

## Aplicação de engenharia tecidual na elevação de seio maxilar: uma revisão sistemática da literatura

Guilherme José Pimentel Lopes de OLIVEIRA<sup>a</sup>, Andressa Vilas Boas NOGUEIRA<sup>a</sup>,  
Rubens SPIN-NETO<sup>b</sup>, Rafael Silveira FAEDA<sup>c</sup>, Rosemary Adriana Chiérici MARCANTONIO<sup>d</sup>,  
Elcio MARCANTONIO JUNIOR<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Mestres e Doutorandos em Periodontia, Faculdade de Odontologia,  
UNESP – Univ Estadual Paulista, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil

<sup>b</sup>Pesquisador Assistente da School of Dentistry Aarhus University, Doutor em Periodontia,  
Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil

<sup>c</sup>Doutor em Periodontia, Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista,  
14801-903 Araraquara - SP, Brasil

<sup>d</sup>Professor Titular, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Disciplina de Periodontia,  
Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil

Oliveira GJPL, Nogueira AVB, Spin-Neto R, Faeda RS, Marcantonio RAC, Marcantonio Junior E. Tissue engineering application in sinus lifting procedures: a systematic literature review. Rev Odontol UNESP. 2011; 40(6): 332-337.

### Resumo

O objetivo desta revisão de literatura é apresentar a aplicação da engenharia tecidual em cirurgias de elevação de assoalho do seio maxilar, relatando a influência dessas técnicas no aumento da altura e do volume ósseos no seio maxilar, e na osseointegração dos implantes instalados nas áreas enxertadas. A revisão foi realizada nas bases de dados PubMed e Scopus, utilizando-se as palavras-chave “scaffold” OR “tissue engineered” AND “sinus augmentation” OR “sinus floor elevation”. Na busca inicial, 463 artigos foram selecionados, dos quais 19 artigos para leituras dos abstracts, chegando ao final a nove artigos, que foram selecionados para avaliação da aplicação da engenharia tecidual em cirurgias de elevação do seio maxilar. Apesar dos resultados positivos da engenharia tecidual em procedimentos de elevação do seio maxilar relatados nos artigos selecionados, existe a necessidade de mais estudos, com melhor padronização de modelos experimentais e dos materiais utilizados, para que se chegue a conclusões convictas acerca do efeito da aplicação da engenharia tecidual na formação óssea em procedimentos de elevação de seio maxilar.

**Palavras-chave:** Biomateriais; engenharia tecidual; fatores de crescimento; levantamento de seio maxilar.

### Abstract

The purpose of this literature review is to present the state-of-the-art on the application of tissue engineering techniques in sinus lifts procedures, reporting the influence of these techniques in increasing bone height and volume in the maxillary sinus, and the osseointegration of the implants installed in the grafted areas. PubMed and Scopus databases were searched using the keywords “scaffold” OR “engineered tissue” AND “sinus augmentation” OR “sinus floor elevation”. In the initial search 463 articles were selected, of which 19 were selected abstracts reading, with nine papers selected by the end, for evaluation of the application of tissue engineering techniques in sinus lift procedures. Despite the positive results of tissue engineering procedures in sinus floor elevation reported in the selected articles, further studies are still needed, for a better standardization of experimental models and materials used, leading to definitive conclusions about the effects of the application of tissue engineering procedures on bone formation in maxillary sinus lifting procedures.

**Keywords:** Biomaterials; growth factors; sinus lift; tissue engineering.

## INTRODUÇÃO

O tratamento reabilitador com utilização dos implantes osseointegrados tem se tornado cada vez mais indicado em razão da sua alta previsibilidade e por ser um tratamento mais conservador ao sistema estomatognático do que as próteses convencionais<sup>1</sup>. Em função dos avanços tecnológicos e do conhecimento científico, ocorreu uma expansão nas indicações clínicas dos implantes osseointegrados, que atualmente podem ser aplicados em praticamente todos os tipos de edentulismo<sup>2,3</sup>.

Entretanto, a instalação dos implantes apresenta limitações inerentes à anatomia no sítio cirúrgico. Uma das principais limitações reside na região posterior da maxila, onde a perda dentária induz a uma reabsorção do processo alveolar associada a uma pneumatização do seio maxilar, o que reduz a disponibilidade óssea para a instalação de implantes nessa região<sup>4-6</sup>.

Para contornar esse problema clínico, procedimentos cirúrgicos associados à utilização de biomateriais substitutos do tecido ósseo têm sido aplicados. A cirurgia de elevação de seio maxilar proposta por Boyne e James<sup>7</sup> consiste na elevação de uma janela óssea com descolamento da membrana do seio maxilar e na aplicação de substitutos ósseos, possibilitando a instalação de implantes imediata ou tardiamente a essa abordagem<sup>8</sup>. Essa técnica tem se demonstrado altamente previsível, independentemente das variações inerentes às manobras cirúrgicas<sup>5,6,9</sup>.

Outra grande variação encontrada na literatura é quanto ao tipo de biomaterial aplicado como enxerto dentro do seio maxilar. O osso autógeno é considerado o padrão ouro para enxerto no seio maxilar por causa da agregação das propriedades de osteogênese, osteoindução e osteocondução<sup>10-12</sup>. Porém, fatores como a disponibilidade óssea e a morbidade do sítio doador, e as altas taxas de reabsorção desse enxerto têm sido indicados como aspectos adversos para sua utilização<sup>13</sup>. Outros tipos de enxertos, como os alógenos, aloplásticos e xenógenos, não apresentam essas limitações do osso autógeno<sup>4,10,13</sup>; porém, não comportam todas as propriedades biológicas que o osso autógeno apresenta<sup>12,14</sup>.

A busca de um material que apresente as mesmas propriedades biológicas do osso autógeno sem seus fatores limitantes pode vir a ser o material ideal para o tratamento da falta de disponibilidade óssea em implantodontia<sup>15-17</sup>. A engenharia tecidual pode ser essa alternativa, já que o material produzido por essa tecnologia mimetiza um enxerto com propriedades de osteogênese (células), osteocondução ("scaffolds") e osteoindução (moléculas sinalizadoras)<sup>16</sup>.

Em razão dessa perspectiva de se utilizar um material com as propriedades do osso autógeno sem as suas limitações, esta revisão de literatura tem como objetivo discutir a aplicação da engenharia tecidual em cirurgias de elevação de assoalho do seio maxilar, relatando a influência da engenharia tecidual no aumento da altura e do volume ósseos no seio maxilar, e na osseointegração dos implantes instalados nas áreas enxertadas.

## MATERIAL E MÉTODO

A busca dos trabalhos que avaliaram a aplicação da engenharia tecidual na elevação do seio maxilar foi executada nas bases de dados PubMed e Scopus, utilizando-se as palavras-chave "scaffold" OR "tissue engineered" AND "sinus augmentation" OR "sinus floor elevation". Foram selecionados os artigos publicados em inglês, no período de janeiro de 1990 a junho de 2011. Todos os modelos experimentais foram considerados nessa busca, porém relatos de caso clínicos e estudos *in vitro* foram excluídos da revisão. A seleção dos artigos, a leitura dos abstracts e o consenso sobre os artigos que seriam incluídos foram feitos por três autores (GJPLO, AVBN e RSN).

## RESULTADO

Na busca inicial, 463 artigos foram selecionados. Após a leitura dos títulos, 19 artigos foram selecionados para leituras dos abstracts. Após a leitura dos abstracts, dez artigos foram selecionados para leitura integral, sendo que nove artigos foram selecionados para avaliação da aplicação da engenharia tecidual em cirurgia de elevação do seio maxilar. O artigo que foi excluído após a leitura do texto integral se tratava de um relato do desenvolvimento de um scaffold e a descrição de um caso clínico com aplicação desse biomaterial<sup>18</sup>.

Pôde-se observar nessa revisão a grande heterogeneidade dos modelos experimentais. Dos nove estudos selecionados, três foram executados em humanos, sendo que dois deles eram casos em série<sup>15,19</sup> e um deles era um estudo clínico não randomizado<sup>10</sup>. Os outros modelos experimentais utilizados foram cães<sup>11,14</sup>, coelhos<sup>16,20</sup> e minipigs<sup>21,22</sup>.

Os tipos de materiais utilizados nos estudos também foram muito variados e não houve repetição de nenhuma das associações avaliadas em todos os estudos. Além disso, o tempo de acompanhamento foi bem variável: nos estudos em humanos, o tempo de acompanhamento variou de um a sete anos; estudos em minipigs variaram de oito a doze semanas; em coelhos, o tempo variou de duas a oito semanas, e, em cães, o acompanhamento variou de 24 semanas a 20 meses.

Cinco dos trabalhos selecionados descreveram como resultados primários a osseointegração dos implantes nas áreas enxertadas, sendo que essa avaliação foi executada clinicamente<sup>10,19</sup>, radiograficamente<sup>10,15,19</sup> ou histomorfometricamente<sup>21,22</sup>. O aumento da altura do assoalho do seio maxilar e do volume foi o resultado primário avaliado em sete estudos, sendo que essa altura foi avaliada radiograficamente<sup>14,15,19</sup> ou histomorfometricamente<sup>11,14,16,20</sup>.

Como resultados secundários, também foram avaliadas a densidade óssea radiográfica do osso neoformado<sup>10</sup>, a integração do enxerto ao sítio por meio de análises da porcentagem de osso neoformado ou de partículas de enxerto não reabsorvidas avaliadas histomorfometricamente<sup>11,14-16,20</sup> e a microdureza do osso neoformado<sup>14</sup>.

Em razão da grande variabilidade dos modelos experimentais, dos objetivos de avaliação, dos tipos de materiais utilizados para a

Tabela 1. Descrição dos estudos que avaliaram a aplicação da engenharia tecidual em procedimentos de elevação de seio maxilar

Autor, ano	Modelo(n)	Grupos	Scaffold	Células e MS	Tempo	Resultados
Springer et al. <sup>10</sup> (2006)	Humanos - ensaio clínico não randomizado (15)	C + CP(8) BO + O(2) BO(5)	Matriz de colágeno ou enxerto xenógeno	Osteoblastos ou células periostais	Grupos 2 e 3 - 7 anos Grupo 1 - 2,5 anos	>Densidade óssea grupos 1 e 2 = sobrevida dos implantes
Pieri et al. <sup>21</sup> (2008)	Mini-pig (8)	SC + MS + Cél SC	FHA	b-MSc e PRP	8 semanas	>Formação óssea e contato osso implante no grupo 1
Shayesteh et al. <sup>15</sup> (2008)	Humanos - case series (6)	-	HA + $\beta$ TCP	b-MSc	1 ano	93% dos implantes osseointegraram, scaffold bem integrado
Yamada et al. <sup>19</sup> (2008)	Humanos - case series (12)	-	PRP	b-MSc e PRP	6 anos	Aumento da altura óssea
Gruber et al. <sup>22</sup> (2009)	Mini-pig (6)	Sc + Autógeno Sc + MS	$\beta$ -TCP	rh-GF5	12 semanas	>Formação óssea e contato osso implante no grupo teste (Sc + MS)
Jiang et al. <sup>20</sup> (2009.b)	Coelho (20)	SC Cel + SC Cel + SC + Ad(EGFP) Cel + SC + Ad(BMP)	$\beta$ -TCP	b-MSc + Ad -BMP2	2 e 8 semanas	>Formação óssea no grupo 4 e <formação óssea no grupo 1
Jiang et al. <sup>11</sup> (2009.a)	Cães (6)	SC SC + Cél Autógeno	$\beta$ -TCP	Osteoblastos	24 Semanas	>Formação óssea grupo 2
Sun et al. <sup>16</sup> (2010)	Coelhos (8)	SC + MS + Cél SC + Cél	Osteobone	b-MSc + Ad-BMP2	4 e 8 Semanas	>Formação óssea no grupo 1 com 8 semanas, sem diferença na altura óssea.
Wang et al. <sup>14</sup> (2011)	Cães (7)	SC + Cél SC OA	CFC	Osteoblastos	20 meses	>Volume ósseo e micro-dureza no grupo 1

$\beta$ -TCP =  $\beta$ -fosfato tricálcio; Ad(EGFP) = Adenovírus sintetizador com proteína fluorescente verde(Controle); Ad-BMP2 = Adenovírus sintetizador de proteína morfogenética óssea -2; b-MSc = Células mesenquimais indiferenciadas; C = Colágeno; CFC = Cimento de fosfato de cálcio; CP = Células periósticas; FHA = Flourohidroxiapatita; HA = Hidroxiapatita; MS = Moléculas sinalizadoras; O = Osteoblastos; OA = Osso autógeno; PRP = Plasma rico em plaquetas; rh-GF5 = Fator 5 de crescimento e diferenciação recombinante humano; SC = Scaffold.

aplicação da engenharia tecidual na elevação do seio maxilar, do período de acompanhamento e das ferramentas utilizadas para as avaliações, não é possível se executar uma metanálise dos dados dos estudos. As características metodológicas e os principais resultados de cada estudo estão expressos na Tabela 1.

## DISCUSSÃO

A intenção de se aplicar a tecnologia de engenharia tecidual em implantodontia consiste na construção de um biomaterial com a capacidade biológica do enxerto autógeno (osteogênese, osteocondução e osteoindução) sem as suas limitações, que muitas vezes fazem a morbidade do sítio doador ser superior à do sítio receptor<sup>23</sup>.

Os estudos que compararam os materiais sintetizados por engenharia tecidual com os scaffolds (xenógenos ou aloplásticos), sem a ativação de células e/ou fatores de crescimento, demonstraram que os scaffold bioativados apresentaram maiores proporções de formação óssea<sup>11,14,16,20</sup> e de contato osso-implante<sup>21,22</sup>, quando aplicados em cirurgias de elevação de seio maxilar. Isso demonstra que a aplicação da tecnologia da engenharia tecidual acrescenta aos scaffolds as capacidades osteogênica e osteoindutora em materiais com características estritamente osteocondutoras.

Os principais tipos de scaffold utilizados nos estudos revisados foram os cimentos de fosfato de cálcio<sup>11,14,15,20,22</sup>, as hidroxiapatitas<sup>15,21</sup>, os polímeros<sup>10</sup> e os enxertos xenógenos de origem bovina<sup>10</sup>. O scaffold ideal para ser aplicado na engenharia tecidual deve apresentar propriedades peculiares, como a capacidade de ser reabsorvido para dar espaço à formação óssea; deve proporcionar a adesão de células e os fatores de crescimento; deve ser poroso para permitir a invasão dos tecidos do hospedeiro em seu interior, o que facilitaria a integração do scaffold aos tecidos do mesmo, e durante a sua degradação o scaffold não deve produzir metabólitos que inibam a ação de células e os fatores de crescimento<sup>24</sup>. A degradação de polímeros artificiais, como o ácido poliláctico, e de polímeros naturais, como o colágeno, podem produzir metabólitos ácidos que dificultam a ação dos fatores de crescimento<sup>10</sup>. Por sua vez, os biomateriais de origem bovina apresentam uma reabsorção lenta e são encontrados no leito receptor após até um ano do procedimento de enxerto<sup>25,26</sup>. Apesar dessas limitações, o estudo que aplicou esses enxertos associados com fatores de crescimento e células demonstraram bons resultados na formação óssea e na densidade óssea radiográfica ao redor dos implantes em procedimentos de elevação de seio maxilar<sup>10</sup>.

Igualmente variável foi o tipo de fator de crescimento utilizado dentro do material de enxerto produzido por meio da engenharia tecidual. Os três tipos de fatores de crescimento encontrados na literatura foram a proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2), o fator de crescimento e diferenciação-5 (rh-GDF5) e o plasma rico em plaquetas (PRP). A BMP-2 é uma proteína da superfamília

do fator transformante de crescimento- $\beta$ , que tem demonstrado grande ação na formação óssea em diferentes aplicações<sup>17,27,28</sup>. Nos estudos revisados, a BMP-2 foi utilizada na sua forma livre<sup>16</sup> ou foi secretada por adenovírus com plasmídios contaminados pelo gene da BMP-2<sup>20</sup>. Ambas as formas de aplicação da BMP-2 induziram maior formação óssea que os grupos controles em dois estudos em coelhos<sup>16,20</sup>, apesar da possibilidade do adenovírus causar uma reação imune em animais ao ser aplicado in vivo<sup>29</sup>.

A proteína Rh-GDF-5 é também uma proteína que pertence à superfamília do fator transformante de crescimento- $\beta$ , que está relacionada com a indução de formação óssea<sup>30</sup>. Essa proteína foi utilizada em um estudo no qual se avaliou a osseointegração de implantes instalados associados à elevação do seio maxilar em minipigs<sup>22</sup>. Foi verificado um aumento no contato osso-implante no grupo em que a Rh-GDF5 foi associada ao scaffold de  $\beta$ -fosfato de cálcio ( $\beta$ -TCP) em relação ao grupo controle em que se utilizou osso autógeno particulado com o  $\beta$ -TCP<sup>22</sup>.

O plasma rico em plaquetas (PRP) foi outra substância utilizada como fator de crescimento. Um estudo utilizou o PRP valendo-se de sua suposta atividade osteoindutora e osteocondutora, relatando que o PRP funcionaria como scaffold<sup>19</sup>. Nessa série de casos em humanos, foi relatado um aumento na altura óssea avaliada radiograficamente ao se utilizar o PRP associado a células mesenquimais indiferenciadas (b-MSc)<sup>19</sup>. Outro estudo avaliou o PRP como reservatório de fatores de crescimento associado a um scaffold de fluorohidroxiapatita e com células mesenquimais pré-diferenciadas em osteoblastos, com o objetivo de se avaliar o contato osso-implante em minipigs.<sup>21</sup> Esse estudo demonstrou que o biomaterial gerado por engenharia tecidual proporcionou um maior contato osso-implante em relação à aplicação isolada do scaffold de fluorohidroxiapatita<sup>21</sup>.

As células utilizadas para engenharia tecidual para a elevação de seio maxilar nos estudos revisados foram as células mesenquimais indiferenciadas<sup>15,16,19-21</sup> e os osteoblastos<sup>10,11</sup>. Ambas as células demonstraram incrementar a formação óssea<sup>11,16,20</sup> ou o contato osso implante<sup>15,21</sup>, apesar de ser relatado que células indiferenciadas apresentam maior potencial de formação óssea que células diferenciadas.<sup>21</sup> Porém, essa comparação não foi executada diretamente em nenhum estudo.

As pesquisas que avaliaram a aplicação da engenharia tecidual em procedimentos de elevação de seio maxilar são muito variáveis em relação ao modelo experimental, ao tipo de scaffold, células e fatores de crescimento utilizados nessa tecnologia. Adicionalmente, também não se sabe a concentração de cada um desses fatores de crescimento para ser aplicado em conjunto para a boa obtenção de formação óssea. Apesar dos resultados inicialmente positivos da engenharia tecidual em procedimentos de elevação do seio maxilar, existe a necessidade de mais estudos com melhor padronização de modelos experimentais e dos materiais utilizados para que se chegue a conclusões mais convicidas sobre o efeito superior da aplicação da engenharia tecidual na formação óssea nesse tipo de procedimentos.

## REFERÊNCIAS

1. Priest GG. Single tooth implants and their role in preserving remaining teeth: a 10 year survival study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14: 181-8. PMID:10212534.
2. Collaert B, Wijnen L, De Bruyn H. A 2-year prospective study on immediate loading with fluoride-modified implants in the edentulous mandible. *Clin Oral Impl Res*. 2011;22:1111-6. PMID:21244503. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02077.x>
3. Hatano N, Yamaguchi M, Yaita T, Ishibashi T, Sennerby L. New approach for immediate prosthetic rehabilitation of the edentulous mandible with three implants: a retrospective study. *Clin Oral Impl Res*. 2011 ;22 :1265-9. PMID:21457348. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02101.x>
4. Jezzi G, Fiera E, Scarano A, Pecora G, Piatelli A. Histologic evaluation of a provisional implant retrieved from man 7 months after placement in a sinus augmented with calcium sulphate: a case report. *J Oral Impl*. 2007; 33: 89-95. PMID:17520952. <http://dx.doi.org/10.1563/0.808.1>
5. Cordaro L, Torsello F, Accorsi Ribeiro C, Liberatore M, Mirasola di Torresanto V. Inlay-onlay grafting for three-dimensional reconstruction of the posterior atrophic maxilla with mandibular bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39: 350-7. PMID:20299187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2010.02.016>
6. Jang HY, Kim HC, Lee SC, Lee JY. Choice of Graft Material in Relation to Maxillary Sinus Width in Internal Sinus Floor Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:1859-68. PMID:20537777. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.093>
7. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980; 38: 613-6. PMID:6993637.
8. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommernborn MA, Meyer U, et al. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med*. 2009; 5: 12-21. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-160X-5-12>
9. Johansson LA, Isaksson S, Lindh C, Beckto JP, Sennerby L. Maxillary sinus floor augmentation and simultaneous implant placement using locally harvested autogenous bone chips and bone debris: a prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:837-44. PMID:20307768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.093>
10. Springer IN, Nocini PF, Schlegel KA, Santis D, Park J, Patrick H, et al. Two techniques for the preparation of cell-scaffold constructs suitable for sinus augmentation: steps into clinical application. *Tissue Eng*. 2006; 12: 2649-56. PMID:16995798. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.2006.12.2649>
11. Jiang X, Wang S, Zhao J, Zhang X, Zhang Z. Sequential fluorescent labeling observation of maxillary sinus augmentation by a tissue-engineered bone complex in canine model. *Int J Oral Sci*. 2009; 1: 39-46. PMID:20690503. <http://dx.doi.org/10.4248/ijos.08022>
12. Gonshor A, McAllister BS, Wallace SS, Prasad H. Histologic and histomorphometric evaluation of an allograft stem cell-based matrix sinus augmentation Procedure. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011; 26:123-31. PMID:21365047.
13. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, et al. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2010;3:7-26.
14. Wang S, Zhang W, Zhao J, Ye D, Zhu C, Yang Y, et al. Long-term outcome of cryopreserved bone-derived osteoblasts for bone regeneration in vivo. *Biomaterials*. 2011; 32: 4546-55. PMID:21459433. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.03.014>
15. Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a  $\beta$ -tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106: 203-9. PMID:18424115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.12.001>
16. Sun XJ, Xia LG, Chou LL, Zhong W, Zhang XL, Wang SY, et al. Maxillary sinus floor elevation using a tissue engineered bone complex with BMP-2 gene modified bMSCs and a novel porous ceramic scaffold in rabbits. *Arch Oral Biol*. 2010; 55:195-202. PMID:20144455. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.01.006>
17. Wen B, Karl M, Pendry D, Shafer D, Freilich M, Kuhn L. An evaluation of BMP-2 delivery from scaffolds with miniaturized dental implants in a novel rat mandible model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011; 97: 315-26. PMID:21394902. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.31817>
18. Davies JE, Matta R, Mendes VC, Perri de Carvalho PS. Development, characterization and clinical use of a biodegradable composite scaffold for bone engineering in oro-maxillo-facial surgery. *Organogenesis*. 2010; 6:161-6. PMID:21197218. PMID:2946048. <http://dx.doi.org/10.4161/org.6.3.12392>
19. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Kohgo T, Hibi H, Nagasaka T, et al. Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2-6-year follow-up. *Tissue Eng*. 2008; 14: 1699-707. PMID:18823276. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tea.2007.0189>
20. Jiang XQ, Sun XJ, Lai HC, Zhao J, Wang SY, Zhang ZY. Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with b-TCP and BMP-2 genemodified bMSCs in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20: 1333-40. PMID:19709061. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01755.x>
21. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Jezzi G, Piattelli A, Giardino R, et al. Mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma enhance bone formation in sinus grafting: a histomorphometric study in minipigs. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 539-46. PMID:18422697. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01220.x>
22. Gruber RM, Ludwig A, Merten HA, Pippig S, Kramer FJ, Schliephake H. Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5): a pilot study in the Goettingen miniature pig comparing autogenous bone and rhGDF-5. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20: 175-82. PMID:19077151. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01628.x>
23. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials*. 2010;31:7892-927. PMID:20684986. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.019>

24. Schimming, R., Schmelzeisen, R. Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 724-9. PMID:15170286. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2004.01.009>
25. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26: 543-51. PMID:17243327.
26. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19: 796-803. PMID:18705811. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01565.x>
27. Park J, Lutz R., Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Neukam FW, et al. The effect on bone regeneration of a liposomal vector to deliver BMP-2 gene bone grafts in peri-implant bone defects. *Biomaterials.* 2007; 28: 2772-82.
28. Wikesjö UM, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Shanaman RH, Rohrer MD, et al. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: Histologic observations. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:1001-10. PMID:18976397. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01321.x>
29. VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK. Viral vector-mediated gene therapy for hemophilia. *Curr Gene Ther.* 2001; 1: 301-5. <http://dx.doi.org/10.2174/1566523013348508>
30. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142: 9-21. PMID:10633215. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1420009>

## AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

---

Elcio Marcantonio Júnior

Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia,

UNESP – Univ Estadual Paulista, Rua Humaitá, 1680, 14801-130 Araraquara - SP, Brasil

e-mail: [elciojr@foar.unesp.br](mailto:elciojr@foar.unesp.br)

Recebido: 01/12/2011

Aceito: 30/12/2011