

Utilização de proteína morfogenética associada ao enxerto xenógeno para reconstrução de maxila atrófica: relato de caso

Use of morphogenetic protein associated with xenogeneic graft for atrophic maxilla reconstruction: case report

Gustavo Henrique Melo Magalhães ^{1*}, Nelson Studart Rocha ², Fábio Andrey da Costa Araújo ², Bruno de Macedo Santana ², Fabricio Souza Landim ², Altamir Oliveira de Figueiredo Filho ²

¹Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

²Universidade de Pernambuco – UPE, Recife, PE, Brasil.

*ghmmagalhaes@gmail.com

RESUMO

Com a perda dos elementos dentários e posterior reabsorção óssea, o processo de reabilitação em uma maxila atrófica torna-se um desafio para o profissional. Alternativas como o enxerto autógeno, xenógeno, alógeno e biomateriais aloplásticos têm sido usados com o propósito de ganhar volume ósseo. A técnica de levantamento do seio maxilar para região posterior da maxila está bem descrita na literatura e não apresenta grandes complicações. As proteínas morfogenéticas (BMP) surgem como adjuvantes nessa técnica e podem substituir os enxertos ou estarem juntas a eles. O objetivo do trabalho foi apresentar o emprego de diferentes materiais para reconstrução da maxila atrófica com a finalidade de devolver ao paciente o contorno e volume do osso perdido. O caso relatado demonstra o emprego da proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2), associada ao enxerto xenógeno particulado. Foi realizada a reconstrução da maxila atrófica, discutido suas indicações, contraindicações e possíveis limitações da técnica. É possível concluir que a técnica utilizada foi satisfatória, a paciente evoluiu bem e aguarda instalação da prótese implanto-suportada.

Palavras-chave: BMP. Enxerto ósseo. Seio maxilar.

ABSTRACT

With the loss of dental elements and subsequent bone resorption, the rehabilitation process in an atrophic maxilla becomes a challenge for professionals. Alternatives such as autogenous, xenogeneic and allogeneic grafts, as well as alloplastic biomaterials, have been used for bone volume gain. The technique of lifting the maxillary sinus to the posterior region of the maxilla is well described in the literature and does not present major complications. Morphogenetic proteins (BMPs) appear as adjuvants in this technique and can replace grafts or be combined with them. The objective of this study was to present the use of different materials for the reconstruction of the atrophic maxilla in order to give back to a patient the bone contour and volume she had lost. The reported case shows the employment of recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2), associated with a particulate xenogeneic graft. The atrophic maxilla was reconstructed, and the indications, contraindications and possible limitations of the technique were discussed. It is possible to conclude that the technique used was satisfactory, the patient evolved well and is awaiting installation of an implant-supported prosthesis.

Keywords: BMP. Bone graft. Maxillary sinus.

INTRODUÇÃO

Defeitos do complexo maxilo-mandibular provocados por infecção, trauma, processos neoplásicos ou atrofia severa por edentulismo podem trazer sérios problemas psicossociais aos pacientes uma vez que estão diretamente relacionados à estética e à função facial. Particularmente nos casos associados à atrofia maxilar severa, problemas como retenção protética insuficiente, perda de apoio dos tecidos moles e diminuição da dimensão vertical limitam bastante o prognóstico para a reabilitação convencional por meio de próteses mucossuportadas (Lopes, Vajgel, Oliveira, Santana, & Wassall, 2012).

A região posterior da maxila é considerada a mais problemática quando se trata de reabilitação com implantes osseointegrados. Esta dificuldade ocorre devido a vários fatores, como por exemplo, quantidade reduzida de osso, pneumatização do seio maxilar após a perda de elementos dentários e baixa densidade óssea (Santos, Cardoso, Pinheiro, Machado & Merly, 2017). Neste contexto a cirurgia de levantamento do seio maxilar tem sido considerada uma modalidade de tratamento segura com baixo índice de complicações (Silva et al., 2016).

Boyne e James (1980) publicaram como um estudo clínico o levantamento do seio maxilar que foi descrito pela primeira vez por Tatum. Na técnica descrita o acesso ao seio maxilar era através da crista óssea. Vários materiais de enxerto têm sido usados na cirurgia de elevação do seio, incluindo osso autógeno, xenógeno, alógeno e biomateriais aloplásticos (Rodolfo et al., 2017).

O osso autógeno é o padrão-ouro para a enxertia, porém devido a morbidade cirúrgica e desvantagens inerentes a técnica, a utilização dos enxertos alógenos e xenógenos, cada vez mais estão sendo indicados. O osso autógeno apresenta como principal vantagem seu potencial de integração ao sítio receptor através dos mecanismos de osteogênese, osteoindução e osteocondução. Já o enxerto alógeno apresenta características osteocondutoras e osteoindutoras, devido a presença da família de proteínas morfogenéticas, preservadas mesmo após o congelamento. Proteínas que são responsáveis pela quimiotaxia de células mesenquimais indiferenciadas e pela indução da sua diferenciação em células osteoprogenitoras (Faverani et al., 2014).

O enxerto xenógeno proporciona o aumento do rebordo alveolar, criando um volume adequado e fornecendo estrutura suficiente para a instalação do implante no seu correto posicionamento. Visando eliminar respostas imunes e inflamatórias no paciente, a estrutura molecular dos enxertos xenógenos em blocos é constituída de matriz óssea inorgânica desproteïnizada. Atua como um arcabouço para a proliferação de células ósseas do hospedeiro permitindo que o osso nativo cresça devagar e seja substituído processualmente por osso neoformado. Este processo é lento a depender do tipo de biomaterial. Assim, principalmente nas áreas estéticas, as baixas taxas de reabsorção estão associadas à preservação do volume ósseo (Loyola, Ancoski, Ramires, Mello & Mello, 2018).

A Agência Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA, 2007) concedeu a aprovação da proteína morfogenética óssea humana recombinante (rhBMP-2) para uso no aumento do seio maxilar e do rebordo alveolar. Esta aprovação foi baseada em dados de 312 pacientes inscritos em um total de 5 estudos clínicos (Cicciù, Herford, Stoffella, Cervino & Cicciù, 2012). Atualmente, a BMP é mais utilizada em tratamentos não aprovados (off-label) como adjuvantes de aloenxertos ou autoenxertos ósseos (Oliveira, Martins, Lima & Gomes, 2017).

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) são membros da superfamília do fator de crescimento transformador- β que têm a capacidade de induzir a formação óssea e eliminar a morbidade associada ao enxerto autógeno (Kelly, Vaughn & Anderson, 2016). O surgimento da proteína morfogenética óssea humana recombinante (rhBMP-2) torna-se uma alternativa viável aos enxertos ósseos comuns, elimina a necessidade de retirada de osso da crista ilíaca ou de outros locais, minimiza a morbidade associada a esses procedimentos e aumenta o grau de formação de osso novo (Cicciù et al., 2012).

Assim, este trabalho objetiva apresentar e discutir um caso de reconstrução maxilar atrófica em que se empregou a rhBMP-2, associada ao enxerto xenógeno particulado, estabilizados com tela

de titânio; enfatizando as indicações, contraindicações e possíveis limitações desta técnica cada vez mais observada na prática clínica.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, de 75 anos, apresentando dificuldade de mastigação, fonação e dor em ATM esquerda; com história médica de hipertensão arterial e quadro de ansiedade. O exame clínico extra oral revelou dimensão vertical reduzida, suporte labial deficiente e quadro compatível com queilite angular. Intraoralmente, observou-se edentulismo total superior associado à severa reabsorção óssea maxilar, e edentulismo parcial inferior. A Tomografia Volumétrica de Feixe Cônico demonstrou redução generalizada e significativa da espessura óssea, bem como pneumatização bilateral dos seios maxilares como é possível observar na Figura 1.



Figura 1. Tomografia de feixe cônico mostrando severa reabsorção maxilar associada à pneumatização dos seios maxilares bilateralmente.

Fonte: Os autores.

Foi planejada a reconstrução da maxila com rhBMP-2 (Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN, USA) com esponja de colágeno (Cerasorb, Kleinoseim, Germany) associada ao enxerto ósseo xenógeno (Bio-Oss® particulado). O procedimento foi iniciado pela assepsia extra oral com clorexidina a 2% e intraoral com digluconato de clorexidina a 0,12%, através de bochecho por 1 minuto; aposição dos campos operatórios estéreis. A paciente foi anestesiada com mepivacaína (2% e adrenalina 1:100.000). Duas incisões relaxantes foram realizadas em maxila posterior, unidas através da incisão na crista do rebordo ósseo utilizando um cabo de bisturi número 3 e lâmina 15. Com o auxílio de um perióstio tipo Molt, foi realizado o levantamento do retalho de espessura total, expondo toda a área e proporcionando uma adequada visualização do leito cirúrgico a ser reconstruído. Posteriormente seguiram-se as osteotomias com broca esférica número 6 sobre irrigação abundante com soro fisiológico para os “sinus lifts”, afastamento minucioso das membranas de Schneider com curetas para seio maxilar e elevadores sinusais (Figura 2).



Figura 2. Osteotomia maxilar e elevação da membrana de Schneider do seio maxilar direito.

Fonte: Os autores.

Após elevação das membranas foi realizado o preenchimento de ambos os seios maxilares, bem como do remanescente maxilar anterior com os materiais reconstrutivos. Foi utilizado para enxertia, seguindo as recomendações do fabricante, composto de uma dose de 4,2 mg de rhBMP-2 a uma concentração de 1,5 mg/ml e duas esponjas carreadoras de colágeno. Incorporado a esse material, foi utilizado enxerto ósseo xenógeno (Bio-Oss® particulado). Ambos foram incorporados no assoalho dos seios maxilares e em toda a extensão da maxila. O material enxertado foi acomodado sob uma tela de titânio previamente modelada conforme a região desejada para o aumento ósseo e estabilizados com parafusos para enxerto (Figura 3).



Figura 3. Reconstrução maxilar com Rh-BMP, Bio-Oss®, tela e parafusos de titânio.

Fonte: Os autores.

O retalho foi colocado em posição e suturado com fio monofilamentar de nylon 5-0, foram realizados pontos simples nas relaxantes e ponto contínuo festonado na crista alveolar. A paciente foi orientada sobre as recomendações pós-operatória e prescrito Amoxicilina 500 mg a cada oito horas por sete dias, Nimesulida 100 mg a cada 12 horas por quatro dias e Dipirona 1g a cada seis horas por três dias.

A paciente evoluiu sem maiores complicações pós-operatórias, apresentando um edema moderado e bem localizado em região de lábio superior, associado à equimose, porém sem queixas algicas.

DISCUSSÃO

Atrofia por desuso, ação hormonal-metabólica, uso de prótese dentária, oclusão traumática, hábitos parafuncionais e causas iatrogênicas levam a reabsorção óssea e geram atrofia maxilar com má qualidade e quantidade de osso residual. Esta reabilitação torna-se desafiadora, devido aos padrões de reabsorção que esta área apresenta após a perda dentária. Além disso, segundo Cruz, Peixoto, Aguiar, Camargo e Homs (2017), a pneumatização do seio maxilar pode dificultar ainda mais a reabilitação da região posterior da maxila, o que torna a elevação do seio e a colocação precisa dos materiais de enxertia procedimentos essenciais (El-Ghareeb, Pi-Anfruns, Khosousi, Aghaloo & Moy (2012).

A avaliação de possíveis alterações nos seios maxilares é observada no planejamento pré-operatório de implante na região posterior da maxila. A radiografia panorâmica, a tomografia computadorizada (TC) e a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) têm sido utilizados como auxiliar no planejamento de reabilitação nessa área (Toraman, Peker, Degerli, Cebeci & Sadik, 2016). Para Liang et al. (2010), a TCFC é recomendada como uma técnica excelente e de baixo custo para a avaliação do seio maxilar com apenas um pouco mais de dose de radiação ionizante do que a radiografia panorâmica e muito menos do que a TC.

O medo do ato cirúrgico está relacionado com as expectativas, dúvidas e temores a respeito do que irá acontecer. É importante que o paciente seja preparado para a cirurgia e tenha confiança no profissional que irá atendê-lo.

As técnicas de reconstrução maxilar com enxertos ósseos apresentam, inevitavelmente, algum componente de risco, uma vez que exigem: boa técnica cirúrgica, boa qualidade dos tecidos moles que recobrem o enxerto, grande cooperação por parte do paciente e condição geral de saúde que favoreça o reparo. Fatores como desconforto, abstinência do uso da prótese removível e o custo dificultam o procedimento. O sucesso vai depender do conjunto de fatores, que associados respondem diretamente aos resultados do tratamento bucal. Pesquisa realizada por Faé, Ferreto e Hoshi (2009) mostra que 91% dos entrevistados concordam que o sucesso do implante depende da sua localização na boca, da colaboração do paciente em fazer uma boa higiene bucal e de suas visitas regulares ao dentista.

O tipo de técnica de elevação do seio maxilar deve ser discutido junto ao paciente, é baseada principalmente na altura do osso vertical residual, largura marginal do osso, anatomia interna do seio, o número de dentes a serem substituídos; embora outros fatores, como treinamento cirúrgico e a experiência possam interferir no sucesso do procedimento.

Segundo Cariello (2018), a eficácia dessa técnica pode ser determinada pela quantidade de formação óssea vital após a maturação do enxerto e a preservação a longo prazo dos implantes colocados nessa região. Duas principais abordagens costumam ser utilizadas: a técnica de janela lateral e a técnica de intrusão de osteótomos. A técnica de janela lateral, utilizada no caso relatado, é comumente indicada quando se torna necessário grandes ganhos ósseos em maxila severamente reabsorvida.

O padrão-ouro nas abordagens que envolvem enxerto é o emprego de osso autógeno em virtude das suas características osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras. Porém, Herford e Boyne (2008) revelam que com o avanço da engenharia tecidual e do aumento substancial no número de pesquisas relacionadas à medicina regenerativa, cada vez mais há uma tendência em se buscar tratamentos reconstrutivos menos invasivos, com menor morbidade, mais rápidos e que consigam uma ideal reabilitação estético-funcional dos pacientes.

Dessa forma, é possível observar na literatura que a rhBMP-2 pode estimular a diferenciação osteoblástica de células-tronco, resultando em osso neoformado que tem a mesma composição do osso natural. Tornando-se um dos fatores de crescimento mais promissores para a regeneração de defeitos ósseos. Além disso, supera a maioria dos problemas associados aos enxertos ósseos autógenos e alógenos (Alraei, Sharqawi, Harcher & Ghita, 2020). Dentre as funções das BMPs, pode-se distinguir: indução da replicação celular, quimiotaxia, indução da diferenciação, fixação celular dependente da ancoragem, síntese ou mineralização de osteocalcina e atividade da fosfatase alcalina (Zakrzewski, Dobrzynski, Rybak, Szymonowicz & Wiglusz, 2020).

Govender et al. (2002) em um estudo com quatrocentos e cinquenta pacientes observou que o uso de rhBMP-2 foi seguro e, quando utilizado na concentração de 1,5 mg/ml apresentou resultado superior na redução da frequência de intervenções secundárias e na invasividade geral dos procedimentos, acelerando a resolução da fratura e melhorando a cicatrização de feridas. Outros estudos clínicos relacionados à elevação de seio maxilar e em rebordo alveolar edêntulo revelam que o emprego da rhBMP-2 (agregada à colágeno absorvível) na concentração de 1,5 mg/mL induziu formação óssea significativa quantitativa e qualitativamente, similar ao osso nativo; possibilitando assim, a reabilitação com implantes (Woo, 2012). No caso descrito, foram utilizados 2,8ml da solução na concentração de 1,5 mg/mL associada a esponja de colágeno e enxerto ósseo xenógeno.

Pasquali et al. (2014) ressaltam que dentre os materiais testados em associação à BMP, podem ser observados a hidroxiapatita, esponjas de colágeno reabsorvível, politetrafluoretileno expandido, osso xenógeno e osso autógeno. Os carreadores mais utilizados são a hidroxiapatita e o colágeno, por serem compostos presentes na estrutura óssea, absorvendo naturalmente a BMP.

No caso relatado os biomateriais foram empregados de forma minuciosa respeitando os padrões morfo-fisiológicos dos sítios receptores bem como especificações do fabricante. As funções

da esponja de colágeno (carrier) são basicamente manter a BMP no leito cirúrgico específico, evitando uma possível toxicidade sistêmica oriunda da proteína, otimizando a osteoindução pela liberação gradativa deste fator de crescimento (Herford, 2009). No entanto, por ser facilmente deformável, apenas seu uso é inadequado para manter o espaço da regeneração óssea, sendo necessários, muitas vezes, métodos adicionais para estabilização local como o uso da malha e parafusos de titânio.

Efeitos colaterais do uso da BMP-2 estão relacionados com inflamação pós-operatória (edema), formação óssea ectópica, reabsorção óssea mediada por osteoclastos e adipogênese inadequada. Um melhor entendimento desses efeitos colaterais pelos cientistas ajudará a determinar o uso mais apropriado e seguro de BMP-2 no ambiente clínico (James et al., 2016).

Para Lowery e Rosen (2018), as BMPs podem ser benéficas no tratamento de doenças humanas e na melhoria da qualidade de vida do paciente e poucas ferramentas estão disponíveis atualmente para direcionar esta via no ambiente clínico. O único uso aprovado pela FDA no momento é o de ligantes recombinantes administrados em relativamente poucos cenários clínicos, como fraturas abertas ou não unidas, fusão vertebral e aumento ósseo maxilofacial.

CONCLUSÃO

O uso de novos materiais, adjuvantes à técnica de reconstrução da maxila atrófica envolvendo o levantamento do seio maxilar, como as proteínas morfogenéticas estão sendo bem relatados na literatura e nota-se segurança e eficácia. No relato do caso a paciente evoluiu sem maiores complicações, o resultado foi considerado satisfatório e a mesma aguarda o tempo necessário para reabilitação com prótese implanto-suportada.

REFERÊNCIAS

- Alraei, K., Sharqawi, J., Harcher, S., & Ghita, I. (2020). Efficacy of the combination of rhBMP-2 with bone marrow aspirate concentrate in mandibular defect reconstruction after a Pindborg tumor resection. *Case reports in dentistry*. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8281741>
- Boyne, P. J., & James, R. A. (1980, agosto). Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal Oral Surgery*, 38(2), pp. 613-616.
- Cariello, M. (2018). *Novas abordagens cirúrgicas na elevação do seio maxilar: Sinus Physioliift*. (Dissertação Mestrado em Medicina Dentária). Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.
- Cicciù, M., Herford, A. S., Stoffella, E., Cervino, G., & Cicciù, D. (2012). Protein-sigaled guided bone regeneration using titanium mesh and rh-BMP2 in oral surgery: a case report involving left mandibular reconstruction after tumor resection. *The Open Dentistry Journal*, 6(1), pp. 51–55. <https://doi.org/10.2174/1874210601206010051>
- Cruz, A. D., Peixoto, G. A., Aguiar, M. F., Camargo, G. A. C. G. & Homs, N. (2017). Homs, N. Surgeons' performance determining the amount of graft material for sinus floor augmentation using tomography. *Brazilian Dental Journal*, 28(3), pp. 385-390. doi: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601442>
- El-Ghareeb, M., Pi-Anfruns, J., Khosousi, M., Aghaloo, T., & Moy, P. (2012). Nasal floor augmentation for the reconstruction of the atrophic maxilla: a case series. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 70(3), pp. 235–241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.032>

- Faé, J. B., Ferreto, L. E., & Hoshi, A. (2009). O implante dentário na perspectiva dos pacientes de clínicas particulares de Francisco Beltrão/PR: um estudo de caso. *Varia Scientia*, 8(14), pp. 23–44. Recuperado de <https://e-revista.unioeste.br/index.php/variascientia/article/view/1604>
- Faverani, L. P., Gabriel, G. R., Santos, P. H., Rocha, E. P., Garcia, I. R., Jr., Pastori, C. M., & Assunção, W. G. (2014). Surgical techniques for maxillary bone grafting – literature review. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 41(1), pp. 61-67. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912014000100012>
- Govender, S., Csimma, C., Genant, H. K., Valentin-Opran, A., Amit, Y., Arbel, R., Aro, H., Atar, D., Bishay, M., Börner, M. G., Chiron, P., Choong, P., Cinats, J., Courtenay, B., Feibel, R., Geulette, B., Gravel, C., Haas, N., Raschke, M., Hammacher, E... BMP-2 Evaluation in surgery for tibial trauma (BESTT) study group (2002). Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume)*, 84(12), pp. 2123–2134. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200212000-00001>
- Herford, A. S., & Boyne, P. J. (2008). Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(4), pp. 616–624. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.021>
- Herford, A. S. (2009). rhBMP-2 as an option for reconstructing mandibular continuity defects. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(12), pp. 2679–2684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.096>
- James, A. W., LaChaud, G., Shen, J., Asatrian, G., Nguyen, V., Zhang, X., Ting, K., & Soo, C. (2016). A review of the clinical side effects of bone morphogenetic protein-2. *Tissue Engineering. Part B: Reviews*, 22(4), pp. 284–297. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2015.0357>
- Kelly, M. P., Vaughn, O. L. A. & Anderson, P. A. (2016). Systematic review and meta-analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in localized alveolar ridge and maxillary sinus augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74 (5), pp. 928-939, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.027>
- Liang, X., Jacobs, R., Hassan, B., Li, L., Pauwels, R., Corpas, L., Souza, P. C., Martens, W., Shahbazian, M., Alonso, A., & Lambrechts, I. (2010). A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Multi-Slice CT (MSCT) Part I. On subjective image quality. *European Journal of Radiology*, 75(2), pp. 265–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.042>
- Lopes, N.M., Vajgel, A., Oliveira, D.M., Santana, S.T., & Wassall, T. (2012). Use of rhBMP-2 to reconstruct a severely atrophic mandible: a modified approach. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(12), pp. 1566-1570. doi: 10.1016/j.ijom.2012.05.017.
- Lowery, J. W., & Rosen, V. (2018). Bone morphogenetic protein-based therapeutic approaches. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(4). doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022327>

- Loyola, M., Ancoski, T., Ramires, M. A., Mello, F., & Mello, A. M. D. (2018). Enxertos ósseos autógenos e xenógenos como alternativa de manutenção do espaço alveolar. *Revista Gestão e Saúde*, 19(2), pp. 8-18. Recuperado de <https://www.herrero.com.br/files/revista/file12dfd8adbcf93a4b9aad914a61ba7135.pdf>
- Oliveira, O. R. G., Martins, S. P. R., Lima, W. G., & Gomes, M. M. (2017). O uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e pseudoartroses, uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 52(2), pp. 124-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2016.03.017>.
- Pasquali, C. E. Z., Casagrande, L. C. O., Ponte, M. E., Zanella, T. A., Brum, F. D. & Loro, R. C. D. (2014). Aplicabilidade de rhBMP-2 em diferentes técnicas de enxertia. *Revista da Faculdade de Odontologia*, 19(3), pp. 384-389. doi: <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v19i3.3624>
- Rodolfo, L. M., Machado, L. G., Betoni, W., Jr., Faeda, R. S., Queiroz, T. P., & Faloni, A. P. de S. (2017). Substitutos ósseos alógenos e xenógenos comparados ao enxerto autógeno: reações biológicas. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 20(1), pp. 94-105. doi: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2017.v20i1.478>
- Santos, R. K., Cardoso, A., Pinheiro, A. R., Machado, A. N., & Merly, F., (2017). Elevação do assoalho de seio maxilar com instalação simultânea de implante em pacientes com espaço subantral reduzido. *Revista Fluminense de Odontologia*, 2(46), pp. 1-9. doi: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v2i46>
- Silva, L. D., Lima, V.N., Faverani, L.P., Mendonça, M.R., Okamoto, R., & Pellizzer, E.P. (2016). Maxillary sinus lift surgery-with or without graft material? *International Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 45(12), pp. 1570-1576. doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.023.
- Toraman, A. M., Peker, I., Degerli, S., Cebeci, A., & Sadik, E. (2016). Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiographs in detecting maxillary sinus septa. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 50(3), pp. 8-14. doi: <https://doi.org/10.17096/jiufd.84476>
- Woo, E. J. (2012). Adverse events reported after the use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 70(4) pp. 765-767. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.008>
- Zakrzewski, W., Dobrzynski, M., Rybak, Z., Szymonowicz, M., & Wiglusz, R. J. (2020). Selected nanomaterials' application enhanced with the use of stem cells in acceleration of alveolar bone regeneration during augmentation process. *Nanomaterials*, 10(6), pp. 1-29. doi: <https://doi.org/10.3390/nano10061216>