno, porém uma quantidade significativamente maior de neoformação óssea.

Fonte: Araújo *et al.* (2002).

4.3 FATORES DE CRESCIMENTO

Atualmente, no campo da engenharia tecidual, tem sido desenvolvida uma alternativa para o tratamento cirúrgico regenerativo de rebordos severamente atróficos, através da manipulação de moléculas, células e arcabouços, visando a obtenção de técnicas mais previsíveis, menos invasivas e com menor risco de morbidade e complicações pós-operatórias. Dentre as moléculas utilizadas, temos o fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF-BB) e a proteína morfogenética recombinante humana (rhBMP).

Fatores de crescimento são mediadores biológicos que regulam as atividades celulares, incluindo migração celular, proliferação, diferenciação e síntese da matriz. Nas últimas décadas, tem se concentrado grande estudo para adicionar conhecimento sobre como os fatores de crescimento podem influenciar na reparação e regeneração tecidual (WIKESJO, *et al.*, 2007).

4.3.1 Proteína Óssea Morfogênética Recombinante Humana (rhBMP-2)

Há mais de 30 anos, foi realizada uma pesquisa a fim de isolar e purificar a proteína óssea morfogenética (BMP), um mediador que tem demonstrado a indução na formação óssea em várias espécies animais. Os recentes avanços nos campos da biologia do desenvolvimento, biologia molecular e genética têm demonstrado que as BMPs não são apenas responsáveis pela indução óssea pós-fetal (incluindo a remodelação óssea normal, cura e reparação), mas também são importantes durante a embriogênese, não só no que diz respeito ao sistema esquelético, mas possivelmente na morfogênese e na formação de outros tecidos e órgãos. Portanto, as BMPs apresentam potencial terapêutico no tratamento de reconstrução ortopédica e dento-alveolares (LEE, 1997).

De acordo com Smith, *et al.* (2008), vários fatores de crescimento presentes em osso já foram identificados, dentre eles as BMPs, que são reconhecidas em mais de vinte diferentes tipos, mas apenas as de número 2, 6 e 9 possuem comprovadamente a capacidade de induzir a migração, a proliferação e a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos secretores e formar osso.

De acordo com Smith *et al.* (2008) as BMP-2 são osteoindutoras, controladoras de substâncias que iniciam o desenvolvimento de tecidos e que também estão envolvidas na mediação da condensação das células mesenquimais que surgem antes das estruturas ósseas maduras em ambas as ossificações, intramembranosa ou endocondral.

Segundo o estudo realizado por Carreira, *et al.* (2014), a purificação de BMP a partir de extratos de osso desmineralizado exige grande quantidade de material de partida a um custo elevado, em um processo altamente demorado. No final dos anos

de 1980, as primeiras sequências de codificação para BMP foram clonadas e expressas, abrindo possibilidades para suas futuras aplicações. A rhBMP-2 é produzida através de uma técnica de recombinação genética, utilizando célula de um mamífero ou bacteriana, como por exemplo, a da *Escherichia coli* ou *Picchia pastoris*. A proteína se apresenta de forma liofilizada, que é reconstituída com adição de água destilada. Ela deve ser associada a uma esponja de colágeno absorvível - ACS – matriz carreadora, que serve, não somente como carreador da proteína, mas também como arcabouço para o crescimento ósseo. Tem função hemostática, permitindo estabilização da ferida, exerce quimiotaxia sobre fibroblastos e a sua semi permeabilidade facilita a transferência de nutrientes. Apresentam características como biocompatibilidade, osteocondutividade e biodegradabilidade e capacidade de manter um limiar de concentração crítica de rhBMP-2 no sítio de implantação por um período de tempo necessário.

Através de um intenso trabalho de pesquisa na engenharia genética, conseguiu-se isolar a principal proteína para a regeneração óssea (BMP-2) e derivaram sinteticamente esse componente denominando-o rhBMP-2 (ZETOLA, *et al.*, 2007).

INFUSE® Bone Graft (combinação de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno) foi originalmente aprovado para fusão anterior lombar com o *Medtronic titanium inter body fusion* em 2002, e também indicado para fraturas expostas de tíbia. A rhBMP-2 é uma proteína morfogenética óssea que estimula as próprias células mesenquimais do paciente a proliferar e se diferenciarem em osteoblastos, promovendo a neoformação do tecido ósseo (MEDTRONIC, 2007). Em 2007, a forma comercial das BMPs, *INFUSE®*, foi aprovada pelo FDA (*U. S. Food and Drug Administration*) como uma alternativa para enxerto ósseo autógeno em levantamento de assoalho de seio maxilar e aumento de rebordo alveolar em defeitos associados a alvéolos pós extração. Para aprovação do FDA, extensivas pesquisas clínicas e pré-clínicas foram desenvolvidas para examinar a viabilidade, segurança e eficácia do uso da rhBMP/ACS para tratamentos de defeitos maxilofaciais. Semelhante às pesquisas sobre coluna vertebral e trauma, esses estudos foram realizados em espécies animais. Esse trabalho demonstrou a eficácia das rhBMP-a/ACS na indução de formação do novo osso, possibilitando a osseointegração e a carga funcional dos implantes (McKAY *et al.*, 2007).

Wikesho, *et al.* (2004) fizeram uma revisão sobre observações feitas em seus principais estudos onde foram usadas rhBMP-2 para regeneração óssea. O objetivo foi avaliar o potencial da rhBMP-2/ACS para otimizar a regeneração óssea guiada usando a membrana ePTFE para manutenção do espaço, visto que estudos anteriores demonstraram um potencial limitado para o aumento ósseo após a regeneração óssea guiada em defeitos alveolares horizontais. Defeitos ósseos bilaterais, peri-implantares e defeitos ósseos supra-alveolares foram criados em quatro cães na região dos pré-molares inferiores. Dois implantes de titânio normais e um com superfície tratada - 10mm de altura cada - foram inseridos parcialmente no rebordo alveolar, criando um defeito peri-implantar. A combinação de rhBMP-2/ACS ou buffer/ACS foi designada aleatoriamente pelos quadrantes direito e esquerdo dos maxilares dos animais (Figura 5). No grupo teste, os implantes foram cobertos com rhBMP-2 mais membrana de teflon macro porosa (ePTFE) e no grupo controle, apenas com ACS associada a membrana de teflon. Foram então realizadas suturas gengivais para cobrir toda a ferida. Após oito semanas, os animais foram sacrificados para realizar as análises histológicas e histométricas (Figura 6).

Os resultados mostraram que os defeitos que receberam a rhBMP-2 obtiveram um aumento vertical do rebordo alveolar significativo ao longo do implante. Porém, a camada de osso formado se constituía de uma fina camada na superfície do implante. De fato, o osso recém formado exibiu osseointegração ao titânio do implante, entretanto, o contato implante-osso, conforme esperado, foi mais baixo que em osso alveolar residente depois de um intervalo de cicatrização relativamente pequeno. De acordo com esse estudo, as rhBMP-2 foram capazes de induzirem o osso fisiológico normal em defeitos periimplantares, o osso recém formado assumiu características de osso residente adjacente permitindo a colocação, a osseointegração e a manutenção de implantes após carga funcional. De acordo com os autores, seus trabalhos mostram que a rhBMP-2 tem um potencial substancial para aumento de rebordo alveolar e para osseointegração de implantes dentais de titânio

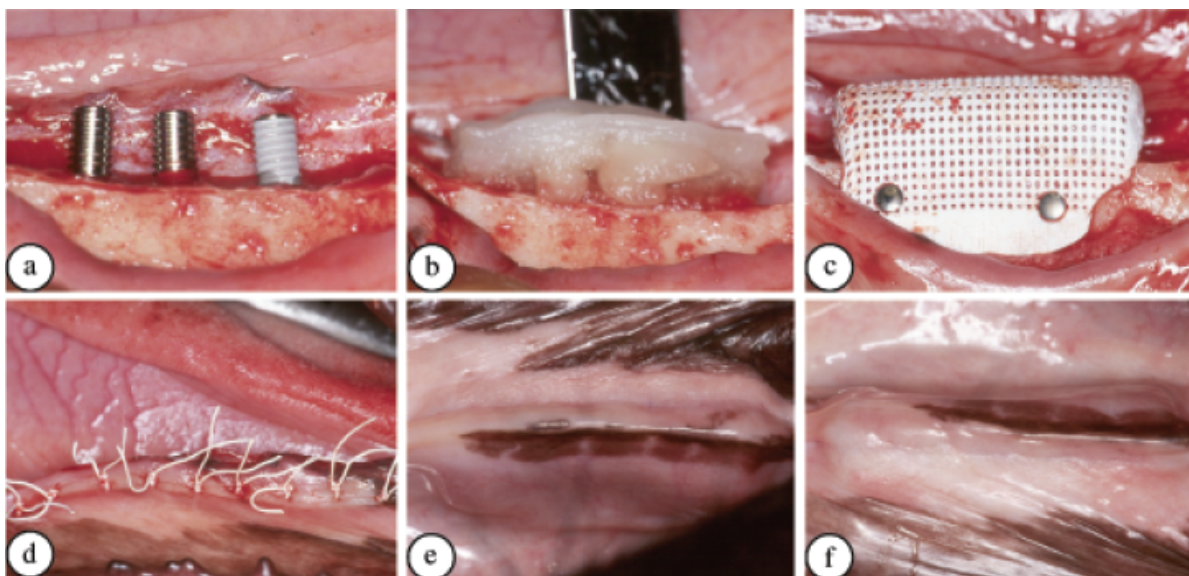


Figura 5: (a) defeito ósseo supra-alveolar criado e colocação dos implantes, dois maquinados e um de superfície tratada; (b) colocação de rhBMP-2/ACS à 0,2mg/ml; (c) colocação de uma membrana ePTFE; (d) fechamento da ferida; (e) avaliação após 8 semanas; (f) nos sítios que receberam somente a esponja de ACS, a extensão do alvéolo parecia um pouco menor que no grupo da rhBMP-2/ACS.

Fonte: Wikesjo, *et al.* (2004)



Figura 6: Fotomicrografias. (A) Implantes que receberam a membrana de teflon com rhBMP-2/ACS. (B) membrana de teflon com ACS.

Fonte: Wikesjo, *et al.* (2004).

No estudo realizado por Wikesjo, *et al.* (2007), foram observadas as aplicações da BMP-2 para aumento ósseo alveolar e osseointegração dos implantes. Usando um modelo canino, demonstrou-se pela primeira vez que a arquitetura da BMP-2 usada como *onlay* tem potencial de indução clinicamente relevante de aumento ósseo alveolar e osseointegração. Foi instalado um implante intra ósseo de 10mm inserido apenas 5mm na mandíbula edêntula com rebordo alveolar reduzido cirurgicamente para criar um defeito peri-implantar crítico de 5mm (Figura 7). Sobre a região exposta do implante foi colocado rhBMP-2/ACS ou *buffer*/ACS (grupo controle) em quadrantes contralaterais da mandíbula e suturados em primeira intenção.

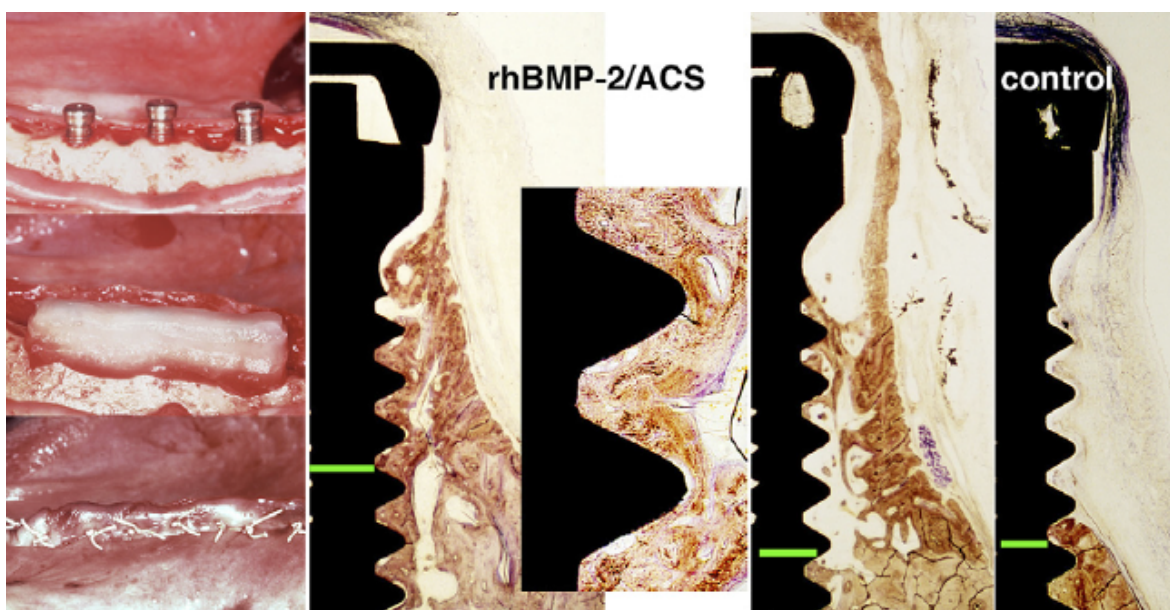


Figura 7: Defeito crítico de 5mm supra-alveolar peri-implantar tratado com rhBMP-2/ACS ou somente ACS (controle). Fechamento da ferida em intenção primária. As microfotografias esquerdas mostram que os defeitos que receberam a rhBMP-2/ACS exibiram formação óssea que ultrapassou a plataforma do implante, mostrando osseointegração à superfície do implante. Os locais de controle, mostraram limitada formação óssea. As linhas verdes delimitam o nível ósseo reduzido cirurgicamente. FONTE: Wikesjo, *et al.* (2007)

Os locais dos implantes foram submetidos a uma avaliação histométrica após 16 semanas. Os locais que receberam rhBMP-2 revelaram formação óssea significativa, incluindo a osseointegração ao longo da superfície exposta do implante. O novo osso formado aproximou ou excedeu a plataforma do implante. No entanto,

houve uma variabilidade significativa na formação óssea induzida pela rhBMP-2 , formou-se apenas uma camada fina de osso sobre a superfície do implante em várias regiões. Aparentemente, o ACS foi ineficaz na produção consistente de um espaço adequado para a formação óssea.

A rhBMP-2/ACS como terapia independente é associada a relativas deficiências, particularmente para indicações *onlay*. A falta de estrutura e integridade não permite a formação de volumes ósseos previsíveis. Para superar essas limitações estruturais, rhBMP-2 tem sido usado imprensado sobre vários biomateriais ósseos (hidroxiapatita, polímero orgânico, vidro bioativo, xenoenxertos e aloenxertos) para aumentar a integridade estrutural no suporte da formação óssea.

Em outro estudo, realizado por Freitas, *et al.*, em 2013, comparou-se o efeito da rhBMP-2 na esponja de colágeno com o enxerto ósseo autógeno para aumento anterior de maxila atrófica edêntula. Vinte e quatro pacientes que necessitavam de reabilitação de maxila anterior edêntula com rebordo alveolar com menos de 4 mm foram incluídos em um estudo randomizado. Foram divididos em dois grupos, um grupo teste que recebeu rhBMP-2/ACS (1,5 mg/ml) e o grupo controle recebeu osso autógeno particulado removido da região retromolar. Uma tela de titânio foi usada para promover o espaço e estabilidade. A largura do rebordo alveolar foi registrada no início e aos seis meses para avaliar o ganho ósseo horizontal. A largura do rebordo alveolar também foi avaliada por meio de tomografia computadorizada. Como resultado, observou que rhBMP2/ACS produziu significativamente maior ganho horizontal de osso a nível da crista óssea, radiograficamente em comparação com o enxerto ósseo autógeno (1,5 +- 0,7 versus 0,5 +- 0,9 mm). Sessenta e dois implantes foram colocados após seis meses sem diferenças significativas entre os grupos para o número de implantes, tamanho, estabilidade primária e sobrevida.

Um estudo de Chang *et al.* (2013) teve o objetivo de avaliar o efeito regenerador ósseo da membrana de colágeno bioabsorvível como um carreador para a Proteína Óssea Morfogenética Recombinante Humana Tipo 2 (rhBMP-2) ao realizar enxertos laterais onlay usando hidroxiapatita bovina incorporadas a uma matriz de colágeno combinada com membrana de colágeno bioabsorvível em cães. Uma regeneração óssea guiada (ROG) foi realizada nas cristas alveolares maxilares de cães desdentados (n = 5): Grupo 1 - a rhBMP-2 estava coberta por uma membrana de colágeno, e Grupo 2 - grupo - a rhBMP-2 carregada com uma matriz

de colágeno. Uma análise histológica e histométrica foi realizada após 8 semanas de cicatrização.

Tanto o grupo da matriz de colágeno e grupo da membrana de colágeno apresentaram osso neoformado significativo. Uma quantidade maior de osso neoformado foi encontrada no grupo da membrana de colágeno. A maior parte do osso neoformado estava em contato direto com o substituto ósseo residual no grupo da matriz de colágeno. A relação de contato do substituto ósseo com osso residual foi significativamente menor no grupo da membrana do que no grupo da matriz ($P = 0,043$). Dentro das limitações deste estudo, pode-se concluir que a rhBMP-2 empregada com membrana de colágeno bioabsorvível é capaz de realizar enxertos laterais *onlay* de forma tão eficaz quanto a rhBMP-2 carregada com matriz de colágeno. O carregamento de membranas de colágeno bioabsorvível com rhBMP-2 pode, portanto, ser uma opção de tratamento recomendável para facilitar o enxerto lateral *onlay*, combinado com rhBMP-2 (CHANG *et al.*, 2013).

Butura e Galindo (2014) apresentaram um relatório retrospectivo de oito defeitos alveolares em que o alvéolo foi regenerado com rhBMP-2 combinado com osso bovino anorgânico e proteção nas três dimensões com a tela de titânio. As propriedades osteocondutivas do osso bovino serviram como esqueleto para a indução da neoformação óssea pela rhBMP-2. A rigidez tridimensional e a manutenção do espaço foram fornecidas pela tela de titânio ancorada com parafuso de fixação óssea. A porosidade da tela permite o aumento da vascularização e maior eficiência da utilização das propriedades angiogênicas da rhBMP-2. Um total de sete pacientes foram tratados por apresentarem defeitos alveolares, definidos por perda óssea nas três dimensões, devido a patologias dentárias, enxerto em bloco mal sucedido, trauma ou dentes congenitamente ausentes. Quando necessário, foram realizadas as extrações e debridamento dos locais alveolares comprometidos e enxerto simultâneo usando a mistura de rhBMP-2, osso bovino inorgânico e a tela de titânio.

Após seis meses, os locais cirúrgicos foram reabertos para a remoção da tela de titânio e colocação dos implantes. Os defeitos tratados foram regenerados com êxito e não exigiram qualquer cirurgia adicional antes da colocação do implante. Os defeitos verticais e horizontais do osso alveolar puderam ser previsivelmente regenerados por enxertia combinada de rhBMP-2 e osso bovino anorgânico contido por tela de titânio.

4.3.2 Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas Recombinante Humano (rhPDGF-BB)

O fator de crescimento derivado de plaquetas foi descoberto pela primeira vez, por Lynch *et al.* no final de 1980, demonstrando através desse estudo que o PDGF aumentou o potencial regenerativo dos tecidos periodontais (NEVINS *et al.*, 2003) e em 2005 foi aprovado pelo FDA para o uso odontológico (CARREIRA *et al.*, 2014).

O PDGF possui cinco diferentes isoformas, entretanto, de acordo com BOYAN, *et al.* (1994), a isoforma PDGF-BB indicou ser a mais efetiva em todos os parâmetros celulares, como mitogênese e quimiotaxia de células mesenquimais indiferenciadas, osteoblastos, cementoblastos, fibroblastos do ligamento periodontal e gengivais, sendo assim a isoforma mais indicada para terapia regenerativa crânio-faciais.

O PDGF é um fator de crescimento tecidual derivado de plaquetas. Esse mediador biológico atua em diversos eventos celulares e moleculares, atuando no processo de regeneração dos tecidos, tais como na proliferação celular, quimiotaxia, angiogênese e síntese de matriz extracelular se ligando a receptores celulares específicos. O PDGF é secretado pelas plaquetas durante o processo de reparo como resposta a um trauma ou injúria, ativado localmente (NEVINS, *et al.* 2003), ligando-se a receptores da superfície celular para promover a rápida migração e proliferação celular (quimiotaxia e mitogênese) (NEVINS, *et al.*, 2009). O mecanismo de ação para que o PDGF promova a neoformação tecidual é explicado pela sua ligação aos receptores específicos β presentes nas células do ligamento periodontal e osteoblastos, assim, estimulando efeitos na replicação do DNA celular e quimiotaxia destas células (MUMFORD, *et al.*, 2001).

Um estudo realizado por Becker, *et al.* (1992) comparou o preenchimento ósseo em defeitos periimplantares vestibulares em cães com o uso de barreiras biológicas (ePTFE) sozinhas ou combinadas à enxertos homólogos (DFDBA - osso cortical desmineralizado liofilizado) ou ainda associadas aos fatores de crescimento PDGF-BB e IGF-1. Foram instalados vinte e quatro implantes em quatro cães, e

após um período de 18 semanas, os animais foram sacrificados e foram colhidas amostras para análises histológicas. Os resultados histológicos demonstram que todos os grupos testados foram igualmente eficazes na promoção do crescimento ósseo ao redor dos implantes. Porém, o grupo que recebeu a associação PDGF-BB e IGF-1 apresentou maior densidade óssea, em comparação aos outros grupos.

Um estudo realizado em ratos foi realizado com o objetivo de analisar a neoformação óssea horizontal em mandíbulas usando matriz óssea bovina, associada ou não ao rhPDGF-BB, sob membranas de ePTFE. Em cada animal, foram realizadas pequenos defeitos ósseos laterais, instaladas membranas de ePTFE em um quadrante preenchido com osso bovino embebido em uma solução de PDGF-BB (grupo teste), e no outro quadrante, como grupo controle, a membrana foi preenchida apenas com o osso bovino. Os resultados da análise histológica (Figura 8 A/B) revelaram limitada quantidade de neoformação óssea nos dois grupos (LIOUBAVINA, *et al.*, 2005).

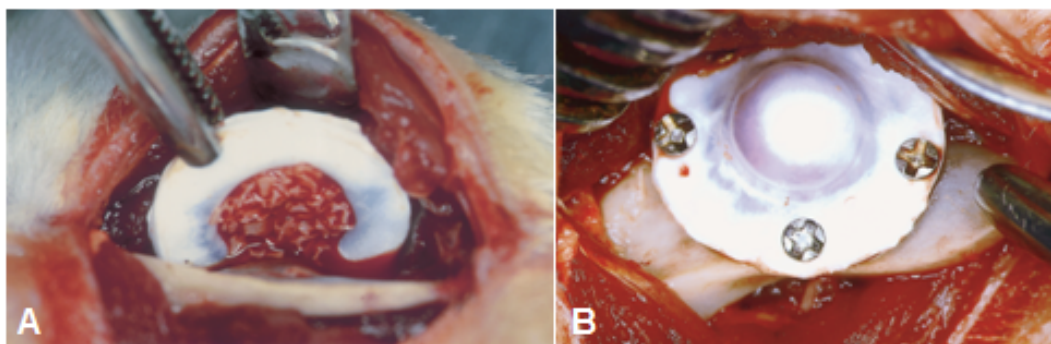


Figura 8 A/B: Membrana de ePTFE preenchida com Bio-Oss e rhPDGF-BB.
Fonte: LIOUBAVINA *et al.* (2005)

Em outro estudo, realizado por Schuwarz, *et al.*, (2009), teve como objetivo analisar imonohistoquimicamente os efeitos do rhPDGF-BB nos estágios iniciais da regeneração óssea guiada nos defeitos laterais em cães, associado ao β TCP. Oito defeitos ósseos foram dispostos aleatoriamente (tipo boca dividida) em grupo teste (β TCP + rhPDGF-BB + membrana de colágeno) ou grupo controle (β TCP + membrana) em quatro cães. Após três semanas, foram realizadas análises histológicas por imunohistoquímica (angiogênese - transglutaminase II), e os resultados demonstraram uma angiogênese (formação de vasos sanguíneos) significativamente maior no grupo teste, sugerindo maior potencial de formação tecidual nas fases iniciais da regeneração óssea guiada quando associado o

rhPDGF e o β TCP. No entanto, a neoformação óssea seguiu o mesmo padrão em ambos os grupos.

Nevins *et al.* (2009), realizaram um estudo com a finalidade de avaliar o aumento de rebordo ósseo em um processo cirúrgico minimamente invasivo que associa o rhPDGF-BB a três diferentes matrizes. Doze pacientes dispostos aleatoriamente da seguinte forma:

- Grupo A: enxerto ósseo liofilizado hidratado com rhPDGF-BB (*Gem21S + Osteohealth*)
- Grupo B: enxerto ósseo bovino inorgânico hidratado com rhPDGF-BB (*Bio-Oss + Osteohealth*)
- Grupo C: enxerto ósseo bovino inorgânico acrescido de colágeno (*Bio-Oss Collagen + Osteohealth*).

Após 14 semanas foi realizada a biópsia de todos os pacientes dos três grupos e analisadas por microscopia de varredura. A neoformação óssea foi observada de forma consistente nos grupos A e B. Já no grupo C observou um encapsulamento fibroso das partículas do enxerto, evidenciando limitada formação óssea, o que sugere que o osso liofilizado e o bovino inorgânico são arcabouços apropriados para o rhPDGF-BB nas técnicas minimamente invasivas como a tunelização.

Foi realizado um estudo onde foi avaliado o aumento ósseo lateral de rebordo derivado da associação de osso mineral inorgânico com rhPDGF-BB com ou sem a influência da membrana de colágeno, com o objetivo de avaliar o efeito do rhPDGF-BB na formação inicial da angiogênese. Defeitos ósseos nos rebordos alveolares de quatro cães foram dispostos em um estudo tipo boca divididos da seguinte forma: maxilar superior: osso mineral + rhPDGF-BB + membrana de colágeno (grupo teste), versus osso mineral + rhPDGF-BB (grupo controle). Mandíbula: osso mineral + rhPDGF-BB + membrana de colágeno (grupo teste), versus osso mineral (grupo controle). Após 3 semanas, as amostras foram preparadas para a análise imuno-histoquímica (angiogênese transglutaminase II) e análise histomorfométrica (área de tecido ósseo aumentada, tecido mineralizado e não mineralizado). De acordo com as análises, observou-se que ambos os grupos apresentaram angiogênese, crescimento tecidual e adequado índice de

mineralização. O osso mineral embebido com rhPDGF-BB possui potencial para formação óssea em defeitos laterais. A utilização da membrana de colágeno, não interferiu na atividade do rhPDGF-BB, mas assegurou a estabilização do enxerto (SCHWARZ, *et al.*, 2010).

4.4 TÉCNICA DE EXPANSÃO *SPLIT CREST*

A técnica de expansão *Split Crest* é indicada principalmente nos casos em que o rebordo apresenta altura óssea suficiente, mas a largura reduzida. Sendo obrigatório possuir menos, 2-3 milímetros de largura cristal inicial para a sua execução. Essa técnica possui algumas variações, podendo ter a instalação de implantes simultaneamente a expansão, a fim de manter o espaço criado; este espaço pode ser preenchido com enxerto autógeno ou com biomateriais ou apenas o coágulo, estabilizado por uma membrana reabsorvível (SAMMARTINO *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática realizada por Bassetti *et al.* (2014) teve o objetivo de avaliar os resultados clínicos, radiológicos e histológicos da técnica de expansão do rebordo alveolar com ou sem ROG. No geral, 18 estudos com humanos e 06 estudos com animais foram incluídos nesta revisão. Não foram encontrados estudos randomizados controlados. Devido à heterogeneidade de estudos, definições de critérios de sucesso, variáveis de resultado, o tempo de observação e procedimentos cirúrgicos, nenhuma meta-análise foi realizada. As taxas de sobrevivência relatadas (18 estudos) e sucesso (09 estudos) variaram 91,7 - 100% e 88,2 a 100%, respectivamente, em um período de 1 a 10 anos. Alterações do nível da crista óssea em alguns estudos indicam uma maior perda óssea antes e após da instalação da coroa protética. Dados histológicos e histomorfométricos de seis estudos em animais confirmam a perda da crista óssea. Dentro das limitações desta revisão, a técnica de divisão/expansão do rebordo alveolar pode ser considerada uma boa alternativa para procedimentos de aumento ósseo horizontal. Os dados indicam que durante a cicatrização no primeiro ano de carga, deve-se observar o aumento do nível da crista óssea. ROG horizontal adicional pode ajudar a preservar a altura e largura do osso alveolar.

Em seus estudos Shibuya *et al.* (2014), investigaram casos de fratura ocorridos durante o procedimento de *Split Crest*. Em todos os 06 (seis) indivíduos estudados, o segmento ósseo cortical livre causado pela fratura foi cuidadosamente mantido em decúbito lateral sem fixação, usando apenas uma placa de titânio ou parafuso. O aumento médio alveolar total foi de 5,0 mm na porção inferior a 1 mm da crista óssea, e o aumento alveolar médio total na parte inferior a 11 mm a partir da crista óssea foi de 2,2 mm. Um total de 11 implantes foram colocados imediatamente, à expansão *Split Crest*, enquanto três implantes dentários foram colocados no período de 4-11 meses após o aumento ósseo. Durante um período de acompanhamento médio de 27 meses, não houve complicações ou casos de implantes que falharam. Por conseguinte, entre os pacientes que apresentaram fratura durante a técnica de *Split Crest*, um volume suficiente de osso alveolar foi obtido sem a necessidade de fixação rígida do segmento ósseo livre, e os implantes dentais colocados dentro da área da fratura apresentaram um bom prognóstico.

O estudo de Garcez-Filho *et al.* (2015), retrospectivo de 10 anos, teve o objetivo de avaliar as taxas de sucesso e sobrevivência dos implantes de pequenos diâmetros colocados em combinação com a técnica *Split Crest*. Vinte e um indivíduos saudáveis que receberam reabilitação protética suportada por implantes de diâmetro estreitos instalados em áreas posteriores superiores atroficas imediatamente após a expansão foram incluídos no estudo. Seis a oito semanas após a colocação do implante, as reabilitações protéticas foram colocadas. Radiografias periapicais foram tomadas no intervalo de tempo de 6 meses e 10 anos após o carregamento do implante para avaliar o nível marginal ósseo ao redor dos implantes. Além disso, os índices de sobrevivência e de sucesso foram obtidos nestes intervalos de tempo. 40 implantes foram instalados em 21 pacientes. No final do período de acompanhamento de 10 anos, dois implantes foram perdidos e nove próteses apresentaram algum tipo de deficiência (fratura na cerâmica ou fratura no parafuso de retenção). Nesse período de 10 anos, a taxa de sobrevivência do implante foi de 97% e a taxa de sucesso foi de 95%. A perda óssea marginal nos intervalos de tempo de 6 meses e 10 anos foi, respectivamente, 0,47 mm e 1,93 mm. Implantes de diâmetro estreito instalados imediatamente após a expansão *Split Crest* podem suportar com sucesso as reabilitações protéticas após longos intervalos de tempo.

Tang *et al.* (2015) avaliaram os resultados em longo prazo da técnica *Split Crest* no tratamento de insuficiência óssea horizontal de rebordos alveolares para a instalação do implante. Durante o período de 2004 a 2009, 168 pacientes com largura de rebordos alveolares atroficas foram tratados com essa técnica para obter uma melhor base óssea para a colocação do implante. Dependendo da gravidade da insuficiência em largura, os procedimentos cirúrgicos foram classificados em dois grupos: *Split Crest* sozinha (Grupo 1) e a *Split Crest* em combinação com a regeneração óssea guiada (Grupo 2). Após 4-6 meses os implantes foram restaurados. Os pacientes foram acompanhados até 2013, com exames clínicos e radiográficos. Entre os 168 pacientes, 11 pacientes foram submetidos a uma fratura de placa óssea vestibular durante a cirurgia, o que foi corrigido alterando o procedimento em enxerto ósseo, resultando em uma taxa de falha cirúrgica de 6,5%. Os 157 pacientes restantes foram tratados com sucesso pela expansão em combinação com ROG. 226 implantes foram instalados simultaneamente, como planejado. Nenhum implante falhou no período de 2,8 anos de acompanhamento, obtendo uma taxa de sobrevivência de implantes de 100% em cada grupo. Seis implantes no Grupo 1 e quatro implantes no Grupo 2, embora osseointegrados e na função, não preenchiam os critérios de sucesso: as taxas de sucesso dos implantes estavam em 93,2% no Grupo 1 e 95,6% no Grupo 2. A média de perdas ósseas marginais durante o primeiro ano no Grupo 1 e Grupo 2 foram de 0,69 e 0,43 mm, respectivamente, seguida de uma perda anual de aproximadamente de 0,06 e 0,07 mm, respectivamente, nos anos seguintes. Nenhum parâmetro clínico era anormal. Vinte e dois (10,4%) implantes foram expostos a mucosites periimplantares, enquanto 19 (11,0%) das restaurações implantossuportadas apresentaram complicações protéticas. Os resultados preliminares deste estudo retrospectivo indicam que a *Split Crest* sozinha ou em combinação com ROG pode ser considerada um procedimento eficaz e seguro para tratamento aumento de rebordo horizontal sobre a finalidade de instalação do implante.

4.5 DISTRAÇÃO OSTEOGÊNICA

Segundo Faber *et al.* (2005), a distração osteogênica é um procedimento cirúrgico para aumento ósseo a partir de uma separação gradual de margens ósseas cirurgicamente seccionadas. Este procedimento é largamente utilizado para se obter aumento ósseo no rebordo alveolar objetivando a colocação de implantes osseointegráveis. Os métodos de distração osteogênica variam desde os parafusos distratores propriamente ditos, a implantes osseointegrados rosqueados gradualmente, promovendo a regeneração óssea.

O objetivo do estudo de Watzak *et al.* (2006) foi avaliar a relevância clínica da distração osteogênica horizontal com micro parafusos de osso para reconstrução de cristas alveolares antes da instalação do implante. A distração osteogênica horizontal foi realizada em cristas alveolares superiores e inferiores de sete pacientes com reabsorção classe IV. Depois da osteotomia e um período de latência de 1 semana, micro parafusos foram reposicionados diariamente para expansões horizontais por 0,5 mm (Figura 9). Os implantes dentários foram colocados na área após um período de consolidação de 12 semanas. A análise morfométrica mostrou um ganho médio de 34,01 mm² (95%) na área de osso e de 3,06 milímetros (95%) em largura horizontal, isto é, a dimensão horizontal do alvéolo foi aproximadamente o dobro nos primeiros 5 milímetros de altura. Todos os 12 implantes colocados na área da distração osteogênica preenchem os critérios de sucesso da osseointegração, estável após 1 ano de carga funcional. Apesar do número limitado de pacientes tratados, os dados do estudo clínico de distração osteogênica horizontal com micro parafusos ósseos sugerem a possível geração de tecido duro suficiente em cristas alveolares para a colocação do implante.

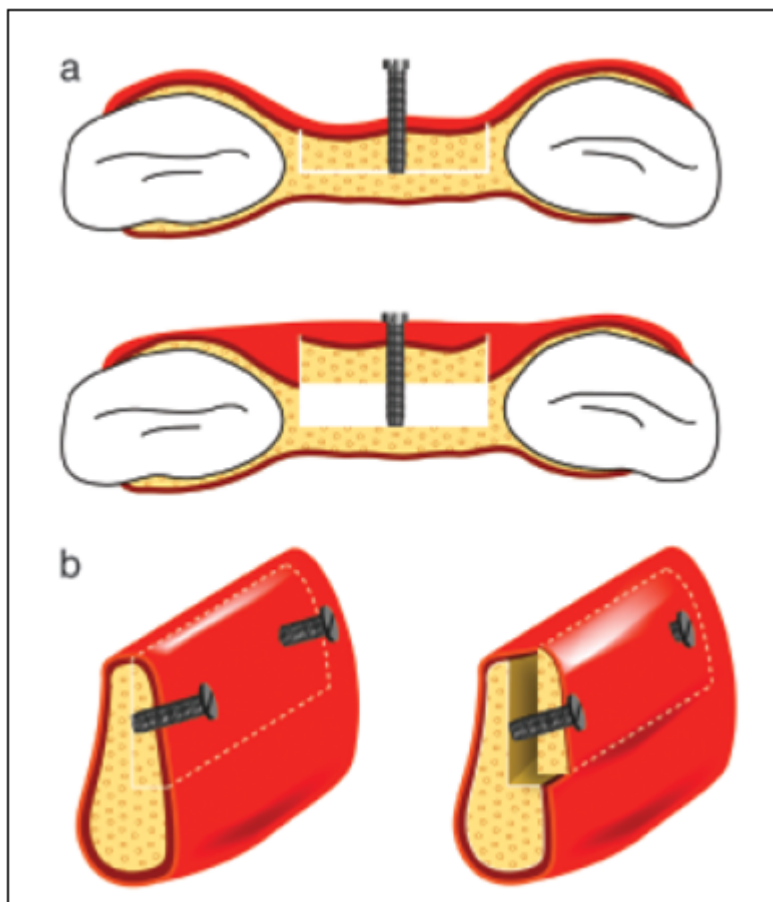


Figura 9: Gráfico ilustrando a visão bidimensional das osteotomias (a) (axial e lateral) e a translação vestibular do segmento(b); visão tridimensional das osteotomias (axial, lateral e horizontal) e a de translação vestibular segmento.
 FONTE: Watzak *et al.* (2006)

De acordo com Andrade *et al.* (2010), a distração osteogênica é uma alternativa com alto potencial para regeneração óssea e ganho de tecido mole em rebordo alveolar atrófico, a formação de osso suporta cargas funcionais provenientes das próteses implantossuportadas. A técnica é muito confiável e previsível na reconstrução de rebordos alveolares atróficos, tendo como resultado um adequado ganho ósseo num tempo menor, o risco de complicações é muito baixo. A indicação da associação da distração e enxertos é válida, pois a distração osteogênica alveolar resolve de forma rápida e previsível grandes defeitos horizontais do rebordo, criando um leito receptor adequado com suficiente tecido mole que ajudará no recobrimento do enxerto em bloco, evitando assim deiscências. Além disso, o ganho de tecido mole gerado pela distração mostrou grande vantagem estética na região que foi submetida à distração.

De acordo com Nóia *et al.* (2011) os primeiros relatos sobre os princípios e conceitos da técnica de distração osteogênica ocorreram nos anos 1950 por Ilizarov, inicialmente utilizada para fins ortopédicos. Este autor demonstrou que uma neoformação óssea poderia ocorrer após a aplicação de uma tração gradual sobre um tecido ósseo submetido a uma osteotomia. Em 1996, Chin e Toth realizaram a primeira tentativa de aplicação da distração osteogênica em seres humanos. A realização da técnica consiste em osteotomias verticais e horizontais no rebordo alveolar, e que após a instalação de um aparelho distrator ocorre a movimentação do bloco ósseo no sentido oclusal e vestibular. Com a movimentação do bloco ósseo é criada uma câmara de regeneração, que assim é preenchida pelo tecido ósseo neoformado. A grande vantagem técnica da distração osteogênica é que a dimensão óssea do rebordo alveolar é aumentada sem que haja necessidade de uma área doadora.

O objetivo do estudo de Yamauchi *et al.* (2013) foi apresentar os resultados dos pacientes acompanhados por pelo menos 3 anos que se submeteram à distração osteogênica horizontal para instalação de prótese implantossuportada. Um total de 13 locais em 12 pacientes que apresentavam atrofia horizontal grave de maxila ou mandíbula parcialmente desdentados foram tratados utilizando distração osteogênica horizontal. O dispositivo de distração horizontal foi instalado sobre o osso de transporte, que foi osteotomizado com o método de divisão óssea e fixado ao segmento utilizando microparafusos. O período de latência foi de 9 dias; a quantidade média de ativação do dispositivo foi de 5,6 mm; o período médio de distração foi de 14 dias; o período médio de consolidação, no final da ativação, até a instalação do implante, foi de 13 semanas. O ganho médio efetivo de largura do osso no final do período de consolidação foi de 3,6 mm. Um total de 35 implantes foram inseridos na área aumentada com a estabilidade primária do implante. A mediana de follow-up a partir do início do carregamento protético foi de 5,4 anos. Conseqüentemente, as taxas de sobrevivência e de sucesso dos implantes foram de 100% e 94,2%, respectivamente. Este artigo relata os resultados em longo prazo da distração osteogênica alveolar horizontal usando um dispositivo de malha para os pacientes em uma região alveolar atrofica. Os resultados confirmam que esta técnica é um procedimento regenerativo previsível e eficaz para o tratamento de implante em pacientes com atrofia horizontal grave do rebordo alveolar.

5. DISCUSSÃO

A reabsorção óssea subsequente à perda óssea resulta em dimensões ósseas inadequadas para a colocação do implante dental em uma posição protética ideal, propiciando resultados estéticos e funcionais insatisfatórios (MILINKOVIC, 2014). Desta forma, inúmeros procedimentos de reconstrução têm sido propostos para o aumento das dimensões ósseas alveolares horizontais, a fim de se obter um volume suficiente para a reabilitação. Dentre essas técnicas para aumento ósseo horizontal incluem-se: regeneração óssea guiada (ROG) (McALLISTER; HAGHIGHAT, 2007; BENIC; HAMMERLE, 2014), enxerto ósseo em bloco (JENSEN; SINDET-PEDERSEN, 1991; ANTOUN *et al.*, 2001; DONOS *et al.*, 2005; McHALLISTER; HAGHIGHAT, 2007; MISCH, 2008; ACOCELLA *et al.*, 2010; BENIC; HAMMERLE, 2014) distração osteogênica (FABER *et al.*, 2005; WATZAK *et al.*, 2006; ANDRADE *et al.*, 2010; NÓIA *et al.*, 2011; YAMAUCHI *et al.*, 2013), técnica da expansão *Split crest* (SAMMARTINO *et al.*, 2014; BASSETTI *et al.*, 2014; SHIBUYA *et al.*, 2014; GARCEZ-FILHO *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2015), aplicação de fatores de crescimento rhBMP-2 (LEE, 1997; SMITH *et al.*, 2008; CARREIRA *et al.*, 2014; ZETOLA *et al.*, 2007; McKAY *et al.*, 2007; WIKESJO *et al.*, 2004; WIKESJO *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2013) e rhPDGF (BOYAN *et al.*, 1994; MUMFORD *et al.*, 2001; BECKER *et al.*, 1992; LIOUBAVINA *et al.*, 2005; SCHUWARZ *et al.*, 2009; NEVISN *et al.*, 2009; SCHUWARZ *et al.*, 2010), terapia celular com células tronco e combinação de mais de uma técnica (MILINKOVIC, 2014; WIKESJO, *et al.*, 2007).

Devido ao seu potencial osteogênico, osteoindutivo e propriedades osteocondutoras, o osso autógeno por um longo tempo, foi considerado o material ideal para procedimentos de aumento ósseo, como “*gold standart*” (JENSEN; SINDET-PEDERSEN, 1991; ACOCELLA *et al.*, 2014; LIU; KERNS, 2014).

Entretanto, alguns fatores como a morbidade, o desconforto pós operatório, a necessidade de sítios doadores intra ou extra-orais exigindo uma demanda técnica, o longo tempo cirúrgico, são expressivas desvantagens do enxerto autógeno. Além disso, pode ocorrer a reabsorção do osso autógeno, comprometendo a estabilidade dos implantes em longo prazo (MISCH, 2008; CHIAPASCO, *et al.*, 2009).

Embora os enxertos de osso autógeno sejam considerados materiais “*gold standart*” um estudo demonstrou que o enxerto em bloco autógeno comparado ao

enxerto em bloco de *Bio-Oss* sofreu uma significativa reabsorção periférica enquanto a dimensão do enxerto que continha o arcabouço ósseo bovino manteve-se inalterado (Araújo, *et al.*, 2002).

Os resultados da utilização do enxerto em bloco não são homogêneos, devido à reabsorção óssea imprevisível e morbidade da técnica (ACOCELLA *et al.*, 2010; LIU; KERNS, 2014). Entretanto, em seus estudos Jensen e Sindet-Pedersen (1991) encontraram uma reabsorção óssea menor que 15% em um acompanhamento com 26 pacientes e 106 implantes.

Evidências científicas têm demonstrado o uso bem sucedido da regeneração óssea guiada para regenerar osso com volume insuficiente onde o implante será instalado e o sucesso em longo prazo desses implantes, colocados em simultâneo ou após a ROG (BENIC; HAMMERLE, 2014). Uma variedade de membranas não reabsorvíveis e bioabsorvíveis têm sido utilizadas para procedimentos regenerativos (McALLISTER, *et al.*, 2007). As membranas de ePTFE apresentaram resultados de sucesso no tratamento de grandes aumentos horizontais, porém possuem a desvantagem da necessidade de outro momento cirúrgico para remoção da membrana e da grande possibilidade de infecção se exposta precocemente ao meio oral (ANTOUN *et al.*, 2001; DONOS *et al.*, 2005; BENIC; HAMMERLE, 2014).

As membranas de ROG podem ajudar no tratamento do defeito ósseo moderado a severo, mas a flexibilidade inerente dessas membranas pode levar ao colapso, devido à pressão dos tecidos moles subjacentes (reduzindo assim o espaço necessário para a regeneração), então, o uso da tela de titânio pode manter o espaço, tornando o tratamento previsível e seguro para a regeneração e para a reconstrução de rebordos alveolares severamente deficientes (LIU; KERNS, 2014).

Entretanto, para Benic e Hammerle, (2014) na utilização da ROG, alguns dados ainda permanecem desconhecidos, como as taxas de sucesso e a estabilidade em longo prazo de osso regenerado.

Dentre as vantagens das membranas bioreabsorvíveis incluem a eliminação da necessidade da remoção da membrana, maior custo benefício e diminuição da morbidade do paciente (LIU; KERNS, 2014). No entanto, a dificuldade da manutenção da função de barreira por um período de tempo adequado é considerada uma grande desvantagem (BENIC, HAMMERLE, 2014). Schlegel *et al.* (1997) afirma que a taxa de reabsorção das lâminas ósseas desmineralizadas na cavidade bucal ainda é desconhecida.

As membranas não reabsorvíveis têm como desvantagem uma alta taxa de complicações de tecidos moles após a exposição, com casos de infecções dos tecidos adjacentes e necessidade de remoção da membrana. Outra desvantagem está na necessidade de outro momento cirúrgico para remoção da membrana (BENIC; HAMMERLE, 2014).

Já Rakhmatia *et al.* (2013) e Liu e Kerns (2014) citam que as membranas de PTFE podem ser deixadas expostas e serem facilmente removidas sem a elevação do retalho.

Antoun, *et al.* (2001) compararam duas técnicas de aumento de rebordo usando o enxerto ósseo autógeno *onlay* sozinho ou associado a uma membrana não reabsorvível de ePTFE afim de avaliar a reabsorção óssea em ambas as técnicas. Os resultados demonstraram uma significativa redução da reabsorção óssea na técnica do enxerto autógeno associado à membrana, entretanto o ganho ósseo foi semelhantes entre as duas técnicas.

Em estudos em animais, alguns autores afirmam que a rhBMP-2 induz a formação óssea e que este osso possui características semelhantes ao tecido nativo adjacente ao enxerto. Todos os autores concluem que o emprego da rhBMP-2 na preservação de alvéolos de extração e no aumento lateral de rebordo em defeitos ósseos localizados são indicados apresentam consideráveis taxas de sucesso (BOYNE, *et al.*, 1997; WIKESJO, *et al.* 2004; WIKESJO, *et al.*, 2007).

O autor WIKESJO *et al.* (2004) descreveu que houve uma variabilidade significativa na formação óssea induzida pela rhBMP-2, visto que formou-se apenas uma camada fina de osso sobre a superfície do implante em várias regiões.

No geral, o efeito da BMP-2 em estudos clínicos avaliaram que as indicações para aumento do rebordo alveolar parecem ser menos promissoras do que a de levantamento de seio maxilar, porém, quando associados a biomateriais como o osso bovino inorgânico e tela de titânio, a manutenção do espaço é fornecida e os defeitos verticais e horizontais do osso alveolar podem ser previsivelmente regenerados por enxertia combinada de rhBMP-2 e osso bovino anorgânico contido por tela de titânio (BUTURA; GALINDO, 2014; CARREIRA *et al.*, 2014).

No estudo realizado por Freitas, *et al.*, (2013) onde comparou o efeito da rhBMP-2 na esponja de colágeno com o enxerto ósseo autógeno para aumento anterior de maxila atrófica edêntula como resultado, observou que rhBMP2/ACS

produziu significativamente maior ganho horizontal de osso a nível da crista óssea, em comparação com o enxerto ósseo autógeno.

O efeito do rhPDGF-BB no aumento ósseo lateral apresenta diferenças significativas em relação a neoformação óssea quando comparado ao grupo controle. O uso de barreias biológicas (ePTFE), sozinhas ou associadas são métodos potenciais de promoção da formação de osso ao redor dos implantes dentários (BECKER, *et al.*, 1992). No entanto, um estudo em ratos realizado por LIOUBAVINA, *et al.*, (2005), mostrou pouca neoformação óssea, tanto nos sítios que receberam rhPDGF-BB e matriz óssea bovina quanto nos sítios que receberam essa matriz isoladamente, ambos associados a membranas de ePTFE.

Outra técnica de aumento de rebordo alveolar descrita é o método *Split Crest* (SAMMARTINO *et al.*, 2014; BASSETTI *et al.*, 2014; SHIBUYA *et al.*, 2014; GARCEZ-FILHO *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2015). De acordo com os autores esta técnica deve ser utilizada quando o rebordo apresentar altura óssea suficiente mas a largura for reduzida. Para Bassetti *et al.* (2014) é uma técnica que pode ser considerada como uma alternativa viável em procedimentos de aumento ósseo horizontal. Para Shibuya *et al.* (2014) e Garcez-Filho *et al.* (2015) a técnica *Split Crest* tem resultados satisfatórios e podem suportar reabilitações protéticas por grandes intervalos de tempo.

Tang *et al.* (2015) descrevem que a técnica *Split Crest* pode ser usada sozinha ou em combinação com ROG e podem ser consideradas eficazes em ambos os casos, onde, em um período de 2,8 anos a taxa de sobrevivência dos implantes foi de 100%.

A distração osteogênica, que é uma forma de se obter maior vantagem estética na região do aumento ósseo (FABER *et al.*, 2005; ANDRADE *et al.*, 2010).

É uma técnica com alto potencial regenerativo e ganho de tecido mole, tem a enorme vantagem de não necessitar de uma área doadora, o que torna o procedimento mais previsível e com grande vantagem estética na região da distração (FABER *et al.*, 2005; WATZAK *et al.*, 2006; ANDRADE *et al.*, 2010).

Já Nóia *et al.* (2011) cita como grande vantagem da distração osteogênica a questão de não ser preciso outra área doadora para realização da técnica e Yamauchi *et al.* (2013) descreve que o procedimento tem resultados previsíveis e eficazes.

6. CONCLUSÃO

Após a revisão de literatura, pode-se concluir que:

- Apesar da evolução das inúmeras técnicas cirúrgicas para aumento de rebordo ósseo horizontal, o enxerto em bloco autógeno ainda é considerado o padrão ouro na reabilitação.
- Dentre as técnicas descritas para aumento ósseo horizontal, ainda se encontram: regeneração óssea guiada (ROG), distração osteogênica, técnica da expansão *Split Crest*, aplicação de fatores de crescimento (rhBMP-2 e rhPDGF) e combinação de mais de uma técnica.
- No enxerto em bloco a reabsorção óssea imprevisível, bem como a morbidade da técnica, são fatores que alteram a previsibilidade da mesma. Mas apresenta boa sobrevida dos implantes e por isso é a técnica mais frequentemente usada.
- A Regeneração Óssea Guiada, a estabilidade dos implantes em longo prazo e as taxas de sucessos ainda é desconhecida.
- O desenvolvimento do uso fatores de crescimento se dá pela busca de técnicas menos invasivas e com menores complicações.
- A técnica *Split Crest* apresenta boa previsibilidade, poucas complicações e altas taxas de sobrevida de implantes.
- A distração osteogênica apresenta boa previsibilidade, grande vantagem estética, sem a necessidade de área doadora.
- Todas as técnicas estudadas apresentam alta previsibilidade e baixas taxas de complicações. Entretanto, atenção especial deve ser dada à utilização das membranas não reabsorvíveis, que podem interferir na cicatrização e apresentar infecções em caso de exposição ao meio oral.
- A escolha da técnica precisa ser avaliada junto ao paciente, avaliando o custo-benefício, riscos de complicações, previsibilidade e outras alternativas de tratamentos.

REFERÊNCIAS

ANDRADE VC, NÓIA CF, ORTEGA-LOPES R, MAZONETTO R. Distração osteogênica em implantodontia: revisão de literatura e relato de caso. *Re. Dental Press Periodontia Implantol.* 2010 out/dez; 4(4): 102-110.

ANTOUN H, SITBON J M, MARTINEZ H, MISSIKA P. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2001. 12: 632-639,

ARAÚJO MG, SONOHARA M, HAYACIBARA R, CARDAROPOLI G, LINDHE J: Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J Clin Periodontol*, 2002. 29: 1122–1131.

BASSETTI MA, BASSETTI RG, BOSSHARDT DD. The alveolar ridge splitting/expansion technique: a systematic review. *Clin. Oral Impl. Res.* 2014; 0:1-15.

BECKER W, LYNCH S E, LEKHOLM U, BECKER B E, CAFFESSE R, DONATH K, et al. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol.* 1992 Nov; 63 (11): 929-40.

BENIC G I, HAMMERLE C H F. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Perodontology 2000.* 2014. 66: 13-40,

BOYAN L A, LYNCH S E, NISHIMURA F, ORMAN R, PRICE R, TERRANOVA V P. Mitogenic and chemotactic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet-derived growth factor. *J Dent Res.* 1994. Oct; 73(10): 1593-600.

BUTURA C C, GALINDO D F. Implante placement in alveolar composite defects regenerated with rhBMP-2, anorganic bovine bone, and titanium mesh: a report of eight reconstructed sites. *Int. J. Oral Maxillofacial Implants.* 2014. 29: 139-146.

BYUN H Y, WANG H L. Sandwich bone augmentation using recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate alloplast: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008 Feb; 28 (1):83-7.

CAFFESSE R G, DOMINGUEZ L E, NASJLETI C E, CASTELLI W A, MORRISON E C, SMITH B A. Furcation defects in dogs treated by guided tissue regeneration (GTR). *J Periontol*, 1990. 61: 45-50.

CARREIRA A C, LOJUDICE F H, HALCSIK E, NAVARRO R D, SOGAYAR M C, GRANJEIRO J M. Bone Morphogenetic Proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res.* 2014. 93: 335-345.

CHIAPASCO M, CASENTINI P, ZANIBONI M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(Suppl.):237–59.

DAHLIN C, BUSER D, SCHENK R K. Regeneração óssea guiada na Implantodontia. *Quintessence*,1996. p. 31-41.

DONOS N, KOSTOPOULOS L, TONETTI M, KARRING T. Long-term stability of autogenous bone grafts following combined application with guided bone regeneration. *Clin. Oral Impl. Res*. 2005; 16:133-139.

EGUSA H, SONOYAMA W, NISHIMURA M, ATSUTA I, AKIJAMA K. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. *J Prosthodontic Research*. 2012. 56: 229-248.

FABER J, AZEVEDO RB, BÁO SN. Aplicações da distração osteogênica na região dentofacial: o estado da arte. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*. 2005; 10(4):25-33.

FONTANA E, TRISI P PIATTELLI A. Freeze dried dura mater for guided tissue regeneration in post extraction dental implants: a clinical and histologic study. *J Periodontol*, 1994. 65: 658-65.

FREITAS R M, SUSIN C, SPIN-NETO R, MARCANTONIO C, WIKESJO U M E, PEREIRA L A V D, MARCANTONIO E JR. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013.40: 68-976.

FUGAZZOTO P A. The use of desmineralized laminar bone sheets in guided bone regeneration procedures: report of three cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1996. 65: 31-41.

GARCEZ-FILHO J, TOLENTINO L, SUKEKAVA F, SEABRA M, CESAR-NETO JB, ARAUJO MG. Long-term outcomes from implants installed by using split-crest technique in posterior maxillae: 10 years of follow-up. *Clin. Oral Impl. Res*. 2015; 26:326-331.

JENSEN J, SINDET-PEDERSEN S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: a preliminary report. *J oral Maxillofac Surg*. 1991; 49(12):1277-1287.

LEE M B. Bone morphogenetic proteins: background and implications for oral reconstruction. A review. *J Clin Periodontol* . 1997. 24: 355-365, 1.

LIUBAVINA-HACK N, CARMAGNOLA D, LYNCH S E, KARRING T. Effect of Bio-Oss with or without platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier. *J Periodontol*. 2000 Mar; 71 (3): 418-24.

LUI J, KERNS D G. Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *The Open Dentistry Journal*. 2014.8:56-65,

MCALLISTER B S, HAGHIHAT K. Bone Augmentation Techniques. *J. Periodontol*. 2007.78: 377-396.

MCALLISTER BS, HAGHIGHAT K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 2007 Mar;78(3):377-96.

Medtronic package insert no. M704819B001 (2007) Infuse bone graft for certain oral maxillofacial and dental regenerative uses.

MILINKOVIC I, CORDARO L. Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014. 43:606-625.

MUMFORD J H, CARNES D L, COCHRAN D L, OATES T W. The effects of platelet-derived growth factor-BB on periodontal cells in an In Vitro wound model. *J Periodontol.* 2001 Mar; 72 (3):331-40.

NEVINS M, CAMELO M, NEVINS M, SCHUPBACH P, FRIEDLAND B, CAMELO JM, et al. Minimally invasive alveolar ridge augmentation procedure (tunneling technique) using rhPDGF-BB in combination with three matrices: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009 Aug; 29 (4): 371-83.

NEVINS M, CAMELO M, NEVINS ML, SCHENK RK, LYNCH SE. Periodontal Regeneration in Humans Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) and Allogenic Bone. *J Periodontol.* 2003;74:1282–92

RAKHMATIA Y D, AYUKAAKWA Y, FURUHASHI A, KOYANO K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *Journal of Prosthodontic Research.* 2013.57: 3-14.

ROCCHIETTA I, FONTANA F, SIMION M. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):203-15.

SAMMARTINO G, CERONE V, GASPARRO R, RICCITIELLO F, TROSINO O. The platform switching approach to optimize Split Crest Technique. *Hindawi Publishing. Case Report in Dentistry,* 2014.

SCHLEGEL A K, et al. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Guide). *Biomaterials,* 1997. 18:535-38.

SCHWARZ F, FERRARI D, PODOLSKY L, MIHATOVIC I, BECKER J. Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rhPDGF and guided bone regeneration: an immunohistochemical study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Jan; 21 (1): 90-9.

SCHWARZ F, SAGER M, FERRARI D, MIHATOVIC I, BECKER J. Influence of recombinant human platelet-derived growth factor on lateral ridge augmentation using biphasic calcium phosphate and guided bone regeneration: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol.* 2009 Aug;80 (8): 1315-23.

SHIBUYA Y, YABASE A, ISHIDA S, KOBAYASHI M, KOMORI T. Outcomes and treatment of mal fractures caused by the Split-Crest technique in the mandible. *Kobe J. Med. Sci.* 2014;60(2):37-42.

SIMON M, ROCCHIETA I, MONFORTE M, MASCHERA E. Three-dimensional alveolar bone reconstruction human platelet-derived growth factor BB and guide bone regeneration: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28: 239-43.

SMITH D M, COOPER GM, MOONEY M P, MARRA K G, LOSEE J E. Bone morphogenetic protein 2 therapy craniofacial surgery. *J Craniofac Surg*, 2008. 19(5): 1244-59.

TANG YL, YUAN J, SONG YL, MA W, CHAO X, LI DH. Ridge expansion alone or in combination with guided bone regeneration to facilitate implant placement in narrow alveolar ridges: a retrospective study. *Clin. Oral Impl. Res*. 2015; 26:204-211.

URBAN I A, NAGURSKY H, LOZADA J L, NAGY K. Horizontal ridge augmentation with a collagen membrane and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 25 patients. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2013. 33: 299-307,.

WATZAK G, ZECHNER W, TEPPER G, VASAK C, BUSENLECHNER D, BERNHART T. Clinical study of horizontal alveolar distraction with modified micro bone screws and subsequent implant placement. *Clin. Oral Impl. Res*. 2006; 17:723-729.

WIKESJO U M E, HUANG Y H, POLIMENI G, QAHASH M. Bone Morphogenetic Proteins: A realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofacial Surg Clin*. 2007. 19: 535-551.

WIKESJO U M E, QAHASH M, POLIMENI G, SUSIN C, SHANAMAN RH, ROHRER MD, WOZNEY JM, HALL J. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: histologic observations. **J Clin Periodontol**. 2008. 35: 001-1010.

WIKESJO U M E, QAHASH M, THOMSON R C, COOK A D, ROHRER M D, WOZNEY J M, HARDWICK W R. rhBMP-2 significantly enhances guided bone regeneration. *Clin. Oral Impl. Res*. 2004. 15: 194-204.

YAMAUCHI K, TAKAHASHI T, NOGAMI S, KATAOKA Y, MIYAMOTO T, FUNAKI K. Horizontal alveolar distraction osteogenesis for dental implant: long-term results. *Clin. Oral Impl. Res*. 2013; 17:723-729.

ZETOLA A, LARSON R A. A utilização da proteína morfogenética recombinante tipo 2 para reconstrução de maxila atrófica. Descrição da técnica e relato de um caso. *Implant News, ciclo 2 mod 2*, 2007. 63-135.