

Francisco Diogo Carvalho Correia

Avaliação histológica, radiológica e
clínica entre autoenxerto e xenoenxerto
na elevação do seio maxilar por
osteotomia lateral: um ensaio clínico
randomizado controlado

Tese apresentada na Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto para obtenção do grau de Doutor em
Medicina Dentária

Porto, julho 2018

**"Better than a thousand days
in diligent study is one
day with a great teacher."**

Provérbio japonês

Exma. Senhora
Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes
Diretora do Doutoramento em Medicina Dentária
da Faculdade de Medicina Dentária
da Universidade do Porto

Porto, 12 de Julho de 2018

Assunto: Pedido de Admissão a Provas Públicas do Estudante de Doutoramento em Medicina Dentária, Francisco Diogo Carvalho Correia.

Francisco Diogo Carvalho Correia, estudante do Doutoramento em Medicina Dentária, solicita a V.^a Ex.^a admissão a provas públicas de doutoramento, com a tese intitulada “Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado”, sob a orientação do Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, sob a coorientação do Professor Doutor António Cabral de Campos Felino, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e sob a coorientação da Prof. Doutora Sónia Cristina Alexandre Gouveia, Professora Auxiliar Convidada do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro, Investigadora do Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática de Aveiro (IEETA/UA).

Para o efeito, foram entregues conjuntamente os seguintes documentos solicitados:

- 2 Exemplares da tese em papel para depósito na Biblioteca Nacional de Portugal;
- 9 Exemplares da tese e do *curriculum vitae* em formato digital (CD);
- Resumos da tese (em português e em inglês);

- Parecer do orientador (sobre a admissão a provas públicas);
- Parecer dos coorientadores (sobre a admissão a provas públicas);
- Cópia do parecer da Comissão de Ética da FMDUP e do Conselho Científico da FMDUP;
- Cópia da fatura relativa ao pedido de admissão a provas públicas de doutoramento;
- Cópia do artigo científico intitulado “The applications of regenerative medicine in sinus lift procedures: A systematic review” a ser publicado na Revista *Clinical Implant Dentistry and Related Research*;
- Cópia do artigo científico intitulado “Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: tipos enxertos” publicado na Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial;
- Cópia do artigo científico intitulado “Survival Rate of Dental Implants in Patients with History of Periodontal Disease: A Retrospective Cohort Study” publicado na revista *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*.

Com os melhores cumprimentos,

(Francisco Diogo Carvalho Correia)

Nome do doutorando:

Mestre Francisco Diogo Carvalho Correia

Título da tese:

Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado

Tese apresentada na:

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
para obtenção do grau de Doutor em Medicina Dentária

Orientador da tese:

Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida – Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Coorientadores:

Professor Doutor António Cabral de Campos Felino – Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Prof. Doutora Sónia Cristina Alexandre Gouveia – Professora Auxiliar Convidada do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro, Investigadora do Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática de Aveiro (IEETA/UA)

Apoios para a realização da tese

As membranas Evolution® e o Osteobiol MP3® utilizados no decurso do estudo foram gentilmente cedidos pela Tecross® Srl, Itália;

Os implantes osseospeed® (Dentsply®, Suécia) e os diversos componentes necessários à sua colocação e reabilitação protética foram obtidos através da Bolsa Astra Tech Grant com a referência D-2012-024;

Este trabalho teve o apoio do Departamento de Biologia Experimental do Centro Médico de Pesquisas da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, local onde foi realizado todo o processamento e análise histológica;

Este trabalho teve o apoio do Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática de Aveiro (IEETA/UA), Unidade de I&D da Universidade de Aveiro, onde decorreu toda a análise e tratamento de dados estatísticos;

Este trabalho teve apoio financeiro da Fundação para a Ciência e a Tecnologia – FCT, Portugal, no âmbito do projeto IEETA/UA (UID/CEC/00127/2013, www.ieeta.pt).

Resumo da tese

A colocação de implantes dentários no maxilar posterior é um desafio devido à presença do seio maxilar, em particular, quando a disponibilidade óssea é limitada. Uma das formas de contornar este problema consiste em regenerar o osso no maxilar posterior através de uma cirurgia de osteotomia lateral do seio maxilar, a técnica de elevação do seio maxilar melhor documentada na literatura. No entanto, além de ser uma técnica complexa, o seu uso necessita de uma triagem criteriosa dos pacientes e de uma análise risco-benefício que considere as patologias sistémicas e os hábitos comportamentais do paciente. A utilização de enxertos ósseos na osteotomia lateral do seio maxilar tem por objetivo permitir a estabilidade mecânica, manter o espaço criado, prevenindo que o tecido mole cresça e o invada, e guiar a neoformação óssea. Devido às suas propriedades, o osso autólogo é, para muitos autores, o padrão de ouro. No entanto, apresenta desvantagens como, por exemplo, a morbilidade ou a necessidade de um segundo local cirúrgico – razões que justificam a procura de biomateriais que tentem contornar estas limitações do enxerto autólogo.

O objetivo principal desta tese é a comparação do desempenho no uso de enxerto ósseo autólogo (padrão de ouro, controlo) versus xenoenxerto (Osteobiol Mp3®, teste), em termos histológicos, histomorfométricos, radiológicos e clínicos. O estudo consistiu num ensaio clínico randomizado controlado de boca dividida (tipo IV) com uma amostra de 12 pacientes humanos e com um período de seguimento de 6 meses. Os pacientes realizaram uma Tomografia Computorizada (TC) no início do estudo para avaliar o volume de osso inicial e planejar a cirurgia. A primeira etapa cirúrgica consistiu na elevação bilateral simultânea do seio maxilar, pela técnica de osteotomia lateral, tendo sido colocado o material controlo num dos lados e o material teste no outro. A aleatorização para a seleção do material foi realizada através de envelopes selados, que o cirurgião abriu após a elevação dos dois seios maxilares. A colheita óssea usada para preenchimento do seio maxilar no lado autólogo realizou-se no ramo ou corpo da mandíbula ou no mento.

Após seis meses, realizou-se outra TC para reavaliação do volume ósseo e planeamento da colocação dos implantes dentários. Durante a colocação, foi também recolhida uma amostra óssea (broca trefina) para posterior análise histológica e histomorfométrica. Todos os procedimentos seguintes foram realizados de forma cega

e independente, nomeadamente, questionar o paciente relativamente à preferência de tratamento, realizar as medições radiológicas e histomorfométricas e executar as análises estatísticas.

Em termos clínicos, a complicação mais recorrente foi a perfuração da membrana de *Schneider* (20,8%, valor concordante com a literatura), situação posteriormente reparada intra-cirurgicamente. A maioria dos pacientes (11 em 12) reportou que nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente bons, não havendo assim preferência por um dos materiais.

Os resultados histológicos mostram que existiam vários estágios de remodelação nas diferentes biópsias. Com o xenoenxerto, os sinais de remodelação com osteoclastos e osteoblastos eram mais visíveis e cobriam grandes partes de superfícies de partículas do xenoenxerto alternadas com zonas de estagnação, observando-se uma aposição de novo osso lamelar e de partículas de enxerto bem incorporadas no osso tecido recém-formado. Em nenhum dos enxertos foram observados sinais de inflamação ou infeção.

Em relação à análise histomorfométrica, a percentagem média de tecido ósseo/tecido conjuntivo foi semelhante para o enxerto autólogo e xenoenxerto (57,3%/42,7% versus 56,0%/44,0%, $p=0,38$). Na análise à escala do paciente, não houve diferenças significativas no desempenho do material ($p=0,376$). No entanto, foi observado um efeito significativo do paciente ($p<0,029$) e da interação paciente*material ($p<0,001$), indicando assim que o desempenho do material varia de acordo com o paciente.

A comparação das TC (iniciais e seis meses) indicou aumentos estatisticamente significativos no nível ósseo para ambos os materiais (média $\pm$ d.p. de 7,8 $\pm$ 2,4mm para autólogo e 8,7 $\pm$ 2,2mm para xenoenxerto, $p<0,05$), não havendo diferenças significativas entre o desempenho dos materiais ao longo do tempo experimental ($p=0,26$).

Em conclusão, a utilização do xenoenxerto apresenta resultados semelhantes em termos histomorfométricos e de altura óssea ganha comparativamente ao osso autólogo, podendo assim ser considerada uma alternativa. Assim sendo, o xenoenxerto é uma alternativa clínica válida (do ponto de vista clínico, histológico, histomorfométrico e radiológico) à utilização de enxerto de osso autólogo nos procedimentos de osteotomia lateral do seio maxilar.

Palavras-chave: Enxerto ósseo, Elevação do seio maxilar, Elevação do pavimento do seio maxilar, Substituto ósseo, Regeneração óssea, ensaio clínico randomizado de boca dividida

Abstract

Placement of dental implants in the posterior maxilla is a challenge due to the presence of the maxillary sinus, especially when bone availability is limited. One of the ways to overcome this problem is to regenerate the bone in the posterior maxilla with lateral osteotomy surgery of the maxillary sinus, the best documented technique in the literature regarding maxillary sinus elevation. However, in addition to being a complex technique, its use requires a careful screening of patients and a risk-benefit analysis that considers the systemic pathologies and behavioral habits of the patient.

The use of bone grafts in lateral osteotomy of the maxillary sinus aims to allow mechanical stability, maintain the space created, preventing growth and invasion by the soft tissue, and guiding bone neoformation.

Due to its properties, autologous bone is, for many authors, the gold standard. However, it has several disadvantages such as morbidity and the need for a second surgical site, etc. - reasons that justify the search for biomaterials that can circumvent these limitations of the autologous graft.

The main objective of this thesis is to compare the performance in the use of autologous bone graft (gold standard, control) versus xenograft (Osteobiol Mp3®, test) in histological, histomorphometric, radiological, and clinical terms. The study consists in a randomized controlled trial of split mouth (type IV) with a sample of 12 human patients with a follow-up period of 6 months.

Patients underwent a CT scan at baseline to assess the initial bone volume and plan the surgery. The first surgical step consisted of simultaneous bilateral maxillary sinus lift by the lateral osteotomy technique, with the control material placed on one side and the test material on the other. The randomization for selection of the material was performed through sealed envelopes, which the surgeon opened after the two maxillary sinuses were elevated. The bone harvest used to fill the maxillary sinus on the autologous side was performed on the branch or body of the mandible or the chin.

After six months, another CT was performed for bone volume reassessment and dental implant placement planning. During the placement, a bone sample (trephine drill) was also collected for histological and histomorphometric analysis.

All of the following procedures were performed in a blind and independent manner, namely, questioning the patient's preference for treatment, radiological and histomorphometric measurements, and statistical analysis.

In clinical terms, the most frequent complication was the perforation of the Schneider's membrane (20,8%, a value consistent with the literature), a situation later repaired intra-surgically.

The great majority of patients (11 out of 12) reported that neither / both treatments were equally good, so there was no preference regarding the materials.

The histological results show that there were several stages of remodeling in the different biopsies. With the xenograft, remodeling signals with osteoclasts and osteoblasts were more visible and covered large portions of xenograft particle surfaces alternated with zones of stagnation, with an apposition of new lamellar bone and graft particles well incorporated into newly woven bone formed. No signs of inflammation or infection were observed in any of the grafts.

Regarding the histomorphometric analysis, the mean percentage of bone tissue / connective tissue was similar for the autologous graft and xenograft (57,3% / 42,7% versus 56,0% / 44,0%, $p=0,38$). In the analysis at the patient's scale, there were no significant differences in the performance of the material ($p=0,376$). However, a significant effect of the patient ($p<0,029$) and the patient * material interaction ($p<0,001$) was observed, thus indicating that the performance of the material varies according to the patient.

Comparison of CT scans (initial and at six months) indicated statistically significant increases in bone level for both materials (mean $\pm$ SD from $7,8\pm2,4$ mm for autologous and $8,7\pm2,2$ mm for xenograft, $p<0,05$), and there were no significant differences between the performance of the materials over the experimental time ($p=0,26$).

As conclusion, the use of xenograft presents similar results in terms of histomorphometric and bone height gain when compared to autologous bone, which means it can be considered an alternative. Therefore, the xenograft is a valid clinical alternative (from a clinical, histological, histomorphometric and radiological point of view) to the use of autologous bone graft in the lateral osteotomy procedures of the maxillary sinus.

Keywords: Bone grafting, Sinus augmentation, Sinus Floor Augmentation, Bone Substitutes, Bone regeneration, split mouth randomized clinical trial

Agradecimentos

Antes de mais, gostaria de agradecer à pessoa fantástica que partilha a vida comigo e que sempre soube ter uma palavra de incentivo nos momentos difíceis, de forma a conseguir aqui chegar. A ti, Carolina Carli.

Ao apoio incansável com palavras de afeto e, no momento certo, de chamadas de atenção dos meus pais, Fátima Correia e Duarte Correia. De tantas outras formas a minha família e amigos ajudaram-me e apoiaram-me durante todo o meu trajeto compreendendo as minhas ausências.

Ao longo do meu percurso escolar tive a oportunidade de entrar em contacto com diversos professores que me incentivaram, chamaram o melhor de mim e tentaram ajudar-me a ultrapassar as minhas debilidades. Sem querer ser injusto com nenhum, a todos eles muito agradeço.

Este percurso dentro da medicina dentária norteou-me para as minhas áreas de paixão, a periodontologia e a cirurgia oral.

Durante o Mestrado em Cirurgia Oral, todos os professores que faziam parte do corpo docente transmitiram muito para além dos conhecimentos clínicos e científicos, dando-me também a oportunidade de colaborar em diversos trabalhos científicos.

Foi durante o meu Mestrado em Cirurgia que surgiu a ideia da realização deste ensaio clínico randomizado de boca dividida. Com confiança inabalável em qualidades que nem sabia ter, o Professor Doutor Ricardo Faria de Almeida e o Professor António Felino incentivaram-me a continuar com o ensaio clínico que me leva a esta tese de doutorando.

Não posso deixar de dirigir os meus agradecimentos e nomear algumas das pessoas que foram fundamentais para conseguir a realização desta tese.

Ao professor doutor Ricardo Faria de Almeida, o meu orientador para esta tese, o meu mentor e amigo que conseguiu transmitir-me a sua paixão pela periodontologia e pela investigação clínica.

Ao professor doutor António Felino, o coorientador nesta tese que me ajudou com a sua sapiência em todas as fases do ensaio clínico, alertando e ajudando a superar as diversas adversidades que foram ocorrendo.

À prof. doutora Sónia Gouveia, coorientadora nesta tese, com a qual tive oportunidade de estreitar os laços durante a dissertação de mestrado, sem a qual esta tese e

diferentes trabalhos científicos adjacentes não teriam sido possíveis, motivando e ajudando em todas as partes relativas à estatística e interpretação de resultados.

Não poderia deixar de agradecer ao Prof. Doutor Daniel Pozza por toda a ajuda na interpretação da análise histológica e histomorfométrica, dedicando o seu tempo e amizade a ensinar-me como fazer e interpretar os resultados, bem como toda a ajuda e dedicação na publicação e na apresentação dos resultados em diversos eventos científicos.

À Elisa Novais, técnica no laboratório do Departamento de Biologia Experimental do Centro Médico de Pesquisas da FMUP, que sempre ajudou na manipulação do material histológico e na preparação das lâminas com um sorriso e boa disposição.

Ao meu primeiro orientador de tese do mestrado integrado, que se tornou num grande amigo e que me abriu a porta das suas consultas, o Prof. Doutor Abel Salgado, e ao Professor Doutor Carlos Silva pela confiança transmitida ao ter-me dado o meu primeiro emprego como Médico Dentista.

Membros do Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Doutor Afonso Manuel Pinhão Ferreira, Professor Catedrático

Doutora Ana Paula Macedo Coelho Augusto, Professora Auxiliar

Doutor António Cabral de Campos Felino, Professor Catedrático

Doutor António Marcelo de Azevedo Miranda, Professor Auxiliar

Doutor César Fernando Coelho Leal da Silva, Professor Associado com Agregação

Doutor Filipe Poças de Almeida Coimbra, Professor Auxiliar com Agregação

Doutor Germano Neves Pinto da Rocha, Professor Associado

Doutora Inês Alexandra Costa Morais Caldas, Professora Associada com Agregação

Doutora Irene Graça Azevedo Pina Vaz, Professora Associada com Agregação

Doutor João Carlos Antunes Sampaio Fernandes, Professor Catedrático

Doutor Jorge Manuel de Carvalho Dias Lopes, Professor Catedrático

Doutor José António Ferreira Lobo Pereira, Professor Auxiliar

Doutor José António Macedo de Carvalho Capelas, Professor Associado com Agregação

Doutora Maria Benedita Almeida Garrett Sampaio Maia Marques, Professora Auxiliar com Agregação

Doutora Maria Cristina Pinto Coelho Mendonça de Figueiredo Pollmann, Professora Associada com Agregação

Doutora Maria de Lurdes Ferreira Lobo Pereira, Professora Auxiliar

Doutora Maria Helena Guimarães Figueiral da Silva, Professora Catedrática

Doutora Maria Helena Raposo Fernandes, Professora Catedrática

Doutor Mário Jorge Rebolho Fernandes da Silva, Professor Catedrático

Doutor Mário Ramalho de Vasconcelos, Professor Associado com Agregação

Doutor Miguel Fernando da Silva Gonçalves Pinto, Professor Catedrático

Doutor Paulo Rui Galvão Ribeiro de Melo, Professor Associado com Agregação

Doutor Pedro de Sousa Gomes, Professor Associado

Doutor Pedro Manuel Vasconcelos Mesquita, Professor Auxiliar

Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida, Professor Catedrático

Abreviaturas utilizadas

AAPS	<i>Artéria alveolar superior posterior</i>
ABC	<i>Autogenous Bone Cells</i> Células Ósseas Autólogas Em Cultura Expandida
ACBM	<i>Allograft Cellular Bone Matrix</i> Matriz Óssea Celular De Aloenxerto
BBM	<i>Bovine Bone Mineral</i> Osso Bovino Mineralizado
BM	<i>Bone Marrow</i> Medula Óssea
BMAC	<i>Bone Marrow Aspirate Concentrate</i> Medula Óssea Aspirada Concentrada
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i> Proteínas Morfogenéticas Do Osso
CA	<i>Conventional Allograft</i> Aloenxerto Convencional
Ca	Calcio
CBCT	<i>Cone Beam Computer Tomography</i> Tomografia Computorizada De Feixe Cônico
CGF	<i>Concentrated Growth Factors</i> Concentrado De Fatores De Crescimento
CI	<i>Confidence Interval</i> Intervalo de Confiança
d-PTFE	<i>High-Density Polytetrafluoroethylene Membrane</i> Membrana Politetrafluoretileno De Alta Densidade
DBB	<i>Deproteinized Bovine Bone</i> Osso Bovino Desproteínizado
df	Grau de Liberdade
DFDBA	<i>Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft</i> Aloenxerto Ósseo Desmineralizado Congelado Liofilizado
DP	Desvio Padrão
e-PTFE	<i>Expanded-Density Polytetrafluoroethylene Membrane</i> Membrana De Politetrafluoretileno Expandido
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>

	Fator de crescimento da epiderme
EUA	Estados Unidos da América
F	Valor de Estatística de Teste
FCF-α	Fator de Crescimento do Fibroblasto alfa
FCF-β	Fator de Crescimento do Fibroblasto beta
FDBA	<i>Freeze-Dried Bone Allograft</i> Aloenxerto Ósseo Fresco Congelado
FGFs	<i>Fibroblasts Growth Factors</i> Fatores De Crescimento Dos Fibroblastos
GDF-5	<i>Growth/differentiation factor 5</i> Fator de crescimento/diferenciação de tipo 5
HA	<i>Hydroxylapatite</i> Hidroxiapatita
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> Virus de imunodeficiência humana
HPS	Hemorragia Pós-Sondagem
IGF-1	<i>Insuline-like Growth Factor -1</i> Fator de crescimento semelhante à Insulina – tipo 1
IHO	Instruções de Higiene Oral
IQR	Intervalo Interquartil
M	Masculino
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cells</i> Células Estaminais Mesenquimais
NC1	<i>Antigenic Component 1</i> Componente antigénico tipo 1
OR	<i>Odds Ratio</i> Razão de possibilidade
PASS	<i>Primary wound closure; Angiogenesis; Space; Stability of the clot</i> Encerramento primário da ferida; Angiogénese; Manutenção do espaço; Estabilidade do coágulo
PDGFs	<i>Platelet Derived Growth Factors</i> Fatores De Crescimento Derivados Das Plaquetas/
PLGA	Poly(lactic-co-glycolic acid)

	Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
PO₄₃₋	Fosfato
PRF	Plasma rich in growth factors Plasma rico em fatores de crescimento
PRP	Plasma Rico em Plasma
PS	Profundidade de Sondagem
PTFE	<i>Polytetrafluoroethylene</i> Politetrafluoretileno
ROG	Regeneração Óssea Guiada
RTG	Regeneração Tecidual Guiada
SE	<i>Standard error</i> Erro standard
Sig	Valor do p
Std	<i>Standard Deviation</i> Desvio Padrão
TC	Tomografia Computorizada
TCP	<i>Tricalcium Phosphate</i> Fosfato Tricálcio
TGF-α	<i>Transforming Growth Factors Alfa</i> Fatores De Crescimento Transformantes Alfa
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> Fator De Crescimento Endotelial Vascular
WMD	<i>Weigthed mean differences</i> Diferenças médias ponderadas
β-TCP	<i>Beta- Tricalcium Phosphate</i> Beta-Tricálcio-Fosfato

Índice de Anexos

Anexo 1 - Explicação do estudo ao paciente	257
Anexo 2 – Declaração de consentimento informado	263
Anexo 3 – Fichas de recolha de dados.....	267
Anexo 4 – Formulário cirúrgico da cirurgia de elevação do seio maxilar	271
Anexo 5 – Formulário cirúrgico da colocação dos implantes dentários	275
Anexo 6 – Formulário de Follow-up	279
Anexo 7 – Formulário de registo de complicações	283
Anexo 8 – Formulário de desistências	287
Anexo 9 – Parecer da comissão de ética da FMDUP	291
Anexo 10 – Protocolo entre Departamento de Biologia Experimental do Centro Médico de Pesquisas da FMUP e o Serviço de Cirurgia Oral da FMDUP	295
Anexo 11 – Protocolo entre o IEETA I&D da UA e o Serviço de Cirurgia Oral da FMDUP	301
Anexo 12 – Parecer de aprovação do projeto de tese e nomeação dos orientadores	307

Índice das figuras

Figura 1 - Vista anterior do crânio - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).....	1-5
Figura 2 - Vista lateral do crânio- imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).....	1-6
Figura 3 - Artérias e veias da cabeça - imagem de Gray's anatomy(2).....	1-7
Figura 4 - Nervo trigêmeo e as suas três divisões - imagem de Gray's anatomy(2)	1-9
Figura 5 - Vista anterior do crânio desarticulado, mostrando a conexão da maxila com os ossos frontal, zigomático - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).....	1-11
Figura 6 - Vista anterior das duas maxilas, formando a abertura piriforme - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)	1-12
Figura 7 - Vista inferior do palato ósseo e dentes maxilares - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)	1-14
Figura 8 - Vista lateral da secção paramediana do crânio. Seios frontal e maxilares abertos - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).....	1-15
Figura 9 - Diagrama esquemático de uma anastomose da artéria alveolar superior posterior e da artéria infraorbitária na parede lateral do seio maxilar.....	1-18
Figura 10 - Visão transversal do corte do CBCT de um seio que mostra AAPS abaixo da membrana de Schneider (intrasinusal), dentro do osso (intraósseo) e na cortical externa da parede lateral do seio (superficial) - imagem retirada do artigo Danesh-Sani, S.A., et al 2017 (10)	1-19
Figura 11 - Potencial de diferenciação das células estaminais mesenquimatosas nos diferentes tipos de células especializadas - imagem da base de dados de "ITI speaker"	1-23
Figura 12 - Processo de diferenciação celular de uma célula mesenquimatosa indiferenciada até um osteócito - imagem da base de dados de "ITI speaker"	1-27
Figura 13 - Esquema da classificação da qualidade óssea de Lekholm and Zarb 1985 (24).....	1-30
Figura 14 - Classificação sobre a forma de reabsorção da maxila e mandíbula Lekholm and Zarb 1985 (24).....	1-30
Figura 15 - Esquema da regeneração tecidual guiada sugerido por Melcher AH 1976(31).....	1-33
Figura 16 - Representação esquemática das principais etapas deste trabalho ..	3-104
Figura 17 – Fotografia: inicial na crista alveolar maxilar (visão oclusal).....	3-109

Figura 18 - Fotografia: Incisão na crista alveolar maxilar realizada com uma lâmina nº15 (visão oclusal)	3-109
Figura 19 – Fotografia: Descolamento em espessura total (visão vestibular)	3-110
Figura 20 - Fotografia: Desenho da osteotomia lateral realizada com o piezoelétrico (NSK VarioSurg®) (visão vestibular).....	3-110
Figura 21 - Fotografia: Membrana de Schneider elevada com curetas de elevação de seio (visão vestibular).....	3-111
Figura 22 - Fotografia: Xenoenxerto de origem porcina Osteobiol MP3®	3-111
Figura 23 - Fotografia: Osso autólogo particulado num moinho de osso	3-112
Figura 24 - Fotografia: Preenchimento do seio maxilar com xenoenxerto Osteobiol MP3® (visão vestibular)	3-112
Figura 25 - Fotografia: Membrana reabsorvível Osteobiol Evolution® adaptada sobre a janela lateral isolando o enxerto ósseo do tecido conjuntivo (visão oclusal)....	3-113
Figura 26 - Fotografia: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal).....	3-113
Figura 27 - Fotografia: Inicial do ramo da mandíbula (visão oclusal)	3-114
Figura 28 - Fotografia: Incisão realizada com uma lâmina nº15 (visão oclusal)..	3-114
Figura 29 - Fotografia: Incisão do ramo da mandíbula realizada com uma lâmina nº15 (visão vestibular)	3-115
Figura 30 - Fotografia: Descolamento em espessura total da região a intervir (visão vestibular)	3-115
Figura 31 - Fotografia: Desenho do bloco ósseo da zona do ramo da mandíbula (visão vestibular).....	3-116
Figura 32 - Fotografia: Zona do ramo da mandíbula onde foi colhido o bloco ósseo (visão vestibular)	3-116
Figura 33 - Fotografias: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal e vestibular).....	3-117
Figura 34 - Fotografia: Blocos de osso autólogo colhido.....	3-117
Figura 35 - Fotografia: Inicial da região do mento (visão vestibular)	3-118
Figura 36 - Fotografia: Inicial da região do mento (visão oclusal)	3-118
Figura 37 - Fotografia: Incisão da região do mento realizada com uma lâmina nº15 (visão vestibular)	3-119
Figura 38 - Fotografia: Descolamento em espessura total da região a intervir (visão vestibular)	3-119

Figura 39 - Fotografia: Desenho do bloco ósseo da zona do mento (vestibular)	3-120
Figura 40 - Fotografia: zona do mento para colheita do osso autólogo (visão vestibular)	3-120
Figura 41 - Fotografia: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal)	3-121
Figura 42 - Exemplo da área óssea de uma lâmina de osso autólogo com o programa informático ImageJ®	3-132
Figura 43 - Exemplo da área óssea de uma lâmina de xenoenxerto com o programa informático ImageJ®	3-132
Figura 44 - Medição efetuada no TAC inicial utilizando o software Blue Sky Plan®	3-134
Figura 45 - Medição efetuada no TAC final utilizando o software Blue Sky Plan®	3-134
Figura 46 - Idade dos pacientes à data de inclusão no estudo	4-148
Figura 47 - Percentagem de pacientes por género	4-149
Figura 48 - Percentagem de pacientes por categorias de comportamento tabágico, com fumador leve (≤ 10 cigarros/dia) e fumador pesado (≥ 11 cigarros/dia)	4-149
Figura 49 - Número de pacientes por número de patologias	4-150
Figura 50 - Número de pacientes por número de diferentes medicamentos tomados	4-151
Figura 51 - Percentagem de pacientes por local de colheita do osso autólogo	4-152
Figura 52 - Ocorrência de perfurações da membrana	4-154
Figura 53 - Preferência de tratamento reportada pelo paciente	4-156
Figura 54 - Exemplo de uma lâmina do lado do seio regenerado com autoenxerto – coloração H&E – 50x	4-158
Figura 55 - Exemplo de uma lâmina do lado do seio regenerado com xenoenxerto – coloração H&E – 50x	4-159
Figura 56 - Lâmina de enxerto de osso autólogo – coloração H&E – 400x	4-160
Figura 57 - Xenoenxerto – coloração H&E – 200x	4-161
Figura 58 - Lâmina de xenoenxerto – coloração H&E – 400x	4-162
Figura 59 - Lâmina de osso autólogo – coloração H&E – 200x	4-163
Figura 60 - Diagrama Quantil-Quantil para a proporção de osso no grupo osso autólogo	4-167
Figura 61 - Diagrama Quantil-Quantil para a proporção de osso no grupo do xenoenxerto	4-167

Figura 62 - Percentagem média de osso e de tecido conjuntivo em função de cada um dos enxertos.....	4-169
Figura 63 - Resultados histomorfométricos em função do enxerto e do paciente.....	4-171
Figura 64 - Diferença entre a altura óssea inicial e aos 6 meses avaliadas nas TC iniciais e finais	4-175
Figura 65 - Médias marginais estimadas após análise das TC para cada um dos grupos (tempo e material).	4-179

Índice das tabelas

Tabela 1 - Tipos de enxertos ósseos	1-41
Tabela 2 - Propriedades dos enxertos ósseos	1-43
Tabela 3 - Colheita de osso autólogo - Mento Vs. Mandíbula Posterior.....	1-45
Tabela 4 - Morbilidade neuro-sensitivos do ramo ascendente da mandíbula enquanto área dadora – adaptada de Carlsen A et al 2013 (97)	1-45
Tabela 5 Classificação dos materiais conforme a fonte. Principais prós e contras de cada grupo	1-58
Tabela 6 - Cronograma das consultas programadas	3-126
Tabela 7 - Características das variáveis estatísticas consideradas nesta tese ...	3-137
Tabela 8 - Características de cada paciente à data de inclusão no ensaio clínico....	4-153
Tabela 9 - Ocorrência de perfurações da membrana de Schneider em função do enxerto e do paciente	4-155
Tabela 10 - Preferência de tratamento reportada pelo paciente	4-157
Tabela 11 - Média e desvio padrão da percentagem de osso e de tecido conjuntivo por enxerto e paciente (10 lâminas) - resultados histomorfométricos	4-165
Tabela 12 - Teste de Normalidade - resultados histomorfométricos	4-166
Tabela 13 - Teste de amostras emparelhadas - resultados histomorfométricos .	4-168
Tabela 14 - Testes de efeitos entre sujeitos - resultados histomorfométricos.....	4-172
Tabela 15 - Média e desvio padrão da percentagem de altura óssea por enxerto e paciente - resultados radiológicos das TC iniciais e aos 6 meses.....	4-174
Tabela 16 - Medidas descritivas dos resultados radiológicos por enxerto e tempo...	4-176
Tabela 17 - Correlações das amostras emparelhadas e teste t para a comparação da altura média dos tempos por intermédio das amostras emparelhadas-resultados radiológicos	4-177
Tabela 18 - Teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov para testar a hipótese nula de normalidade dos dados - resultados radiológicos	4-178
Tabela 19 - Resultados da análise two-way ANOVA assumindo esfericidade nos dados.	4-179
Tabela 20 - Resultados dos efeitos simples tempo e material na altura.	4-180

Tabela 21 Estudos que utilizaram xenoenxerto porcino - tabela retirada da meta-análise de Corbella S. et al de 2017 (260)	4-206
Tabela 22 Estudos que utilizaram osso autólogo - tabela retirada da meta-análise de Corbella S. et al de 2017 (260).....	4-207
Tabela 23 Comparação dos resultados consoante o material usado e o tempo de observação - tabela retirada da revisão sistemática de Danesh-Sani S. A. et al de 2017 (264).....	4-211
Tabela 24 Influência a nível histomorfométrico da utilização de medicina regenerativa na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática de Correia F. et al de 2017(269)	4-215
Tabela 25 Influência a nível radiológico da utilização de medicina regenerativa na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática de Correia F. et al de 2017(269)	4-224
Tabela 26 Influência da utilização de rhBMP-2 como na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática e meta-análise de Kelly M.Pet al de 2016 (279).....	4-226

Índice

1	Introdução	1-3
1.1	Anatomia do crânio	1-4
1.1.1	Anatomia da óssea da maxila	1-9
1.1.1.1	Anatomia do seio maxilar	1-14
1.2	Fisiologia e Embriologia óssea do crânio	1-21
1.3	Histologia óssea	1-24
1.4	Padrões da reabsorção óssea da maxila e a sua densidade óssea	1-29
1.5	Princípios da regeneração tecidual guiada	1-31
1.6	Princípios da regeneração óssea	1-35
1.7	Tipos de enxerto ósseo e as suas diferenças	1-39
1.7.1	Autoenxertos ósseos	1-43
1.7.2	Aloenxertos	1-47
1.7.3	Xenoenxertos	1-48
1.7.4	Enxerto ósseo aloplástico	1-50
1.7.5	Diferenças entre xenoenxertos e enxertos aloplásticos	1-52
1.7.6	Potenciadores biológicos	1-52
1.8	Tipos de membranas e as suas diferenças	1-58
1.8.1	Membranas não reabsorvíveis	1-61
1.8.2	Membranas reabsorvíveis	1-63
1.9	Técnicas de sinus lift	1-69
1.9.1	Técnica de Osteótomos	1-70
1.9.2	Técnica do Balão	1-79
1.9.3	Técnica de Osteotomia Lateral	1-82
1.9.3.1	Fatores que influenciam o sucesso	1-88
1.9.3.2	Taxas de sucesso dos implantes	1-92
2	Objetivos da tese	2-97

3	Materiais e Métodos.....	3-99
3.1	Objetivos e desenho do estudo.....	3-100
3.2	Critérios de inclusão e exclusão	3-101
3.2.1	Critérios de inclusão	3-101
3.2.2	Critérios de exclusão	3-102
3.2.3	Consulta de seleção	3-103
3.3	Descrição geral das diferentes etapas.....	3-103
3.4	Métodos e procedimentos cirúrgicos.....	3-105
3.4.1	Elevação bilateral do seio maxilar por osteotomia lateral e colheita do osso autólogo intraoral.....	3-106
3.4.1.1	Terapia profilática.....	3-106
3.4.1.2	Procedimento cirúrgico e de colheita	3-106
3.4.1.3	Imagens ilustrativas da elevação do seio maxilar por osteotomia lateral	3-109
3.4.1.4	Imagens ilustrativas da colheita de osso autólogo da região do ramo da mandíbula.....	3-114
3.4.1.5	Imagens ilustrativas da colheita de osso autólogo da região do mento	3-118
3.4.1.6	Instruções após a cirurgia de elevação do seio maxilar e de colheita do osso autólogo intraoral	3-121
3.4.1.7	Riscos e desconforto para o paciente	3-122
3.4.2	Colocação dos implantes dentários e colheita da amostra histológica	3-122
3.4.2.1	Procedimentos pré-cirúrgicos.....	3-122
3.4.2.2	Procedimento de colocação dos implantes dentários e recolha da amostra histológica.....	3-123
3.4.2.3	Instruções após colocação dos implantes dentários	3-124
3.5	Procedimentos administrativos	3-124

3.5.1	Formulários de investigação clínica do paciente.....	3-124
3.5.2	Descrição das tarefas realizadas	3-125
3.5.2.1	Consultas de controlo.....	3-125
3.5.3	Materiais	3-126
3.5.4	Desistências.....	3-127
3.5.5	Características éticas.....	3-127
3.6	Processo de análise histológica dos tecidos.....	3-127
3.6.1	Conservação das amostras recolhidas	3-128
3.6.2	Inclusão	3-128
3.6.3	Desidratação e inclusão.....	3-128
3.6.4	Cortes	3-129
3.6.5	Coloração das lâminas	3-130
3.6.6	Montagem das lâminas.....	3-130
3.6.7	Observação histológica e histomorfométrica das lâminas	3-131
3.7	Análise das tomografias computadorizadas.....	3-133
3.8	Análise estatística	3-135
3.8.1	Resultados esperados e a sua relevância clínica	3-136
3.8.2	Descrição e codificação das variáveis estatísticas	3-137
3.8.3	Testes estatísticos ANOVA para comparação de grupos	3-140
3.8.4	Pressupostos de validade dos testes paramétricos	3-142
4	Resultados	4-147
4.1	Análise descritiva da amostra estatística	4-148
4.2	Parâmetros clínicos.....	4-154
4.2.1	Complicações biológicas	4-154
4.2.2	Preferências do paciente em relação ao tratamento.....	4-155
4.3	Análise Histológica e Histomorfométrica.....	4-157
4.3.1	Análise descritiva dos cortes histológicos.....	4-158

4.3.2	Análise estatística dos cortes histomorfométricos	4-163
4.3.2.1	Percentagem de osso em função do enxerto	4-166
4.3.2.2	Percentagem de osso em função do enxerto e do paciente	4-169
4.4	Análise Radiológica.....	4-172
4.4.1	Análise descritiva das tomografias computadorizadas	4-172
4.4.2	Comparação em função do enxerto.....	4-174
4.4.3	Comparação dos resultados radiológicos entre enxertos e o tempo.	4-176
5	Discussão de resultados	5-181
5.1	Considerações gerais	5-182
5.2	Validação dos pressupostos	5-182
5.3	Parâmetros clínicos.....	5-192
5.3.1	Complicações biológicas	5-193
5.3.2	Preferências do paciente em relação ao tratamento.....	5-198
5.4	Análise histológica e histomorfométrica	5-199
5.5	Análise radiológica	5-221
6	Conclusões	6-229
	Bibliografia.....	6-233
	Anexos	6-255

1 Introdução

Neste primeiro capítulo será abordada a anatomia da cabeça, uma vez que é base médica para quem se dedique à execução de tratamentos dentários.

O subcapítulo foi subdividido em secções onde o foco é cada vez mais restrito, iniciando-se na anatomia óssea, nervosa e das principais estruturas vasculares do crânio (1.1). A seguinte subsecção (1.1.1) aumenta o foco, explorando a anatomia óssea da maxila, sendo esta a região onde se encontra o seio maxilar, o qual, como elemento central desta tese, tem uma subsecção específica (1.1.1.1).

O subcapítulo 1.2 aborda a fisiologia e embriologia óssea do crânio, no plano da diferenciação celular e da formação anatómica do crânio. Segue-se o subcapítulo 1.3, o qual apresenta do ponto de vista histológico a formação e constituição do osso a nível celular.

Uma vez explicado o processo de formação e constituição do osso, a temática da reabsorção e densidade óssea é abordada no subcapítulo 1.4, enquanto os subcapítulos seguintes descrevem a origem (1.5), os princípios das técnicas (1.6) e matérias (1.7 e 1.8) utilizados na regeneração óssea.

O último subcapítulo (1.9) inicia-se descrevendo de forma geral como ultrapassar situações de deficit de altura óssea na maxila posterior que podem condicionar a colocação de implantes dentários. Nas seguintes secções (1.9.1, 1.9.2, 1.9.3) e subsecções (1.9.3.1, 1.9.3.2) são descritas as diversas técnicas de elevação do seio maxilar, vantagens, limitações, descrição da técnica, complicações e taxas de sucesso.

1.1 Anatomia do crânio

Os ossos que constituem o crânio de um ser humano formam coletivamente uma estrutura compacta que protege um dos órgãos mais importantes - o cérebro. É nesta região onde se localizam 4 dos 5 órgãos dos sentidos (visão, audição, olfato e gosto) e onde se encontra a ramificação do sistema respiratório e degustativo.

Os ossos que compõem o neurocrânio, como são mostrados na Figura 1 e na Figura 2, são os dois parientais e os dois temporais, o occipital, o frontal, o esfenóide e o etmoide.

O esqueleto da face é constituído pela mandíbula, pelas duas conchas nasais, pelos ossos lacrimais, os ossos nasais, os palatinos, os ossos maxilares, os zigomáticos e o vômer.

A maioria dos ossos que constituem o crânio estão unidos por articulações fibrosas imóveis, sendo a mandíbula o único osso que se encontra unido pelas articulações temporomandibulares.

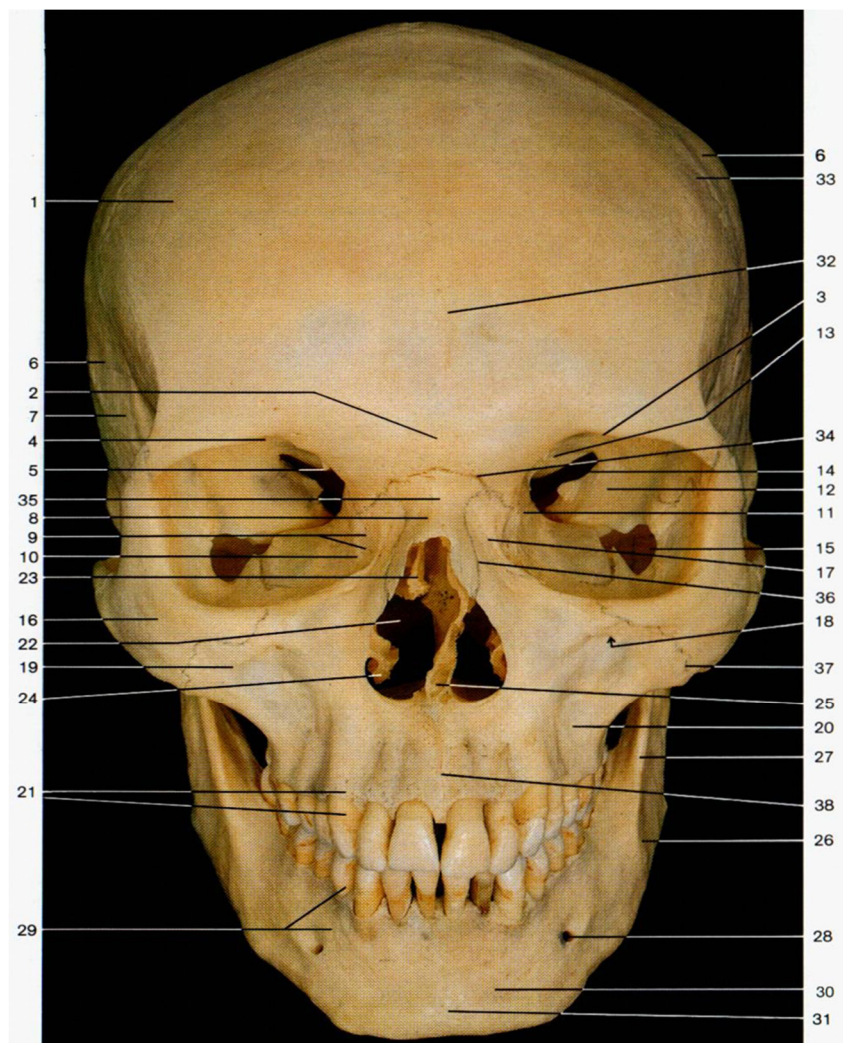


Figura 1 - Vista anterior do crânio - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)

Legenda:

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Osso frontal | 15. Fissura orbital inferior | 28. Forame mental |
| 2. Glabella | 16. Osso zigomático | 29. Parte alveolar com dentes |
| 3. Margem supraorbital | 17. Processo frontal | 30. Base da mandíbula |
| 4. Incisura supraorbital | 18. Forame infra-orbital | 31. Protuberância mental |
| 5. Espinha troclear | 19. Processo zigomático | 32. Sutura frontal |
| 6. Osso parietal | 20. Corpo da maxila | 33. Sutura coronal |
| 7. Osso temporal | 21. Processo alveolar com dentes | 34. Sutura frontonasal |
| 8. Osso nasal | 22. Abertura piriforme | 35. Sutura internasal |
| 9. Osso lacrimal | 23. Concha nasal média | 36. Sutura nasomaxilar |
| 10. Crista lacrimal posterior | 24. Concha nasal inferior | 37. Sutura zigomaticomaxilar |
| 11. Osso etmóide | 25. Septo nasal osseo, vômer | 38. Sutura intermaxilar |
| 12. Asa maior do osso esfenóide | 26. Corpo da mandíbula | |
| 13. Asa menor do osso esfenóide | 27. Ramo da mandíbula | |
| 14. Fissura orbital superior | | |

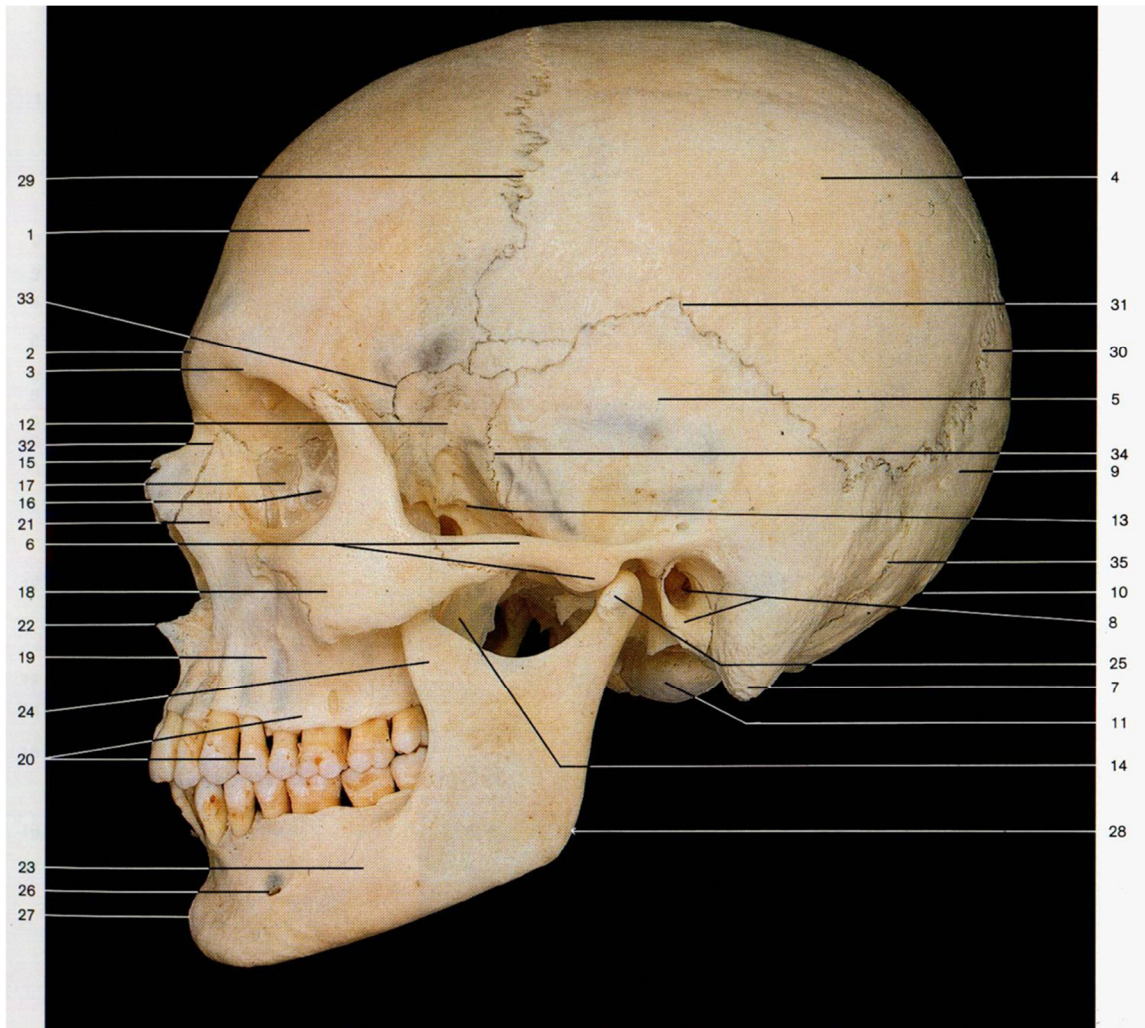


Figura 2 - Vista lateral do crânio- imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)

Legenda:

- | | | |
|---|--|-------------------------------|
| 1. Osso frontal | 12. Osso esferoide (asa maior) | 24. Processo coronóide |
| 2. Glabela | 13. Crista infratemporal do esferoide | 25. Processo condilar |
| 3. Margem supraorbital | 14. Processo pterigoide (lâmina lateral) | 26. Forame mentual |
| 4. Osso parietal | 15. Osso nasal | 27. Protuberância mentual |
| 5. Osso temporal (parte escamosa) | 16. Osso etmoide (lâmina orbital) | 28. Ângulo da mandíbula |
| 6. Processo zigomático (tubérculo articular) | 17. Osso lacrimal | 29. Sutura coronal |
| 7. Processo mastóide | 18. Osso zigomático | 30. Sutura lambdóideia |
| 8. Parte timpânica (placa timpânica) e meato acústico externo | 19. Maxila (corpo) | 31. Sutura escamosa |
| 9. Osso occipital (escama occipital) | 20. Processo alveolar e dentes | 32. Sutura nasomaxilar |
| 10. Protuberância occipital externa | 21. Processo frontal | 33. Sutura esfenofrontal |
| 11. Côndilo occipital | 22. Espinha nasal anterior | 34. Sutura esferoescamosa |
| | 23. Mandíbula (corpo) | 35. Sutura occipitomastóidica |

No crânio é possível encontrar 85 forames, canais e fissuras por onde passam os nervos e os seus ramos, bem como os vasos sanguíneos (artérias e veias) nos seus diferentes calibres (Figura 3). Os três principais forames são o forame magno, o forame jugular e o canal carotídeo.

Os vasos de maior calibre, que irrigam o crânio, apresentam-se bilateralmente e em duplicado, sendo as artérias carótidas (externa e interna) as de maior calibre. Estes vasos sanguíneos, por sua vez, dividem-se em diversas artérias que, à medida que vão ramificando, vão-se tornando de menor calibre e, subsequentemente, em arteríolas.

O sangue é recolhido pelas vénulas e veias de menor calibre, que se vão juntando nas diversas ramificações da cabeça e do pescoço, até às veias jugulares externas e internas. Estas veias, tal como as artérias carótidas, são as maiores desta região e são localizadas um par do lado direito e outro do lado esquerdo do crânio (bilateralmente).

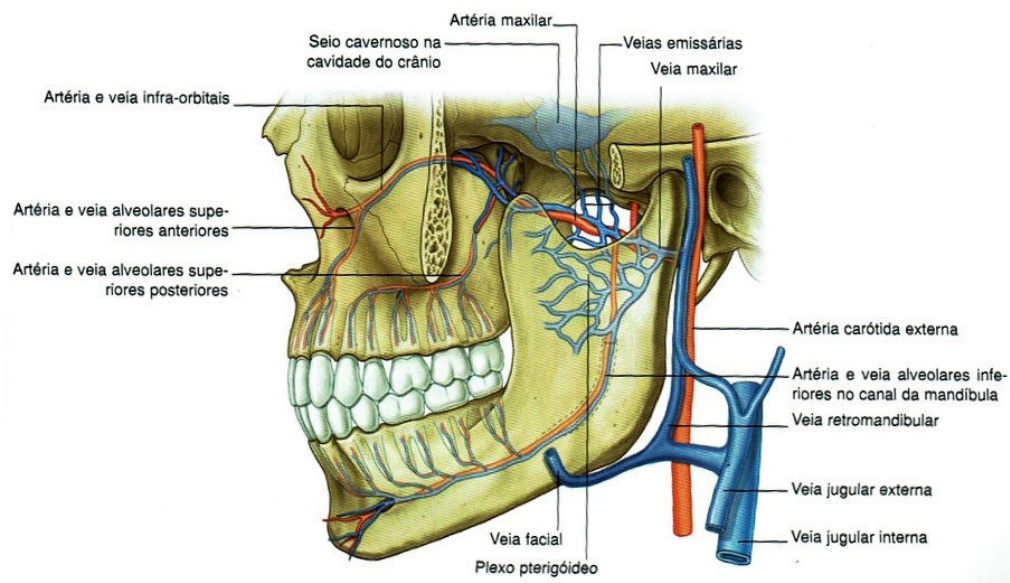


Figura 3 - Artérias e veias da cabeça - imagem de Gray's anatomy(2)

Os nervos cranianos dividem-se em dozes pares:

- I - nervo olfatório
- II – nervo ótico
- III – nervo oculomotor
- IV – nervo troclear
- V – nervo trigémeo
- VI – nervo abducente
- VII – nervo facial
- VIII – nervo vestibulococlear
- IX – nervo glossofaríngeo
- X – nervo vago
- XI – nervo acessório
- XII – nervo hipoglosso

Na medicina dentária, o V e o VII par craniano são os de maior relevância.

O nervo trigémeo (V) divide-se em três ramos nervosos: o oftálmico, o maxilar e o mandibular (Figura 4). A perda de sensibilidade deste nervo conduz a uma perda de sensibilidade tátil e dolorosa das regiões inervadas, bem como a uma perda da função motora dos músculos mastigatórios do lado da lesão.

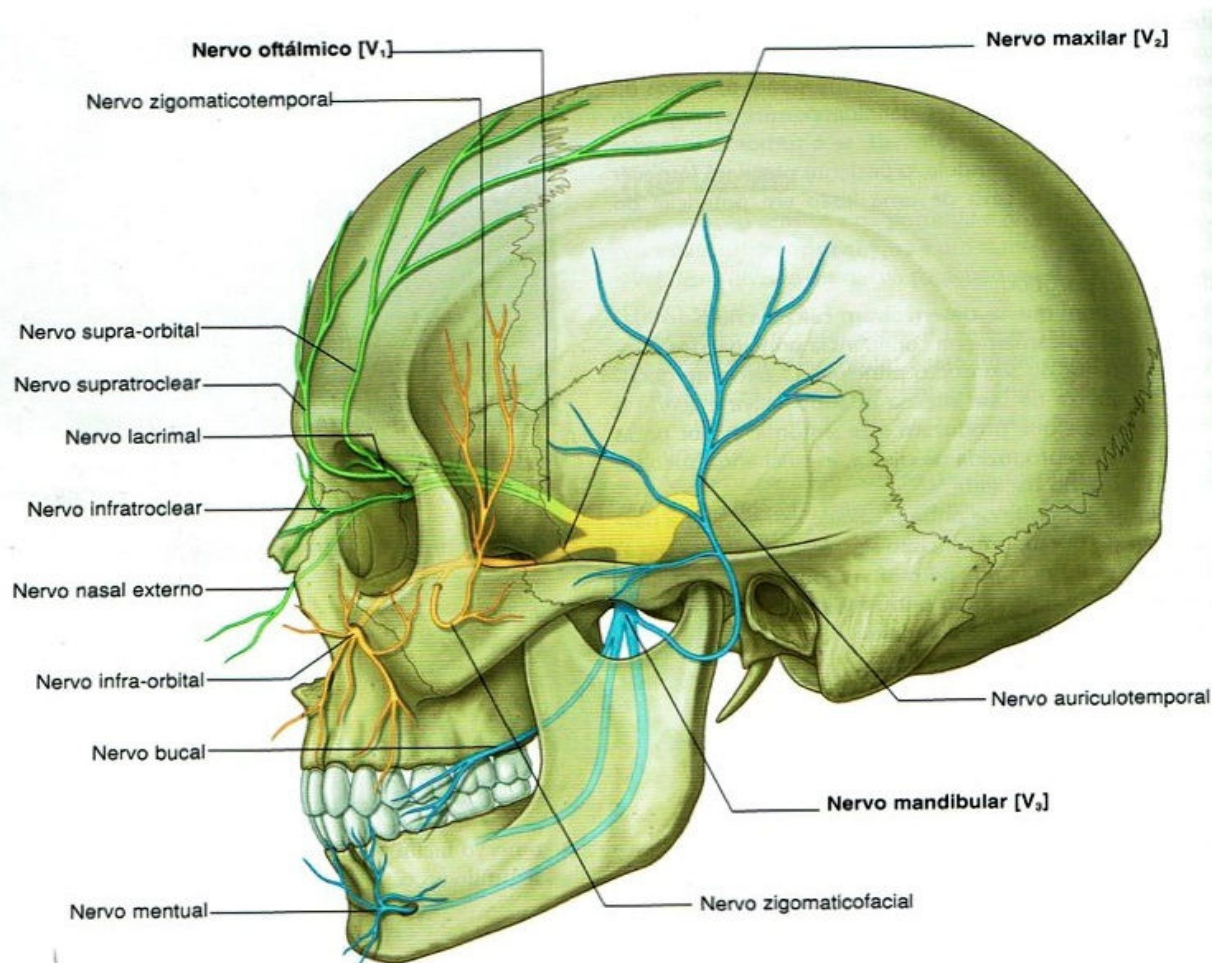


Figura 4 - Nervo trigêmeo e as suas três divisões - imagem de Gray's anatomy(2)

No caso do nervo facial (VII par craniano), uma lesão do mesmo conduz a uma paralisia dos músculos faciais e contra laterais abaixo do olho, à paralisia dos músculos da face e à perda de sensibilidade gustatória nos dois terços anteriores da língua e, concomitantemente, à xerostomia.

1.1.1 Anatomia da óssea da maxila

A maxila é constituída por dois ossos maxilares, que se unem na sutura intramaxilar. É um osso pneumático responsável pelo crescimento das maxilas e pelo alongamento da face dos 6 aos 12 anos.

Cada maxila (Figura 5) é formada por um corpo que contém um seio maxilar, uma apófise zigomática, que se estende lateralmente e que se articula com o osso

zigomático na sutura zigomáticomaxilar, uma apófise frontal que se projeta em direção superior e que se articula com o osso frontal na sutura frontomaxilar e com o osso nasal na sutura nasomaxilar.

A maxila apresenta também uma apófise alveolar, que contém os dentes maxilares, e uma apófise palatina, que se estende horizontalmente para se encontrar com a apófise palatina do lado oposto na sutura palatina formando, assim, grande parte do palato duro (Figura 6).

A maxila tem também a função de contribuir para as margens inferiores e médias das órbitas e, imediatamente abaixo, é possível encontrar o foramen infra-orbitário relevante para as técnicas de anestesia em medicina dentária.

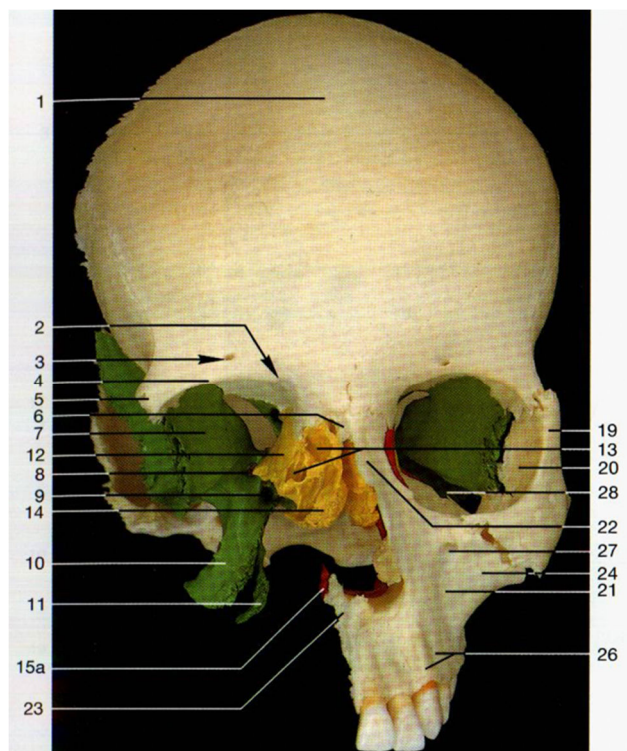


Figura 5 - Vista anterior do crânio desarticulado, mostrando a conexão da maxila com os ossos frontal, zigomático - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).

Legenda:

- | | |
|--|--|
| 1.Escama frontal | 15. ^a . Crista nasal |
| 2.Forame frontal ou incisura | 19.Processo frontal |
| 3.Forame supra-orbital | 20.Face orbital |
| 4.Margem supra-orbital | 21.Fossa canina |
| 5.Processo zigomático | 22.Processo frontal |
| 6.Espinha frontal | 23.Processo palatino |
| 7.Asa maior (face orbital) | 24.Processo zigomático |
| 8.Forame redondo | 26. Eminências alveolares (<i>juga alveolária</i>) |
| 9.Canál pterigóideo (vidiano) | 27.Forame infraorbital |
| 10.Lâmina lateral do processo pterigóide | 28.Sulco infra-orbital |
| 11.Lâmina medial do processo pterigóide | |
| 12.Lâmina orbital | |
| 13.Células etmoidais | |
| 14.Concha nasal média | |

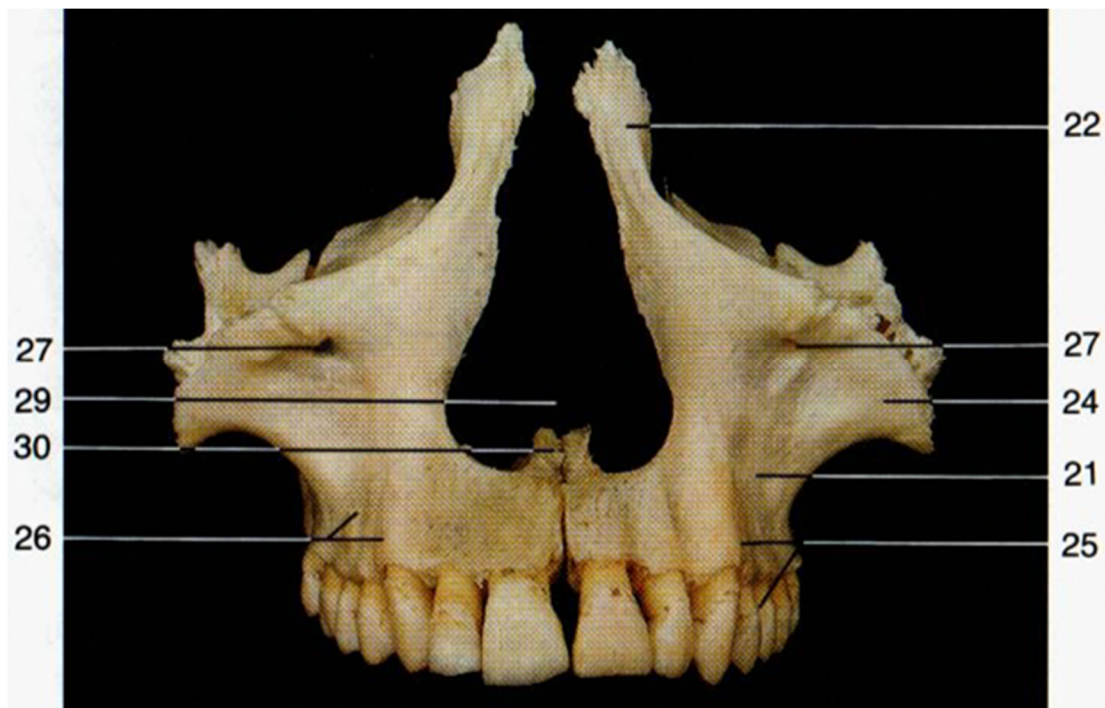


Figura 6 - Vista anterior das duas maxilas, formando a abertura piriforme - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)

Legenda:

- | | |
|--------------------------------|--|
| 21. Fossa canina | 26. Eminências alveolares (<i>juga alveolaria</i>) |
| 22. Processo frontal | 27. Forame infra-orbital |
| 24. Processo zigomático | 29. Abertura periforme |
| 25. Processo alveolar e dentes | 30. Espinha nasal anterior |

Os dois ossos maxilares em conjunto, inferior e lateral, formam a abertura piriforme (superiormente limitada pelos ossos nasais), região esta de extrema importância por ser a grande abertura da região nasal.

Na vista inferior da maxila (Figura 7) observarmos que as duas apófises palatinas de cada maxila se encontram unidas na região mediana pela sutura palatina e, posteriormente, as lâminas horizontais de cada osso palatino pela sutura palatina transversa.

Nesta vista (Figura 7) é possível também observar como o arco alveolar, que apresenta uma forma em U, limita o palato duro em três lados.

Ressalvamos, ainda, quatro elementos adicionais:

- A fossa incisiva na região média anterior, imediatamente posterior aos incisivos centrais maxilares, onde se encontram os forâmens incisivos e onde emerge o nervo nasopalatino;
- Os forâmens palatinos maiores, perto da margem póstero lateral do palato duro, estrutura bilateral onde se encontram os canais palatinos maiores, local de emergência da artéria palatina maior;
- Em posição imediatamente posterior aos forâmes palatinos maiores encontram-se os forâmes palatinos menores na apófise piramidal de cada osso palatino, que levam aos canais palatinos menores;
- A espinha nasal anterior que é uma projeção pontiaguda na linha média na margem livre do palato duro.

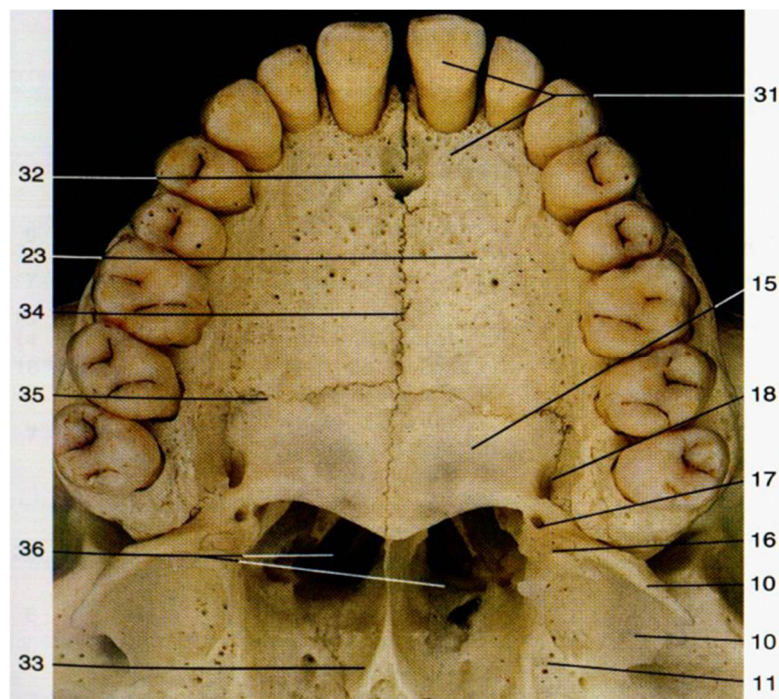


Figura 7 - Vista inferior do palato ósseo e dentes maxilares - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1)

Legenda:

- | | |
|--|--|
| 10. Lâmina lateral da apófise pterigoide | 31. Dente incisivo central e osso incisivo (prémaxila) |
| 11. Lâmina medial da apófise pterigoide | 32. Fossa incisiva |
| 15. Lâmina horizontal | 33. Asa vômer |
| 16. Processo piramidal | 34. Sutura intermaxilar |
| 17. Forame palatino menor | 35. Sutura palatomaxilar |
| 18. Forame palatino maior | 36. Coanos |
| 23. Processo palatino | |

1.1.1.1 Anatomia do seio maxilar

Os seios maxilares, estrutura bilateral, são os maiores seios paranasais e preenchem por completo os corpos maxilares (2). Apresentam dois períodos de grande crescimento, nomeadamente entre o nascimento e os três anos e entre os sete e os dezoito anos (3). Cada um apresenta uma forma piramidal, onde a parede anterior corresponde à superfície facial da maxila, a sua parede óssea posterior separa-se da fossa pterigomaxilar medial e da fossa intertemporal lateral (2, 3). O chão do seio maxilar é geralmente convexo apresentando o seu ponto mais baixo entre a região do primeiro ou segundo molar maxilar (3).

Na Figura 8, que representa uma secção paramediana do crânio, observamos graficamente o descrito anteriormente.

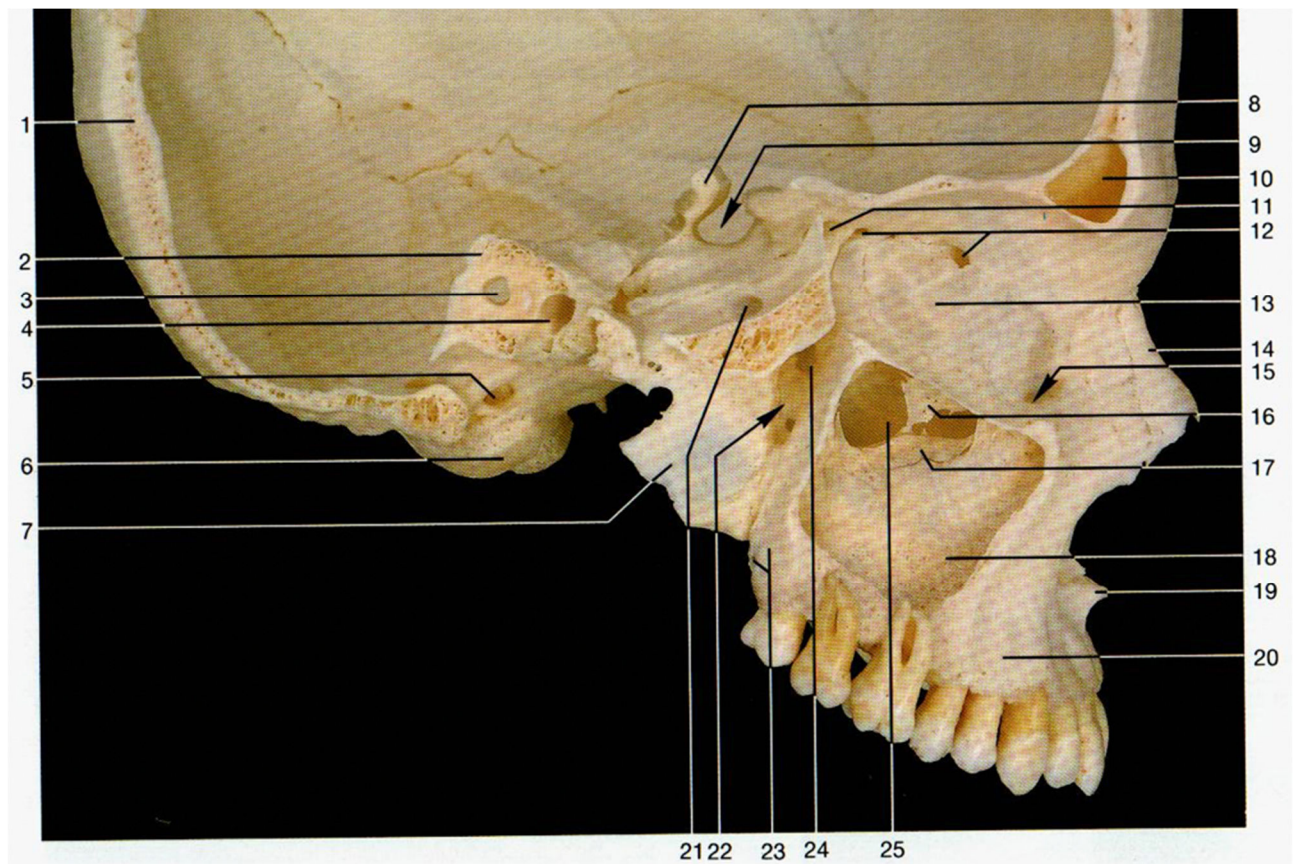


Figura 8 - Vista lateral da secção paramediana do crânio. Seios frontal e maxilares abertos - imagem de Rohen, J.W et al 2006(1).

Legenda:

- | | |
|--|---|
| 1. Osso occipital | 16. Apófise uncinada |
| 2. Temporal (parte petrosal) | 17. Concha nasal inferior (apófise maxilar) |
| 3. Meato acústico interno | 18. Seio maxilar |
| 4. Canal carótico | 19. Espinha nasal anterior |
| 5. Canal do nervo hipoglosso | 20. Apófise alveolar da maxila |
| 6. Cêndilo occipital | 21. Forame redondo |
| 7. Lâmina lateral da apófise pterigoide | 22. Fossa pterigopalatina |
| 8. Dorso da sela | 23. Túber da maxila com forames alveolares |
| 9. Sela turca | 24. Forame esfenopalatino |
| 10. Seio frontal | 25. Hiato maxilar |
| 11. Canal ótico | |
| 12. Forames etmoidais posterior e anterior | |
| 13. Lâmina orbital do etmoide | |
| 14. Osso nasal | |
| 15. Canal lacrimonasal | |

A parede medial da maxila corresponde à parede naso-lateral e separa o sinus da cavidade nasal com a qual comunica através do ostium semilunar que apresenta um diâmetro médio de 2,4 mm (2-4).

O seio maxilar interage e está profundamente ligado com (2, 4):

- A face súpero-lateral (teto) com a base da órbita;
- A face antero-lateral (soalho) com o ápice das raízes dos dentes molares e pré-molares maxilares e, anteriormente, com face;
- A parede posterior com a fossa intratemporal.
- O volume do seio maxilar é diferente de pessoa para pessoa. Alguns estudos apontam como valores médios 35 mm de comprimento da base, 25 mm de altura e 12 mL de volume (5, 6).
- As medidas globais do seio maxilar são descritas como 35 mm de diâmetro superior-inferior (altura), 25 mm no diâmetro mesio-lateral (largura), 32 mm no diâmetro anterior-posterior (comprimento) (2).
- O estudo de Uthman A. T. et al de 2011 (7) observou as dimensões do seio maxilar de acordo com o género e concluiu que as mulheres apresentam valores, em termos de largura, altura e comprimento, inferiores aos dos homens, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$):
- Em termos de largura, a média no grupo dos homens foi de $24,7 \pm 4$ mm para o seio maxilar direito e de $25,6 \pm 4,4$ mm para o lado esquerdo. No caso das mulheres, para o lado direito $22,7 \pm 3,2$ mm e para o esquerdo $23,0 \pm 4,0$ mm (7).
- Em termos de comprimento do seio maxilar apresentado na avaliação, o valor médio para o grupo dos homens foi de $39,3 \pm 3,8$ mm para o lado direito e de $39,4 \pm 3,7$ mm para o lado esquerdo. No caso das mulheres, foi de $36,9 \pm 3,8$ mm para o direito e de 37 ± 4 mm para o esquerdo (7).
- Em termos de altura, o valor médio do grupo dos homens foi de $43,3 \pm 4,8$ mm para o lado direito e de $45,1 \pm 4,1$ mm para o lado esquerdo. No caso do grupo das mulheres, foi de $39,9 \pm 5,2$ mm para o lado direito e de $40 \pm 4,8$ mm para o lado esquerdo (7).

De uma forma geral, a parede lateral do seio maxilar apresenta uma espessura média de $0,91 \pm 0,43$ mm (8, 9).

De uma forma mais detalhada, o estudo clínico radiográfico efetuado a partir de 860 tomografias computadorizadas de feixe cônico de Danesh-Sani S.A. et al de 2017 (10) concluiu que, em termos estatísticos, o estado dentário (edêntulo ou não edêntulo) dos pacientes não teve efeito significativo na espessura da parede óssea lateral. A espessura média da parede lateral do seio maxilar foi de $1,21 \pm 1,07$ mm no segundo molar, $1,98 \pm 1,87$ mm no primeiro molar, $2,02 \pm 1,53$ mm no segundo pré-molar e $2,16 \pm 1,25$ mm no primeiro pré-molar (10). No entanto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os lados esquerdo e direito do seio maxilar nos segundos pré-molares ($p=0,43$) (10).

Os seios maxilares são innervados pelos ramos infra-orbital e alveolares superiores do nervo maxilar (V2), o qual tem a sua origem no V par craniano (nervo trigêmeo).

A sua irrigação advém de ramos de três artérias (Figura 9), as quais fazem parte da artéria maxilar: artéria infraorbitária, artéria nasal posterior lateral e artéria alveolar superior posterior que apresenta dois ramos, um extraósseo e outro intraósseo (2, 4).

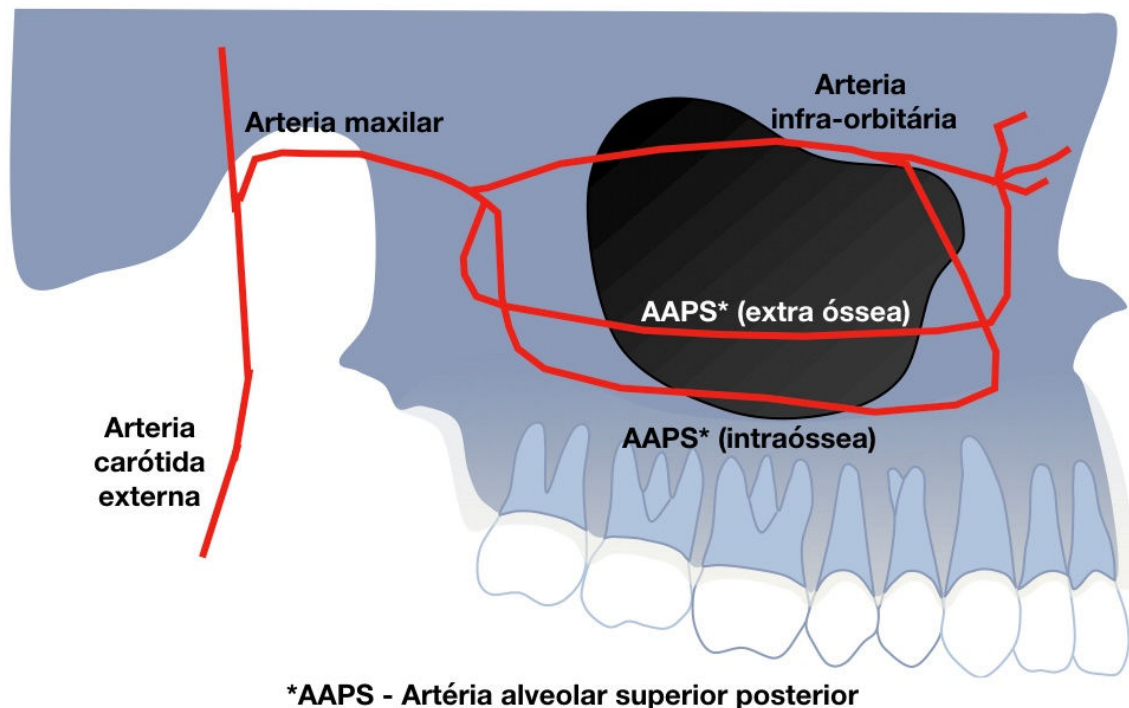


Figura 9 - Diagrama esquemático de uma anastomose da artéria alveolar superior posterior e da artéria infraorbitária na parede lateral do seio maxilar

No estudo de Danesh-Sani S.A., de 2017 (10), já mencionado anteriormente, realizado com uma amostra de pacientes edêntulos e não edêntulos e com recurso à tomografia computadorizada de feixe cônico de 860 seios maxilares, foi reportado que a artéria alveolar superior posterior pode-se encontrar em três posições: intrasinual (24,3%), intraóssea (69,6%) ou superficial (6,1%) (Figura 10).

Este estudo indica que em 60,58% dos casos a artéria foi detetada com um diâmetro médio de 1,17 mm, com um mínimo de 0,4 mm e um máximo de 2,8 mm.

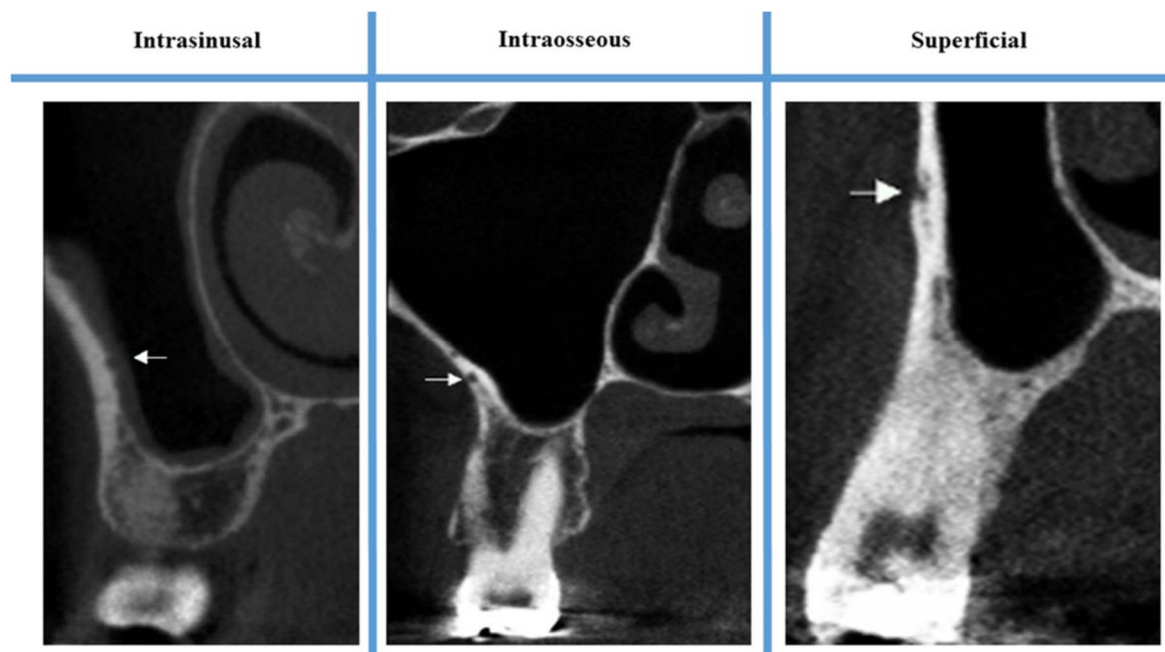


Figura 10 - Visão transversal do corte do CBCT de um seio que mostra AAPS abaixo da membrana de *Schneider* (intrasinusal), dentro do osso (intraósseo) e na cortical externa da parede lateral do seio (superficial) - imagem retirada do artigo Danesh-Sani, S.A., et al 2017 (10)

Na revisão narrativa de Valente N.A. de 2016 (11), a artéria alveolar superior geralmente encontra-se intraóssea, com um diâmetro inferior a 1 mm, podendo no entanto atingir os 2 mm. Quanto à sua localização, esta encontra-se desde a crista alveolar entre os 11,25 mm e os 26,90 mm. Adicionalmente, a medição efetuada do soalho do seio maxilar à altura varia entre os 5,80 mm e os 10,40 mm. A análise efetuada numa perspetiva da localização da artéria relativamente aos dentes concluiu que a distância média da crista alveolar para a anastomose extraóssea foi de 16 mm para o segundo molar maxilar, 12 mm para o primeiro molar maxilar e 13 mm para o segundo pré-molar maxilar. Para a anastomose intraóssea e a crista alveolar, a distância média foi de 17 mm para o segundo molar maxilar, 13 mm para o primeiro molar maxilar e 14 mm para o segundo pré-molar maxilar (12).

Num outro estudo de prevalência de 2016, com 211 pacientes (13), estes foram divididos em 2 grupos: com menos de 10 mm de altura e com mais de 10 mm de altura óssea residual. Foi observado que, quanto menor o tamanho da tabua óssea vestibular da parede medial do seio maxilar, mais superficial e com menor calibre se

encontrava a artéria alveolar superior posterior, pelo que se verificou a existência de uma correlação significativa com o número de dentes perdidos. Outra das conclusões do estudo publicado neste artigo (13) foi que, com o avanço da idade, o calibre desta artéria aumenta e, comparando os homens com as mulheres, no que diz respeito à parede medial, à crista alveolar ou ao calibre da artéria, evidenciou-se uma maior significância estatística no grupo dos homens.

Entre 20 a 35% dos seios maxilares é possível encontrar septos maxilares com uma altura média de 7,5 mm, os quais em 29% dos casos não são detetados nas radiografias panorâmicas (3).

O seio maxilar é delimitado por uma membrana fina (com média de 0,5 mm (14); 0,3 a 0,8 mm em cadáveres sem sinusite (3) de epitélio ciliado, pseudoestratificado aderida ao osso adjacente, que é chamada de membrana de *Schneider*. Esta membrana tem como potencial aumentar a espessura devido a processos inflamatórios (15).

Na meta-análise de Monje A. et al (16) concluiu-se que a média conjunta da espessura da membrana de *Schneider* é de 1,17 mm (SE 0,1 mm - 95% CI 0,89-1,44 mm) e que a mesma, ao ser medida através de TC ou CBCT, apresenta uma média de 1,33 mm (95% CI 1,06 mm - 1,60 mm) e a nível histológico uma média de 0,48 mm (95% CI 0,12-1,1). A referida meta-análise (16) concluiu, ainda, que a membrana de *Schneider* apresenta uma espessura maior nos fumadores (2,64 mm em média) em comparação com os não fumadores (1,05 mm em média). Não foi possível demonstrar que a membrana era mais espessa nos pacientes periodontais, ao contrário do que acontece nos pacientes com biotipo gengival grosso que apresentam uma membrana mais espessa (16). As três maiores variações que podemos encontrar no seio maxilar são a espessura da membrana de *Schneider*, a presença e número de septos e o tamanho da pneumatização (17).

As funções dos seios maxilares ainda não são inteiramente conhecidas, no entanto acredita-se que as suas funções fisiológicas são (3):

- Redução de peso para manter o equilíbrio da cabeça;
- Proteção de estruturas intracranianas;
- Isolamento térmico de peças vitais;
- Humidificação e aquecimento do ar inalado;
- Secreção de muco para humedecer a cavidade nasal;

- Aumento da área de olfação;
- Transmissão da ressonância à voz;

1.2 Fisiologia e Embriologia óssea do crânio

O tecido ósseo é um tecido rígido, composto por células do tecido ósseo vivas, que permitem as mudanças na sua estrutura e uma matriz extracelular mineralizada (18, 19).

A matriz extracelular mineralizada é composta em cerca de 50% por uma parte orgânica (colagénio tipo I (90%); proteoglicanos; glicoproteínas multiadesivas) e os restantes cerca de 50% por uma matriz inorgânica, composta por hidroxiapatita $[Ca^{10}(PO_4)^6(OH_2)^2]$, bicarbonato, citrato, magnésio, sódio e potássio (18).

O tecido ósseo, do ponto de vista fisiológico, apresenta as seguintes funções (18):

- Suporte;
- Proteção dos órgãos vitais;
- Produção de células do sangue na medula óssea;
- Apoio aos músculos;
- Armazenamento de minerais (cálcio, fosfato);
- Manutenção do equilíbrio ácido base, através da absorção de sais alcalinos.

O tecido ósseo é um tecido vivo dinâmico que cresce até à idade adulta. Após esta idade, o mesmo vai-se remodelando lenta e continuamente ao longo de toda a vida (200 x mais lento que nas crianças pequenas) (18), ocorrendo reabsorção e deposição de novo osso, controlada pelas hormonas que regulam o metabolismo do cálcio no corpo e influenciada pelas interleucinas 1 e 6, TGF alfa (*Transforming Growth Factors*), BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*), FGFs (*Fibroblasts Growth Factors*) e PDGFs (*Platelet Derived Growth Factors*) (19). Poderá, também, ser moldado quando sofre um modelamento no seguimento de um estímulo apropriado, a exemplo do que ocorre no tratamento ortodôntico (19).

Segundo a lei de Wolff, o osso responde de uma forma dinâmica à presença ou ausência de tensão, com transformações de tamanho, forma e densidade.

A resistência mecânica apresentada pelo tecido ósseo advém da arquitetura óssea (geometria), da microarquitetura e da composição do tecido ósseo, sobretudo pela hidroxiapatita e pelo colágeno tipo I.

Macroscopicamente, os ossos geralmente apresentam duas camadas: uma externa, de osso compacto, e outra interna, de osso esponjoso ou trabecular (19).

O osso compacto fornece força e é mais espesso onde a sustentação é necessária ou nos locais onde se inserem os músculos (19). É constituído por camadas de placas superficiais amarinadas de osso maduro, geralmente paralelas entre si. As diversas placas formam os sistemas harvesianos cilíndricos, cada qual composto por 5 a 20 placas, apresentando ao centro um canal vascular axial, o qual é denominado por canal de *Havers*. Cada placa é uma matriz calcificada com numerosos osteócitos. A espessura das placas difere de osso para osso (18).

O osso esponjoso, ou osso trabecular, é esponjoso, menos resistente e tem espaços abertos, preenchidos por células entre as trabéculas da rede calcificada (19). O osso embrionário primitivo também é esponjoso e denomina-se de osso esponjoso primário. As trabéculas encontram-se organizadas e orientadas em função das forças de distensão e compressão, que atuam sobre cada osso de forma a protegerem os diversos órgão e músculos (18, 19).

Ao analisarmos o osso do ponto de vista do desenvolvimento, a sua origem tanto pode ser intramembranosa, originando o osso mesenquimal ou dérmico, ou de origem intracartilágnea, originando o osso endocondral (20, 21).

O osso de origem intramembranosa resulta de uma transformação direta do mesênquima, dando origem a diversos ossos, como a maxila, a mandíbula, o frontal, o occipital, entre outros. A formação dos ossos de origem intracartilágnea ocorre através da calcificação de um modelo de cartilagem hialina formado pelas células cartilaginosas que tiveram origem no mesênquima, a exemplo do fêmur (20, 21).

O sistema esquelético desenvolve-se a partir do mesênquima, que deriva do folheto germinativo mesodérmico e da crista neural (20).

Às quatro semanas de desenvolvimento do embrião, as células do esclerótomo tornam-se polimórficas formando o mesênquima ou tecido conjuntivo embrionário, tecido este ainda pouco organizado (20). À medida que as células mesenquimais vão

migrando, podem-se transformar em fibroblastos, condroblastos ou osteoblastos (Figura 11). As células da crista neural na região da cabeça também se diferenciam em mesênquima e participam na formação dos ossos da face e do crânio (20). Os somitos e somitómeros occipitais também contribuem para a formação da base do crânio e em alguns ossos, como os ossos planos do crânio, o mesênquima dérmico diferencia-se diretamente em osso, designando-se este processo como ossificação intramembranosa.

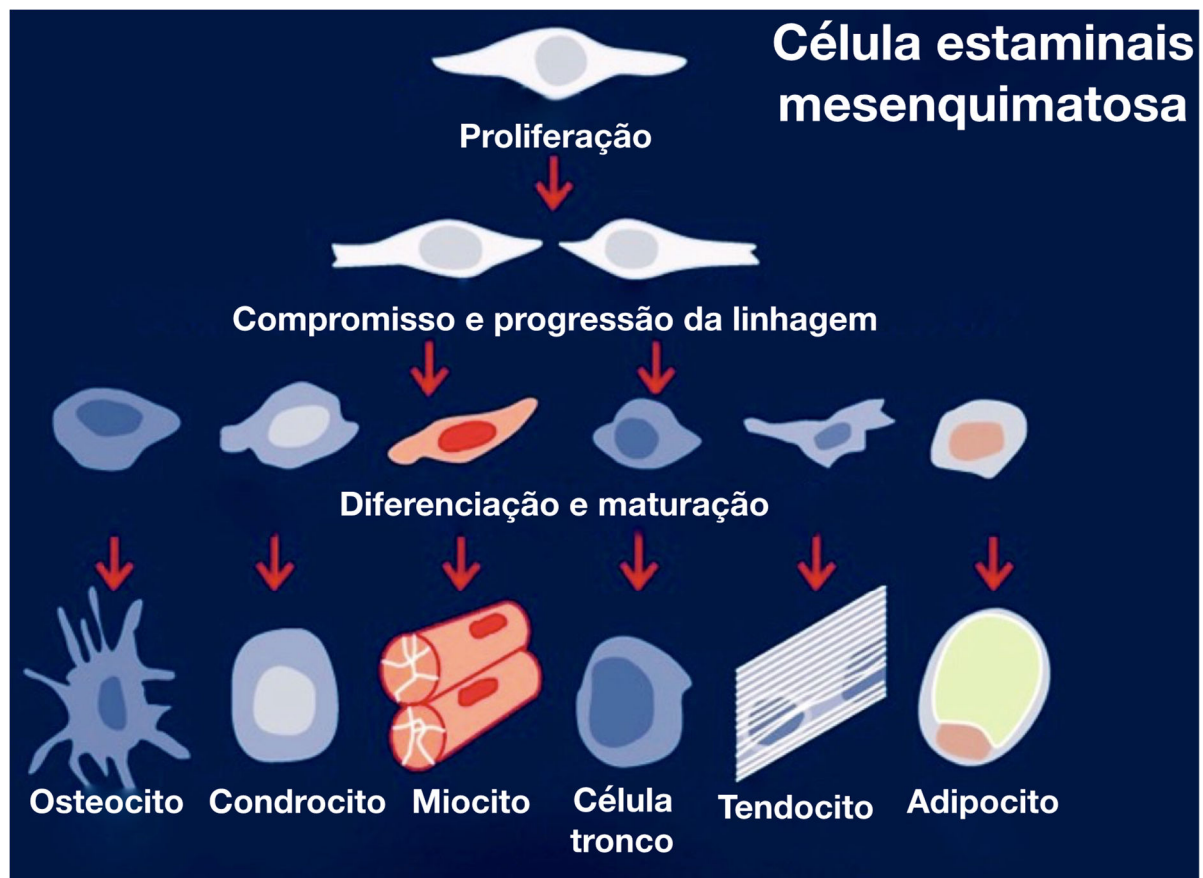


Figura 11 - Potencial de diferenciação das células estaminais mesenquimatosas nos diferentes tipos de células especializadas - imagem da base de dados de "ITI speaker"

Em muitos ossos do corpo humano, a exemplo dos ossos longos, a ossificação é endocondral, uma vez que as células mesenquimais dão origem inicialmente a moldes de cartilagem hialina (6.^a semana), que por sua vez irão ossificar ao longo do crescimento (20).

O crânio compreende uma parte membranosa, que forma a abóboda craniana, denominada de neuro crânio, e uma parte cartilaginosa, denominada de condrocrânio que forma a base do crânio.

As células da crista neural formam a face, a maior parte da abóboda craniana e a parte pré-cordal do condro crânio, a parte que se situa facialmente ao notocórdio. A mesoderme paraxial forma o restante crânio (20).

O crescimento ósseo ocorre em virtude de uma rede de suporte constituída por colagénio, que dá origem à matriz extracelular calcificada formada quando os cristais de fosfato de cálcio (sendo a forma mais comum de fosfato de cálcio a hidroxiapatite) se precipitam e se fixam a esta rede de suporte (19).

Os espaços presentes na matriz de cálcio e colagénio são preenchidos por células vivas, que se encontram nutridas com oxigénio e nutrientes pelos vasos sanguíneos que difundem os nutrientes pelos canais contíguos (19).

O crescimento ósseo ocorre quando a matriz é depositada mais rapidamente do que é reabsorvida. O processo inverso é patológico e é denominado por osteoporose (19).

As células formadoras de osso especializado são denominadas osteoblastos e produzem enzimas e osteoide, uma mistura de colagénio e outras proteínas na qual a hidroxiapatite se liga. As duas proteínas que ajudam na deposição da matriz calcificada são a osteocalcina e a osteonectina. Ao cessar a atividade dos osteoblastos, os mesmos transformam-se em osteócitos (19).

O diâmetro do osso aumenta quando a matriz é depositada na superfície externa do osso (19).

1.3 Histologia óssea

Do ponto de vista histológico, tanto o osso compacto como o osso esponjoso são semelhantes em termos de estrutura histológica básica (18).

O tecido ósseo é um tecido especializado, formado por células e matérias extracelulares calcificadas, denominado de matriz óssea. As três células preponderantes são os osteócitos, que se situam em cavidades ou lacunas no interior da matriz; os osteoblastos, que produzem a parte orgânica da matriz; os osteoclastos, células gigantes, móveis e multinucleadas que reabsorvem o tecido ósseo e participam no processo de reabsorção óssea (18).

Todos os ossos são recobertos nas superfícies internas (endóstio) e externas (perióstio) por uma camada de tecido, que contém células osteogénicas, apresentando as funções de nutrição e fornecimento de novos osteoblastos ao osso durante o crescimento e a recuperação óssea (18). O perióstio, na sua camada mais superficial, contém sobretudo fibras de colagénio e fibroblastos. Por outro lado, a sua camada mais profunda é mais celular exibindo células osteoprogenitoras. O endotélio reveste as cavidades de osso esponjoso, o canal medular, os canais de *Havers* e *Volkman*, constituído geralmente por uma camada de células achatadas osteogénicas (18).

Os osteoblastos são células ósseas especializadas, que se dispõem nas superfícies ósseas lado a lado (lembra um epitélio simples), com a função de sintetizar a parte orgânica (colagénio tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas) da matriz óssea e participar na mineralização da matriz óssea ao serem capazes de concentrar fosfato de cálcio (18).

A forma do osteoblasto é cuboide, com citoplasma muito basófilo e com características ultra-estruturais das células produtoras de proteínas em intensa atividade sintética ou achatados e com a basófila citoplasmática reduzida em estado pouco ativo. Ao ocorrer o aprisionamento do osteoblasto pela matriz recém-sintetizada, matriz essa que se deposita em torno do corpo da célula e dos seus prolongamentos, originando as lacunas e os canalículos, o osteoblasto passa a ser denominado de osteócito e a matriz óssea recém-formada de osteoide (18).

Os osteoclastos são células ósseas especializadas, móveis, gigantes, extensamente ramificadas e irregulares (forma e espessura variáveis), com partes dilatadas que contêm no mínimo seis, ou até mais de cinquenta núcleos. Têm a origem nos precursores dos mononucleados, provenientes da medula óssea que, em contacto com o tecido ósseo, unem-se e transformam-se em osteoclastos multinucleados (18). O citoplasma nos osteoclastos jovens é granuloso, francamente basófilo e, algumas vezes, apresenta vacúolos. Quando os osteoclastos se tornam maduros, o citoplasma transforma-se em acidófilo (18).

Nas áreas de reabsorção de tecido ósseo encontram-se porções dilatadas dos osteoclastos colocados em depressões da matriz escavada pela sua atividade. Estas depressões são conhecidas como lacunas de *Howship* (18). A superfície ativa dos

osteoclastos, voltada para a matriz óssea, apresenta prolongamentos vilosos irregulares, os quais apresentam uma forma de folhas ou pregas que se ramificam. Em volta da área com prolongamentos vilosos, existe uma zona citoplasmática, que é um local de adesão do osteoclasto com a matriz óssea e que, apesar de ser pobre em organelos, contém muitos filamentos de actina, o que cria um microambiente fechado. Dentro desse microambiente fechado, e coordenado por citoquinas e por hormonas (ex. calcitonina, paratormónio), os osteoclastos segregam ácido, colagénase e outras hidrólases, que atuam localmente, digerindo a matriz orgânica e dissolvendo os cristais de sais de cálcio ocorrendo, assim, a reabsorção óssea. (18).

Os osteócitos são células achatadas (forma de amêndoa), apresentam pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi pequeno e núcleo com cromatina condensada, que se encontram no interior da matriz óssea, ocupando unitariamente cada lacuna de onde partem os canalículos. Dentro dos canalículos, os prolongamentos dos osteócitos, estabelecem o contacto através de junções comunicantes por onde passam pequenas moléculas e iões de um osteócito para o outro. A diminuta quantidade de material extracelular, presente no espaço entre osteócitos, os seus prolongamentos e a matriz óssea, é igualmente uma via de transporte de nutrientes e metabolitos entre os vasos sanguíneos e os osteócitos. À posteriori da sua morte ocorre sempre uma reabsorção da matriz óssea (18).

Os osteócitos podem-se dividir em osteócitos primários e secundários. Os primeiros normalmente compõem os sistemas de *Havers* atípicos devido às fibras de colagénio irregulares e ao menor teor de minerais. Estes osteócitos são os primeiros a formarem-se e originam os osteócitos não lamelares, conduzindo a um tecido ósseo primário que, numa segunda fase, é substituído por tecido ósseo secundário. O segundo tipo de osteócitos são os osteócitos secundários que compõem os sistemas de *Havers* típicos. Apresentam-se em lamelas concêntricas em torno dos canais vasculares do osso maduro.

Na Figura 12 observamos de forma esquemática o processo de diferenciação celular de uma célula mesenquimal até à diferenciação em osteócito.

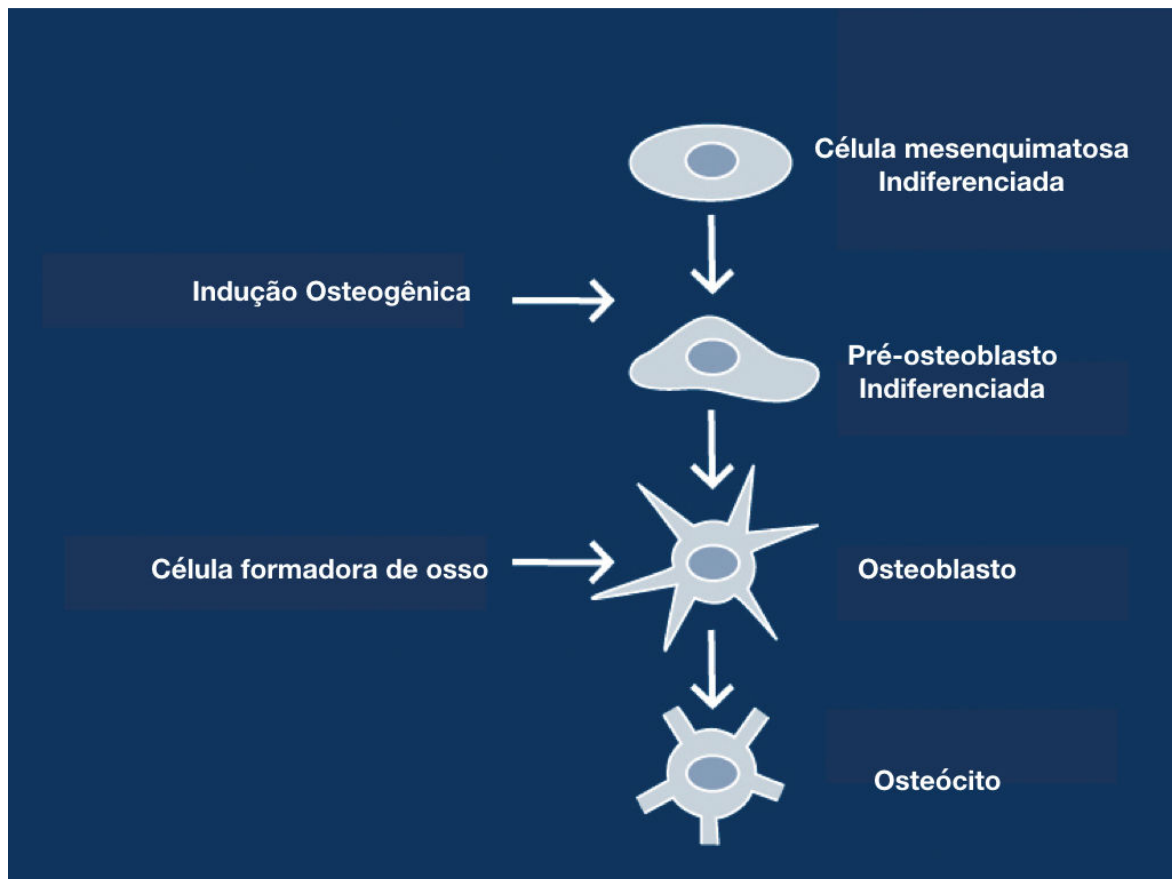


Figura 12 - Processo de diferenciação celular de uma célula mesenquimatosa indiferenciada até um osteócito - imagem da base de dados de "ITI speaker"

Histologicamente, podemos dividir o tecido ósseo em imaturo / primário (o que aparece primeiro) e em secundário / lamelar (permuta gradativamente o tecido ósseo primário). Ambos contêm os mesmos constituintes e células da matriz (18).

O tecido ósseo primário, como já referido, é o que se forma primeiro, tanto no desenvolvimento embrionário, como na reparação das fraturas. Geralmente é um tecido temporário e pouco frequente que, no adulto, é substituído progressivamente por tecido ósseo lamelar ou secundário, com a exceção apenas nos locais próximos às suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários e em pontos de inserção de tendões.

No tecido ósseo primário, as fibras de colagénio estão dispostas irregularmente em várias direções, sem organização definida, apresentando uma menor quantidade de minerais. Por outro lado, o tecido ósseo secundário ou lamelar apresenta uma maior quantidade de minerais e as fibras de colagénio são paralelas, organizadas em

lamelas de 3 a 7 μ n de espessura. As lamelas tanto se podem apresentar paralelas umas às outras, ou se disporem em camadas concêntricas em torno dos canais com vasos, formando os sistemas de *Havers* ou ósteons. Separando os vários grupos de lamelas, ocorre normalmente o depósito de uma substância cimentante, que consiste numa matriz mineralizada com muito pouco colagénio (18).

As lacunas que contém os osteócitos encontram-se geralmente situadas entre as lamelas ósseas ou, em alguns casos, dentro das mesmas (18).

Cada sistema de *Havers* é um cilindro longo, às vezes bifurcado, paralelo às diáfises e formado por quatro a vinte lamelas ósseas concêntricas, que comunicam entre si, através da cavidade medular e com a superfície externa do osso por meio dos canais de *Volkman* (canais transversos ou oblíquos). No centro deste cilindro ósseo existe o canal de *Havers* propriamente dito, um canal revestido de endóstio onde estão contidos os vasos e nervos. Os canais de *Volkman* distinguem-se dos canais de *Havers* por não apresentarem lamelas concêntricas, pois estes atravessam as lamelas ósseas (18).

Todos os canais vasculares existentes no tecido ósseo aparecem quando a matriz óssea se forma à volta dos vasos preexistentes (18).

As fibras de colagénio presentes no osso podem estar organizadas de quatro formas:

- Osso reticulofibroso – rede de colagénio irregular e que inclui osso embrionário, placas isoladas do osso adulto e tecido de reparação de fraturas;
- Osso com fibras paralelas – inclui o osso lamelar e osteócitos primários não lamelares;
- Osso não lamelar – inclui osso lamelar primitivo e osteócitos primários;
- Osso lamelar – quase todos os ossos maduros.

Ao analisarmos a disposição das lamelas ósseas, as mesmas podem ter três orientações. As lamelas circulares ou primárias que apresentam uma disposição paralela, as lamelas osteónicas ou lamelas secundárias que apresentam uma disposição concêntrica em torno dos canais vasculares do osso maduro e as lamelas intersticiais que contêm os osteócitos.

O osso superficial pode incluir osso lamelar e reticulofibroso, e normalmente é composto por lamelas circunferenciais. Já o osso intersticial é geralmente composto

por osteócitos secundários, mas também pode conter osteócitos primários ou não lamelares.

1.4 Padrões da reabsorção óssea da maxila e a sua densidade óssea

Consoante a região da cavidade oral, a perda de um dente com o decorrer do tempo provoca transformações a nível ósseo, o que influencia o grau e o nível de reabsorção óssea.

Estudos atuais apontam para uma reabsorção média horizontal de 3,8 mm e de 1,24 mm de reabsorção vertical ao fim de 6 meses após a exodontia de um dente (22). Se o alvéolo não for restaurado ao fim de três anos, período no qual ocorre a maioria da reabsorção óssea alveolar, teremos uma perda entre os 40% e os 60% de osso alveolar (23).

Estas reabsorções que vão ocorrendo podem condicionar o tipo de abordagem cirúrgica para a colocação dos implantes dentários, em virtude da diminuição da disponibilidade óssea e das limitações anatómicas que se exacerbam devido aos diversos graus de reabsorções ósseas que ocorrem ao longo do tempo.

Na mandíbula, a principal estrutura anatómica limitante da colocação dos implantes dentários é o nervo alveolar inferior e a localização relativa do seu ponto de saída (foramen mentoniano) devido ao *lupe* realizado pelo nervo nessa zona.

Na maxila, as duas estruturas anatómicas mais limitantes são os seios maxilares e as fossas nasais.

Em 1985, Lekholm and Zarb (24) propuseram uma classificação simples relativa à forma e à qualidade do osso presente, atualmente ainda usada (Figura 13).

Quanto à qualidade, podemos encontrar quatro tipos diferentes (de 1 a 4, Figura 13), onde à medida que subimos na escala, a percentagem de osso cortical vai diminuindo e a quantidade de osso medular vai aumentando.

Genericamente, na mandíbula encontramos a presença de osso tipo 1 ou 2, enquanto na maxila, na zona posterior, encontramos normalmente osso tipo 3 ou 4.

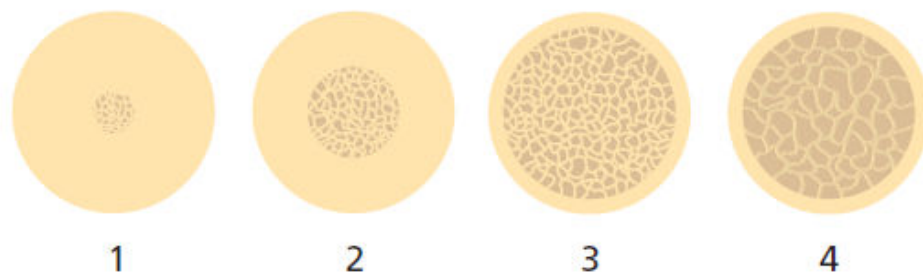


Figura 13 - Esquema da classificação da qualidade óssea de Lekholm and Zarb 1985 (24)

Os mesmos autores (24) também descreveram uma classificação que varia de A a E (Figura 12), que pretende descrever os padrões de reabsorção óssea na maxila e na mandíbula.

Na figura 5 é possível visualizar a reabsorção centrífuga, que ocorre na maxila, e a centrípeta, na mandíbula:

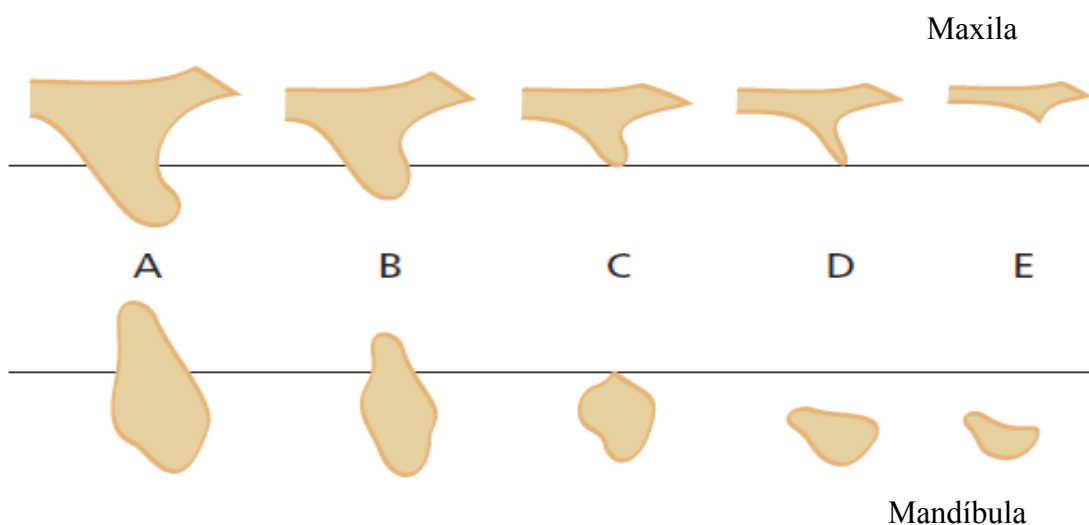


Figura 14 - Classificação sobre a forma de reabsorção da maxila e mandíbula Lekholm and Zarb 1985 (24)

Ao analisarmos mais detalhadamente a reabsorção óssea, que ocorre na maxila posterior aquando da perda de um ou mais dentes e com o aumento do volume do seio maxilar, a perda óssea ocorre em duplo sentido, devido à perda centrípeta do osso alveolar e à pneumatização do seio maxilar.

Nos casos de extrações de mais de um dente na região posterior da maxila, a expansão do seio maxilar no estudo de Sharan A. e Madjar D. de 2008 (25) foi de $2,22 \pm 2,54$ mm, $n = 45$.

A reabsorção neste local da maxila poderá ser tão extrema que a altura óssea seja menor que 1 mm (5). Uma limitada quantidade de osso alveolar disponível para a colocação de implantes dentários pode resultar na falta de estabilidade primária e em dificuldades em alcançar a osteointegração, bem como em problemas de ordem estética. Por estas razões, são necessários procedimentos cirúrgicos adicionais de forma a recuperar o volume ósseo perdido (26).

De forma a recuperar o volume ósseo perdido na maxila, atualmente encontram-se descritas na literatura diversas técnicas cirúrgicas com complexidade variável conforme o volume ósseo que se pretende recuperar para permitir a colocação de implantes dentários. Simultaneamente, ou numa segunda fase cirúrgica, as elevações do seio maxilar podem ser realizadas por osteotomia lateral ou elevação do seio maxilar com osteótomos e as regenerações ósseas verticais ou horizontais realizados com diferentes técnicas (ex. ROG, enxertos *inlay* e/ou *onlay* e distração óssea) (27). Em função dos riscos de morbilidade, é necessário ponderar o tempo, os custos destes tipos de tratamentos e outras opções como, por exemplo, a utilização de implantes curtos e de implantes zigomáticos (27).

No caso da mandíbula atrófica, considerando que a redução da distância do nervo alveolar inferior representa uma limitação anatómica, os vários procedimentos cirúrgicos, tais como a lateralização do nervo alveolar ou regeneração óssea nas diversas técnicas (ROG, enxertos *inlay* e/ou *onlay* e distração óssea) têm sido propostos como uma possibilidade de contornar esta limitação anatómica. No entanto, é necessário ter sempre em consideração que estas técnicas são de extrema complexidade, apresentam várias limitações e possuem taxas de sucesso menores quando comparadas com a utilização de implantes curtos (27).

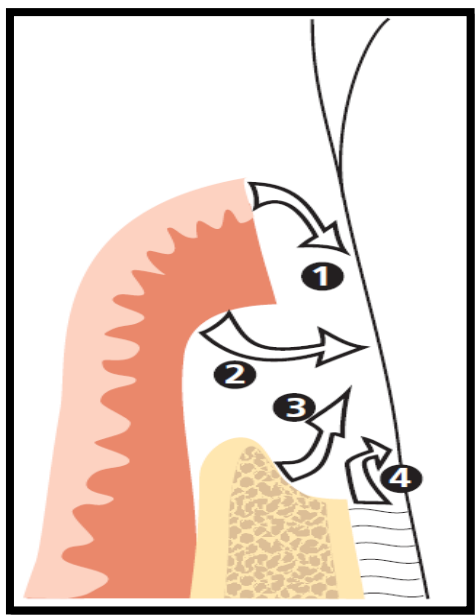
1.5 Princípios da regeneração tecidual guiada

Segundo o glossário de termos periodontais da Academia Americana de Periodontologia (28), a regeneração tecidual guiada (29) refere-se tipicamente à

regeneração das ligações do periodonto. Um segundo conceito, de elevada importância, é o de regeneração que, de acordo com o mesmo glossário (28), é definido como uma reprodução ou reconstrução de uma parte perdida ou lesada.

Uma das primeiras referências conhecidas de regeneração tecidual guiada ocorreu na reuniões de dezembro de 1902 no “*The American Dental Club of Paris*”, publicado em 1904, na Dental Cosmos (30). Nessa reunião, o Dr. Younger reportou que suturou papel japonês de modo a formar um escudo protetor do tecido de granulação, mantendo um espaço entre este e a raiz do dente, e que já tinha diversos casos onde a gengiva se encontrava a crescer bem.

Em 1976, Melcher (31) apresentou o seu postulado intitulado de “*On the Repair Potential of Periodontal Tissues*” que abordava a forma como as células precursoras que repovoassem a superfície da raiz após a cirurgia periodontal de retalho e a eliminação do tártaro da superfície da raiz iriam determinar o tipo de tecido que se formaria. O postulado propõe também quais as células do tecido ósseo e do tecido conjuntivo provenientes do ligamento periodontal que exercem estimulações umas sobre as outras e, em caso de agressão por estimulação externa, como as mesmas podem manter reciprocamente ou alterar o equilíbrio dos seus limites territoriais (31). Neste mesmo postulado é determinado que a exclusão de um ou mais grupos celulares, os quais apresentam diferentes ritmos de crescimento (células epiteliais e do tecido conjuntivo mais rápidas, seguido das células ósseas e, por último, das células do ligamento periodontal), poderá conduzir a uma regeneração do periodonto. Esta conclusão levou à definição do conceito de regeneração tecidual guiada (31), teoria sobre a qual mais tarde se baseou a regeneração óssea guiada (ROG) (Figura 15).



- 1-Células epiteliais
- 2-Células do tecido conetivo gengival
- 3-Células ósseas
- 4-Celulas do ligamento periodontal

Figura 15 - Esquema da regeneração tecidual guiada sugerido por Melcher AH 1976(31)

Em 1979 (32) foi publicado o primeiro artigo de uma série de outros publicados nos anos seguintes (33-39) pelo Professor Sture Nyman, pelo Professor Thorkild Karring e pelo Professor Jan Lindhe que, trabalhando em conjunto no Departamento de Periodontologia da Universidade de Gotemburgo, vieram demonstrar em estudo com animais que o postulado proposto por Melcher (31) se encontrava correto.

Com a confirmação deste postulado, a periodontologia evoluiu para uma periodontologia moderna, onde reunidos determinados pressupostos é possível, mesmo em dentes gravemente comprometidos até 10 anos (40) ou, como descrito por Cortellini (41) no seu estudo com um seguimento de 20 anos, realizar uma Regeneração Tecidual Guiada (RTG) e manter os dentes com custos menores do que a substituição dos dentes por implantes dentários.

A regeneração tecidual guiada deverá ser realizada apenas em pacientes que apresentem uma doença periodontal tratada, com um controlo de placa bacteriana efetivo (menor que 15%), com um comportamento cooperante que mostre disponibilidade para aderir às consultas de controlo e de tratamento periodontal de suporte, com as doenças sistémicas controlas (ex. diabetes), hábitos tabágicos nulos e, de preferência, com baixos níveis de *stress* (42-45). Estes cuidados pré RTG assumem extrema importância uma vez que os resultados clínicos são influenciados

pelos comportamentos dos pacientes e pela abordagem cirúrgica, mais do que pelas características dos dentes e dos seus defeitos (40).

Ao longo do tempo, propôs-se realizar a RTG com diferentes abordagens cirúrgicas, tornando-se cada vez mais minimamente invasiva, com incisões mais limitadas, instrumentos mais pequenos e, para muitos autores, esta deve ser realizada recorrendo ao aumento ótico do campo cirúrgico (lupas ou microscópio) (42, 46-53). As tipologias de materiais utilizados também têm evoluído desde que apareceu o conceito da RTG.

Inicialmente, a corrente predominante incidia sobre a utilização de membranas não reabsorvíveis, reforçadas ou não a titânio (41, 42, 51, 54-62), que tem vindo a cair em desuso, não tanto pelos seus resultados, mas pelas suas complicações e dificuldade de manipulação cirúrgica. Atualmente são indicados apenas em defeitos largos e sem suporte anatómico (45).

Com as novas técnicas de retalho, é proposta a utilização de membranas não reabsorvíveis (45, 62), em defeitos estreitos e com suporte anatómico ou nos defeitos largos e sem suporte anatómico, mas colocando um material de enxerto, de forma a dar suporte à membrana e evitar o seu colapso (45, 48).

Outra das opções de que dispomos, com indicação clara para os defeitos de três paredes, são as proteínas de matriz de esmalte (45, 49, 50, 52, 63, 64), as quais também podem ser associadas a xenoenxertos de forma a conferir maior suporte quando o defeito não é contido (46, 53, 64, 65).

Um novo paradigma, onde a abordagem defende apenas a utilização do coágulo sanguíneo sem a utilização de nenhum biomaterial associado em defeitos contíguos, também começa a ser discutido na literatura (66).

Ao analisarmos a literatura, observamos uma diversidade de matérias que podem ser utilizadas na regeneração periodontal, tais como o osso autólogo, heterólogo, xenoenxertos bovinos, aloenxertos, membranas ou fatores de crescimento, *per se* ou em combinação, o que torna difícil a interpretação e a comparação dos resultados devido ao elevado número de variáveis tanto nos próprios estudos como entre eles (40, 67-69).

1.6 Princípios da regeneração óssea

A Academia Americana de Periodontologia, no seu glossário de termos periodontais, (28) descreve a regeneração óssea guiada como um termo que define geralmente o aumento da crista óssea ou os procedimentos regenerativos ósseos.

Devido à reabsorção óssea fisiológica, explicada anteriormente, que ocorre gradualmente após a perda de um dente, de uma infecção ou de um trauma, poderemos encontrar uma série de limitações à colocação de implantes convencionais na sua posição 3D ideal, obrigando a que regenerações ósseas prévias ou simultâneas tenham de ser ponderadas ou, em alternativa, a utilização de implantes de plataforma estreita ou de comprimento curto, quando exequível (21, 70, 71).

A regeneração óssea guiada (ROG), termo descrito em 1959, baseia-se nos princípios da regeneração tecidual guiada, mas o objetivo desta é apenas regenerar o osso, onde é realizada uma exclusão mecânica do epitélio e dos fibroblastos, e permitir que apenas as populações de células osteogénicas derivadas do osso nativo repovoem o espaço da ferida óssea, dando origem a novo osso (21, 72, 73).

A ROG utiliza uma membrana, que pode ser reabsorvível ou não, de forma a realizar esta exclusão celular selando fisicamente o local esquelético que necessita de regeneração óssea. Outro dos objetivos da utilização das membranas é criar e manter um espaço isolado, com uma estabilização do coágulo sanguíneo, proporcionando assim um ambiente permissivo às células osteoprogenitoras para recrutarem, proliferarem e diferenciarem-se ao longo da linhagem osteoblástica e da expressão de atividade osteogénica (72, 73).

O padrão de ROG envolve um processo de angiogénese e de entrada de células osteogénicas da periferia do defeito em direção ao centro, de forma a criar um tecido de granulação bem vascularizado, fornecendo um andaime onde ocorre uma proliferação de células ósseas e a aposição óssea no interior do defeito (21).

A utilização dos princípios PASS, os quais consistem num encerramento primário da ferida (*primary wound closure*), angiogénese (*angiogenesis*), uma manutenção do espaço (*space*) e uma estabilidade do coágulo (*stability of the clot*) são considerados uma pedra basilar no sucesso das ROG (74).

Este princípio da importância da estabilidade do coágulo sanguíneo, bem como da manutenção do espaço, tem sido debatido na literatura e com vários casos publicados associados à regeneração periodontal (66).

No processo biológico de regeneração óssea, a angiogénese desempenha um papel central, proporcionando a união funcional entre o material de enxerto e os tecidos circundantes do hospedeiro (73). As redes vasculares bem estabelecidas e maduras podem auxiliar e acelerar os processos regenerativos (73). O suprimento sanguíneo realizado através da angiogénese, que inclui a formação de novos vasos sanguíneos de rede vascular pré-existente presentes nos tecidos moles e suprapariostáticos adjacentes, é outro fator crucial, o qual fornece os elementos nutricionais indispensáveis, oxigénio, células do sistema imunológico, células estaminais mesenquimais e fatores de crescimento (73).

Para promover eventos de angiogénese, sugere-se descorticalizar o osso envolvente à regeneração óssea para ajudar na união entre os vasos sanguíneos da medula óssea do osso adjacente e os enxertos (70, 73).

A manutenção do espaço e a prevenção da exposição da membrana durante a cicatrização são fatores cruciais para o sucesso da ROG (75). A manutenção do espaço necessário para o desenvolvimento e a maturação do calo ósseo pode ser assegurada por diferentes materiais, de acordo com a tipologia do defeito (23). Caso os defeitos não sejam contíguos, é necessário combinar membranas com biomateriais ou utilizar membranas com estruturas rígidas (ex. membranas não reabsorvíveis reforçadas a titânio), ou outro tipo de estruturas rígidas como parafusos, malhas de titânio ou placas de osteossíntese de forma a que o tecido mole não invagine e que o coágulo se mantenha estável (23).

Frequentemente é necessário combinar o efeito barreira da membrana com um material de enxerto combinando as suas propriedades intrínsecas, o qual possibilita um efeito de esqueleto, induzindo a manutenção da membrana na posição desejada (76).

O raciocínio para o uso de substitutos ósseos na ROG é a criação/manutenção do espaço para atuar como um andaime para a angiogénese e células perivasculares, como as células osteoprogenitoras, e fornecer um suporte para fatores de crescimento ósseo (75).

A regeneração óssea realizada, associando o enxerto ósseo com uma membrana, permite a obtenção de resultados melhores em termos de quantidade e qualidade do osso regenerado, comparativamente à utilização de membrana ou enxerto ósseo individualmente (77).

O tamanho do defeito irá influenciar a capacidade de cicatrização óssea (21). Nos casos em que o defeito é muito grande para gerar um andaime central biomecanicamente estável, a formação óssea é limitada à zona estável marginal com uma zona central de tecido conjuntivo solto e desorganizado (21). Assim, o uso combinado de enxertos ósseos ou substitutos de substituição óssea com membranas de barreira são recomendados na regeneração óssea de defeitos maiores de forma a garantir essa estabilidade do coágulo. A regeneração óssea apresenta-se muito semelhante ao crescimento ósseo aposicional, durante o qual a construção do osso e do tecido atua como um modelo para a formação do osso lamelar (21). Tal como no padrão de cicatrização observado nas extrações, a organização do coágulo sanguíneo é seguida por crescimento do tecido vascular e deposição de tecido ósseo (21). A reformulação da estrutura óssea desorganizada é realizada pela formação do osso lamelar, que, por sua vez, é remodelado logo após, como é evidente pela presença de osteócitos secundários (21).

Igualmente crucial, independentemente do tipo e técnica de regeneração, é a morfologia dos tecidos moles, uma vez que para o sucesso é pré-requisito que o tecido mole disponível cubra sem tensão a regeneração realizada, obrigando, em certas circunstâncias, ao aumento prévio de volume de tecido mole, bem como apresentando uma inegável influência no resultado final, especialmente nas zonas de grande requisito estético (21).

A manutenção do encerramento primário do retalho durante todo o período de cicatrização é fundamental para o desfecho positivo na ROG (21).

Além da técnica cirúrgica utilizada, existem muitos fatores que contribuem para um resultado de ROG bem sucedido, incluindo a oclusão e a estabilidade de barreira, o tamanho das perfurações de barreira, a vedação periférica entre a barreira e o osso do hospedeiro, um suprimento de sangue adequado e o acesso para células formadoras de osso (78). Além disso, nos últimos anos, vários projetos de membrana foram estudados que, não só aumentam a nova formação óssea, mas também

estabilizam o enxerto ósseo abaixo da membrana e minimizam o risco de colapso e / ou crescimento do tecido mole (78).

As principais razões para a falha nos enxertos prendem-se com o evaginamento dos tecidos moles e a contração dos enxertos devido ao reduzido suprimento sanguíneo ou com a instabilidade do coágulo, que leva à formação de tecido de granulação e que resulta numa falha na formação do calo ósseo, exposição do material na cavidade oral e infeções (23).

Todos os procedimentos de regeneração óssea, em virtude da sua complexidade, de forma a aumentar as taxas de sucesso e realizar uma boa análise do risco benefício, necessitam da triagem prévia dos pacientes, incluindo idade, morfologia de defeitos, doenças sistémicas, expectativas dos resultados finais e dos seus hábitos (ex. tabágicos) (79, 80).

No caso da diabetes *mellitus*, quando não controlada, a mesma pode levar a um aumento do risco de infeções, como foi comprovado num estudo de Retzepi M. et al de 2010 (81) em ratos da espécie Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar), em que quando a presença de diabetes experimental induzida nos ratos e não controlada se encontrava associada a uma maior taxa de complicações infecciosas e a uma menor previsibilidade do resultado da ROG.

A regeneração óssea utilizada para o aumento da crista alveolar antes da colocação do implante, para o aumento vertical ou horizontal simultâneo à colocação do implante ou para o preenchimento do alvéolo de forma a preservá-lo ou em combinação com um implante imediato, é um procedimento previsível com suporte científico e com capacidade de formação de novo osso (72).

Atualmente o conceito de preservação de alvéolo ganha cada vez mais relevo fazendo parte da prática clínica diária. Esta abordagem combina uma extração atraumática do dente com o preenchimento do alvéolo com um dos vários de tipos de enxerto de osso particulado, combinando ou não uma membrana ou um enxerto de tecido conjuntivo e levando à nova formação óssea, à preservação do volume e ao contorno da crista alveolar. Assim, é possível reduzir significativamente as alterações dimensionais que ocorrem no alvéolo fruto da reabsorção óssea fisiológica (21, 72, 82, 83).

O fator mais controverso desta técnica é o tempo de espera, de 4 a 6 meses, pois atrasa muito a colocação dos implantes dentários. Um estudo recente (2017) em cães beagle (*canis lupus familiaris beagle*) demonstra que a colocação de implantes

precoce (4 ou 12 semanas) após preservações de alvéolo é possível e que não é necessário remover o biomaterial que ainda esteja presente (84). É importante lembrar que esta técnica prevê que as paredes do alvéolo estejam intactas, caso contrário, deveremos abordar através de uma técnica de cone de gelado (*ice cream cone*) (85) ou técnica de regeneração horizontal clássica (71).

A revisão sistemática conduzida por Clementin M. et al em 2012 (86) analisou a taxa de sucesso dos implantes (ausência de mobilidade; ausência de queixas subjetivas persistentes (dor, sensação de corpo estranho e / ou disestesia)); ausência de infecção peri-implante recorrente com supuração; ausência de radiolucidez contínua em torno do implante; sem profundidade de sondagem (PS)>5 mm; sem PS >5 mm e hemorragia pós-sondagem (HPS)). Durante o primeiro ano em carga, foi considerado como sucesso uma reabsorção óssea vertical máxima de 1,5 mm. Após o primeiro ano, a perda óssea vertical anual não deve exceder 0,2 mm (mesial ou distal), colocados simultaneamente ou numa segunda cirurgia após ROG, onde foram incluídos 8 estudos prospectivos e retrospectivos, com pelo menos cinco pacientes e mais 6 meses de carga protética. A taxa de sucesso dos implantes variou de 61,5% a 100%, apresentando-se em 5 dos 8 estudos uma taxa de sucesso superior a 90% (90-100%) (86).

1.7 Tipos de enxerto ósseo e as suas diferenças

Os enxertos ósseos são considerados materiais primários que servem para ocupar o defeito e que, idealmente, devem possuir as seguintes características: biocompatível, osteoindutivo, osteocondutivo, com um tempo de reabsorção compatível com a formação óssea, serem completamente substituídos por novo osso na medida em que os componentes se integram nos tecidos, manter o volume do enxerto estável, boas propriedades mecânicas, ausência de risco de transmissão de doenças, fonte “amiga” do paciente e boas características de manipulação e deverá ainda permitir a osteogénese e a osteocondutividade da formação de novo osso (21, 27, 71, 87-89). Os enxertos ósseos podem ser classificados, de acordo com a sua origem, Tabela 21 (21, 23, 27, 87, 88), da seguinte forma:

- Enxertos autólogos – enxertos recolhidos e transferidos de uma posição para outra dentro do mesmo indivíduo. Este tipo de enxertos pode conter osso cortical, osso cortico-medular ou medular. A sua colheita pode ser intraoral (ex. ramo da mandíbula ou mento) ou extra-oral (ex. calote craniana, crista ilíaca);
- Aloenxertos – enxertos que são transferidos dentro da mesma espécie (osso de cadáver humano a ser transplantado para outro ser humano). Encontram-se disponíveis no mercado sob a forma de frescos, congelado fresco, congelado liofilizado mineralizado ou congelado desmineralizado liofilizado e podem ser do tipo cortical, cortico-medular ou medular;
- Xenoenxertos – enxertos que têm origem noutra espécie (ex. bovino, porcino, equino). Encontram-se disponíveis no mercado sobre diversos formatos, e granulometrias deste particulado, blocos, pré-hidratados;
- Enxertos aloplásticos – materiais de origem sintética ou inorgânica usados como substituto ósseo (ex. vidro bioativo, hidroxiapatite, beta tricalciofosfato). Podem-se encontrar no mercado em apresentações semelhantes aos xenoenxertos;

Tabela 1 - Tipos de enxertos ósseos

Autólogo (autotransplante)		Aloenxertos (espécies diferentes)		Xenoenxertos (mesma espécie)	Aloplásticos (sintéticos)
Intraoral	Extra-oral	Mineralizado	Desmineralizado	Origem	Materiais
Mento	Ilíaco	FDBA	DFDBA	Bovina	Hidroxiapatita
Ramo	Costela	Puros	Puros Putty	Equina	Fosfato de cálcio
Tuberosidade	Calote	Cortical		Porcina	Sulfato de cálcio
Tórus	Tíbia	Medular			Carbonato de cálcio
		Blocos			

Com base nas características dos enxertos, os mesmos podem apresentar três tipos de propriedades (8, 21, 23):

- Osteogenese – é a presença ou o recrutamento de precursores dos osteoblastos e de fatores de crescimento no local da regeneração óssea. Os precursores dos osteoblastos podem ser fornecidos pelo enxerto (enxertos autólogos de osso esponjosos, onde os osteócitos superficiais sobrevivem e são alimentados por difusão), pela presença direta de células vivas ou pelo leito recetor que irá regenerar o osso. Os fatores de crescimento que provêm do leito recetor vascular surgem através das perfurações na cortical do leito recetor e da vascularização.
- Osteoindução - incorpora o princípio de converter células pluripotentes, derivadas das células mesenquimatais ao longo de uma via de osteoblasto. Sob a influência dos osteoindutores, os precursores dos osteoblastos diferenciam-se em osteoblastos maduros sintetizando osso novo durante as primeiras semanas. Os fatores de crescimento envolvidos na formação óssea atuam sobre a proliferação

dos fibroblastos e osteoblastos, deposição de matriz extracelular, diferenciação de células mesenquimais e proliferação vascular. A complexidade da regulação da indução óssea é refletida pela especificidade do fator de crescimento da ação durante as primeiras fases da regeneração óssea. O fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento de fibroblastos atuam nos estágios iniciais da indução estimulando a proliferação de fibroblastos e osteoblastos; o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) atua na proliferação celular e na deposição de matriz extracelular. Por outro lado, as proteínas morfogenéticas dos ossos (BMPs) atuam principalmente nos estágios posteriores da osteoindução, como a diferenciação celular mesenquimal e a proliferação vascular. O fator de crescimento transformante beta (TGF- β) atua na proliferação celular, deposição matricial e vascularização, mas não na diferenciação celular mesenquimal.

- Osteocondução - engloba o princípio de proporcionar a manutenção de espaço e substrato para permitir que as células corretas preencham a zona regenerada após a fase inicial da regeneração óssea no local do enxerto, dominada pela reabsorção óssea e formação ativa ao longo do enxerto. Na última fase da incorporação, é caracterizada por osteocondução que é uma substituição gradual do enxerto por novo osso, processo pelo qual a generalidade dos materiais de enxerto ósseo contribui para a nova formação óssea. A osteocondução é uma função de um enxerto ósseo que serve de esqueleto ou matriz tridimensional para o crescimento de capilares e células osteoprogenitoras. A estrutura, a imitação da química óssea (importantes na diferenciação celular osteogénica) e o design do material em termos de macroporosidade, a forma do poro, dos padrões e o tamanho de interconexão dos poros influenciam decisivamente a osteocondução e podem ser fatores restritivos para o fluxo vascular. Os altos níveis de porosidade permitem o crescimento dos vasos sanguíneos e a deposição da matriz óssea. A composição e o design do material de enxerto devem possibilitar uma reabsorção do enxerto e uma condução dos vasos sanguíneos altamente harmonizadas de forma a ocorrer a formação de novo osso.

Na Tabela 2 é possível observar a correlação entre cada categoria de enxertos e as propriedades que é possível encontrar em cada um destes tipos de enxerto (90).

Tabela 2 - Propriedades dos enxertos ósseos

	Autólogo	Aloenxertos	Xenoenxerto	Aloplásticos	Biológicos
Osteogénese	X				
Osteoindução	X				X
Osteocondução	X	X	X	X	

1.7.1 Autoenxertos ósseos

Ao analisarmos individualmente cada enxerto, observamos na literatura que os enxertos de osso autólogo possuem potencial osteogénese, osteoindução e osteocondução, apresentando-se para muitos autores como o melhor material de enxerto (71). Este tipo de enxertos apresentam o mais alto potencial para induzir a angiogénese e a integração no local recetor, em virtude da sua capacidade de osteogénese, que está intimamente relacionada com as células viáveis presentes no enxerto, osteócito, células endoteliais e moléculas bioativas, ex. BMPs (73, 91). É importante ressaltar que o potencial osteogénico poderá ser diminuto, uma vez que muitas das células vivas podem não sobreviver aos transplantes, isto em função da forma de colheita e tempo de manuseamento (23). As suas principais desvantagens são a morbilidade associada a um segundo local cirúrgico, muitas vezes necessário para poder proceder à sua colheita, o aumento dos custos (caso a sua colheita seja extra-oral), o possível tamanho das partículas variável e volume colhido (21, 90).

A colheita de enxertos intraorais foi proposta por Wood e Moore em 1988 (92) e apresenta como grandes vantagens a proximidade entre o local dador e o local recetor, o menor tempo de cirurgia e anestesia. Ao dividirmos as áreas de colheita, observamos que a região do mento tem uma melhor acessibilidade, mas na região do ramo mandibular é possível obter uma maior quantidade de osso, com maior densidade e mais conteúdo cortical, apresentando menor morbilidade e complicações operatórias e/ou pós-operatórias (93).

Os locais intraorais apresentam menor morbilidade do que os locais extra-orais, sendo que os enxertos com osso medular revascularizam mais rapidamente, permitindo manter um maior volume e ganho de resistência ao longo do tempo. Pelo contrário, os enxertos de osso cortical, nos quais muito do seu interior nunca é vascularizado,

vão perdendo resistência ao longo do tempo (23, 91, 94). O osso extra oral, de origem endocondral, apresenta uma taxa de remodelação progressiva menor do que o osso intraoral de origem intramembranosa devido à sua origem embrionária, o qual ao fim de 14 dias já apresenta uma taxa de vascularização completa, em contraponto com o de origem endocondral que apresenta uma taxa de vascularização mínima (94). Os enxertos intraorais com origem no mento (osso corticomedular) apresentam uma reabsorção significativamente menor do que os enxertos com origem no ramo da mandíbula (osso cortical) (91). Em casos de regeneração vertical, se o osso medular particulado não for associado a uma membrana de titânio, a sua rigidez é insuficiente e pode levar a uma reabsorção completa do enxerto devido à tensão do tecido mole e à compressão da prótese removível provisória (95).

As complicações que podem ocorrer na recolha de enxerto de osso autólogo em bloco do ramo da mandíbula (a espessura varia entre os 2,35 mm e os 12,23 mm) e do corpo da mandíbula são: danos no nervo, abertura da incisão, trismo devido a retração do músculo masseter e fraturas da mandíbula, dificuldades de recolha acrescentadas devido a terceiros molares impactados (8, 9). No caso da região do mento, as complicações associadas abarcam a regeneração óssea incompleta (mais frequentes em pacientes idosos), sensação alterada dos incisivos inferiores mandibulares devido à perda de suporte muscular do mento, necrose pulpar, dano nas estruturas nervosas que podem provocar anestesia, geralmente reversível ao fim de 6 meses, dano nas estruturas vasculares, abertura da incisão e fratura óssea (8, 9).

Para evitar a necrose pulpar que pode ser associada ao dano vascular da polpa e que conduz a uma obliteração do canal pulpar e à reação de necrose pulpar, devemos deixar uma distância no sentido vertical entre 4 a 5 mm dos ápices da raiz (8, 9).

Os distúrbios neurológicos provocados por lesões no nervo alveolar inferior podem durar mais de 12 meses caso o enxerto seja coletado em muita profundidade no osso esponjoso. Adicionalmente, poderá surgir um dano ao ramo incisivo do nervo mandibular e, no caso da colheita se proceder muito em distal, o nervo mentoniano pode ser danificado (8, 9).

Chiapasco, M. et al, 2009 concluíram uma revisão sistemática (95) das complicações após a colheita de osso autólogo intraoral. Estas podem ser distúrbios neurais devido à lesão no nervo alveolar inferior ou nos seus ramos que variam entre os 10% e os 50% na região do mento e entre os 0% a 5% na região do ramo da mandíbula, os

distúrbios neurais temporários variam entre os 0% e os 80%, apresentando-se a parestesia dos dentes anteriores em 0% a 13% dos casos. Num outro estudo é indicado que a incidência de parestesias temporárias do nervo alveolar inferior é de 10,4% e de 2,8% no nervo lingual (96). De forma resumida, a Tabela 3 demonstra as vantagens e as desvantagens da zona de colheita de enxerto ósseo autólogo intraoral.

Tabela 3 - Colheita de osso autólogo - Mento Vs. Mandíbula Posterior

Local	Vantagens	Desvantagens
Mento	➤ Fácil acesso cirúrgico ➤ Maior volume ósseo ➤ Colheita mais fácil	➤ Deiscência do local cirúrgico ➤ Danos pulpaes (potencialmente permanentes) ➤ Distúrbios sensoriais
Ramo e corpo da mandíbula	➤ Familiaridade (cirurgias de 3º molar) ➤ Fácil cicatrização ➤ Baixo nível de sequelas	➤ Menor volume ósseo ➤ Menor visibilidade cirúrgica ➤ Proximidade com o nervo alveolar

Num outro estudo de Carlsen A, et al 2013 (97) é indicado que o aumento do tamanho do enxerto colhido na zona do ramo ascendente da mandíbula resulta num maior número total de distúrbios neuro-sensitivos. Na Tabela 4 é possível observar o número de ocorrências, duração temporária ou definitiva em função do tamanho do enxerto (97).

Tabela 4 - Morbilidade neuro-sensitivos do ramo ascendente da mandíbula enquanto área dadora – adaptada de Carlsen A et al 2013 (97)

Tamanho do enxerto (cm)	1 semana	Permanentemente
1-2 x <2,5	5/112 (4,5%)	1/112 (0,9%)
1-2 x 2,5 -3,5	7/96 (7,3%)	0/96 (0%)
1-2 x > 3,5	11/166 (6,6%)	1/116 (0,6%)
Total	23/37,4	2/347 (0,5%)

Nos enxertos ósseos da tuberosidade maxilar durante a recolha devemos ter uma redobrada atenção às estruturas anatómicas adjacentes, como o seio maxilar, lâminas do osso pterigoide, dentes adjacentes e foramen palatino (8, 9). As potenciais complicações na recolha deste tipo de enxerto intraoral são: comunicação oral-antral, hemorragia e danos no músculo pterigóideo lateral e medial (8, 9).

Nos casos de recolha extra oral, os enxertos da calota craniana apresentam menor risco de morbidade (0%). Comparando as vantagens com outros enxertos extra-orais, destacamos a proximidade do campo do dador ao campo cirúrgico, grandes quantidades de osso disponível com vários contornos, falta de deformidade estética ou funcional no local do dador, maior resistência à tração, dor pós-operatória mínima, redução da estadia hospitalar, menor custo e reabsorção reduzida. As desvantagens incluem o risco de complicações intracranianas, que são muito diminutas, lacerações durais, hematoma subdural, hemorragia intracraniana, vazamento de líquido cefalorraquidiano, danos cerebrais, meningite, lesões cerebrais e complicações neurocirúrgicas que variam entre os 0% e os 12%, hematoma do couro cabeludo que requer drenagem em 0,02%, infeções em 0,4% a 4%, depressão do local dador ósseo em 0% a 82%, a disestesia residual do couro cabeludo corresponde a 0% a 15,4% e alopecia a 0% a 8% (98, 99).

A percentagem das complicações agregadas após a colheita de enxertos extra-orais é de 0,25% para os enxertos da calota craniana, 0,3% para os enxertos de tíbia e 0,5% para os enxertos de crista ilíaca (98). Em termos de complicações, comparando enxertos ósseos intraorais, de osso ilíaco e de calote craniana, é possível observar que: os enxertos intraorais são os que apresentam menores complicações, os enxertos de osso ilíaco são os que apresentam maiores complicações, mas os enxertos de calote craniana apresentam as complicações mais severas, caso ocorram (100).

Nos casos dos enxertos da crista ilíaca, os distúrbios mais comuns são o de dor, de problemas de locomoção, que em 2% dos casos perduram, infeções superficiais, seromas superficiais e hematomas menores, hérnia de conteúdo abdominal, lesões vasculares, infeções profundas no local dador, lesões neurológicas, formação de hematoma profundo e fraturas de asa ilíaca (95, 99).

As taxas de reabsorção dos enxertos de osso autólogo em função do seu valor inicial variam entre os 18 e 60%. De forma a contrariar esta tendência, alguns autores a

exemplo de Chappuis V. et al 2017 (91) preconizam a utilização de um xenoenxerto em combinação com uma membrana reabsorvível a cobrir os blocos de osso autólogo (91, 95). No caso das regenerações verticais efetuadas, os enxertos de osso ilíaco apresentam a reabsorção ao fim de 5 anos com uma taxa que varia entre 12% e 60% e os enxertos de calote entre 0% e 19,2%, variações estas que podem ocorrer em virtude da espessura e densidade da cortical do enxerto (89, 95, 99). Na regeneração horizontal, a reabsorção varia entre os 10% e os 50% (95).

As taxas de sobrevivência dos implantes colocados em enxertos de bloco de osso ilíaco são de 86,5% e 90%; em osso colhido da calota craniana de 94,9%; e de regiões intraorais entre 95,8% e 96,6% (91).

1.7.2 Aloenxertos

De uma forma geral, os aloenxertos apresentam como limitação o risco, ainda que baixo, de reações imunológicas e possíveis riscos de transmissão de doenças, devido ao conteúdo proteico que, no caso do vírus de imunodeficiência humana (HIV), é de 1 em cada 1,6 milhões. Outros estudos apontam valores de 1 em 8 milhões nos aloenxertos ósseos congelados liofilizados mineralizados (FDBA) e 1 em 2,8 milhões nos aloenxertos ósseos congelados de liofilização desmineralizada (DFDBA) (8, 9, 71, 73). As suas propriedades angiogénicas são menores do que as dos outros substitutos ósseos. A adição de diferentes fatores pró-angiogénicos (biológicos) como VEGF, FGF-2 e PDGF, podem conduzir a um aumento da atividade angiogénica melhorando as propriedades neste tipo de enxerto (73).

Dependendo do método de processamento do aloenxerto, os aloenxertos podem ser osteoindutivos retendo as propriedades biológicas necessárias para recrutar células estaminais mesenquimais no local regenerado e estimular a sua diferenciação em células osteoprogenitoras (101).

No caso dos aloenxertos frescos ou congelados, o risco de transmissão de doenças, antigenicidade e amostragem cruzada extensa bem como o tratamento necessário, tornaram obsoleto o seu uso na medicina dentária atual (23).

Os aloenxertos ósseos congelados liofilizados desmineralizados (DFDBA) são considerados osteocondutivos, apresentam riscos mínimos para a saúde,

propriedades osteoindutivas e mecânicas inferiores aos aloenxertos frescos ou congelados. No entanto, apresentam elevado sucesso clínico. O processo de liofilização afeta o reconhecimento imune no hospedeiro uma vez que ocorre uma deformação na apresentação tridimensional dos antígenos dos leucócitos existentes na superfície das partículas dos aloenxerto (23).

As vantagens dos aloenxertos ósseos congelados liofilizados mineralizados corticais vs. esponjosos incluem maior volume de matriz óssea que aumenta o tempo de reabsorção do enxerto, maior potencial indutivo através de fatores de crescimento armazenados na matriz e menos antigenicidade geral. A sua utilização em combinação com autoenxertos pode aumentar o potencial ósseo do enxerto (23).

Os aloenxertos ósseos congelados liofilizados e desmineralizados, podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com aloenxertos ósseos congelados liofilizados mineralizados ou com autoenxertos. Comparados com outros materiais de regeneração óssea, os aloenxertos ósseos congelados liofilizados e desmineralizados têm a vantagem de apresentarem uma rápida reabsorção e desmineralização, levando a uma exposição das proteínas morfogenéticas (BMPs) armazenadas na matriz que apresentam capacidades osteoindutivas. A sua bioatividade é imprevisível e pode apresentar má formação óssea em alguns lotes comerciais que aparentemente poderá depender da idade do dador, uma vez que em enxertos colhidos de indivíduos mais jovens, existe um maior potencial osteogénico em comparação com enxertos de indivíduos mais idosos.

A sua forma de apresentação pode ser: particulado (mais comum), em *putty*, em gel, em esponjas de colagénio, em folhas e em blocos corticais e esponjosos (21).

1.7.3 Xenoenxertos

A primeira referência da utilização de xenoenxertos em cavidades ósseas asséticas foi em 1889 (23). Os xenoenxertos, que podem ter origem animal (ex. porcino, bovino, equino), coral ou algas, são biocompatíveis, possuem propriedades osteocondutoras e potencial de reabsorção e substituição por osso novo ao longo do tempo. Para além disso, apresenta-se comprovada a sua eficácia de utilização nos diversos procedimentos regenerativos de medicina dentária (21, 23, 71). A sua capacidade de transmissão de doenças é tão baixa, mesmo de partículas infetadas por proteínico

(priões), que a organização mundial de saúde os classifica como tipo IV (sem transmissão) (9).

O xenoenxerto anorgânico de origem bovina, comercialmente disponível, é processado de forma a produzir um mineral ósseo natural sem a componente orgânica, compreende um esqueleto de hidroxiapatita (HA) que retém a estrutura microporosa e macroporosa do osso esponjoso e cortical restante após tratamento de baixa temperatura e extração química do componente orgânico (23). Na literatura é possível observar que no início da utilização deste tipo de enxertos era reportada alguma rejeição por parte do hospedeiro, provavelmente devido às técnicas de extração dos detergentes químicos que deixavam proteínas residuais, produzindo reações adversas (23).

Os xenoenxertos de origem bovina apresentam um risco teórico de transmissão de doença, embora os dados existentes indiquem que o risco de encefalopatia espongiforme bovina (doença das vacas loucas ou BSE) é insignificante (21, 23). Atualmente, o osso desproteínizado mineral derivado de origem bovina é o que apresenta melhor documentação, sendo considerado o padrão de ouro dos xenoenxertos devido à sua biocompatibilidade e osteocondutividade, apresentando-se ainda controversa a sua bio-reabsorção (71).

Os xenoenxertos de origem porcina, equina e novos enxertos de origem bovina já apresentam provas da sua eficácia em termos de biocompatibilidade e de osteocondução em estudos pré-clínicos (vitro e animais), em séries de casos e ensaios clínicos (71, 102).

O carbonato de cálcio de Coralline é obtido a partir de corais naturais, da espécie *Porites* que é composta principalmente por aragonite (> 98% de carbonato de cálcio), uma porosidade relativa de $\pm 45\%$ e que apresenta um tamanho de poro entre os 100 μm e os 200 μm , similar ao presente no osso esponjoso humano (103).

O carbonato de cálcio não requer a transformação superficial para carbonatar (ao contrário de outros materiais de enxerto) a fim de induzir a formação óssea, apresentando o potencial para iniciar a rápida deposição de osso, e é reabsorvível *in vivo*, ao contrário da HA porosa granulométrica que também pode ser derivada do mesmo coral por conversão de hidrotérmica e química (103).

A regeneração óssea alveolar com HA pode ser realizada com ou sem mistura de osso autólogo, apresentando também excelente estabilidade dimensional e sucesso quando utilizada nas elevações do seio maxilar (21).

Comparada a HA derivada dos xenoenxertos, esta apresenta um maior potencial osteocondutor em comparação com HA derivada da síntese (sintética) (23).

1.7.4 Enxerto ósseo aloplástico

Os materiais de enxerto ósseo aloplástico são materiais sintéticos e representam um grande grupo de biomateriais com propriedades biológicas e características mecânicas e químicas diferentes que incluem: fosfatos de cálcio (ex. tricálcio fosfato, hidroxiapatite (sintética), cimentos de fosfato de cálcio etc.), sulfato de cálcio, vidro bioativo e polímeros (71).

Estes apresentam as vantagens de poderem ser fabricados em várias formas, com possibilidade de personalização da porosidade e do tamanhos dos poros, com propriedades físico-químicas variáveis, para além de serem reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, sem restrições à quantidade disponível, apresentam ausência de risco de transmissão da doença e antigenicidade muito baixa e custo moderado. Adicionalmente, são uma válida alternativa para os pacientes que não pretendem a utilização de matérias de origem humana ou animal (21, 73). Os materiais aloplásticos são osteocondutores possibilitando o crescimento interno de capilares, tecidos perivascular e células osteoprogenitoras do leito recetor adjacente no interior do enxerto, mas sem potencial intrínseco para osteogénese ou osteoindução (21, 73).

O sulfato de cálcio e o fosfato de cálcio são alternativas aos auto-enxertos devido à sua biocompatibilidade, características de manipulação, porosidade, diferentes taxas de velocidade de reabsorção e semelhança físico-químicas com o osso (21).

O fosfato de cálcio é um enxerto aloplástico com mais de vinte anos de investigação, que na sua forma porosa denomina-se por tricálcio fosfato (TCP), podendo apresentar-se em duas formas cristalográficas, o α -TCP e o β -TCP (23, 71). Este material apresenta uma rápida reabsorção e substituição pelos tecidos, fazendo com que ocorra uma perda de volume, uma vez que o crescimento ósseo não consegue acompanhar a alta taxa de reabsorção registada, ocorrendo em simultâneo um

encapsulamento de tecido fibroso do TCP que não estimula adequadamente o crescimento ósseo (23, 71).

A apresentação cristalográfica do TCP mais comum é o β -TCP, que apresenta indicações para a regenerações óssea, embora os resultados não sejam previsíveis devido à sua taxa de reabsorção rápida (23).

Atualmente, de forma a tentar conjugar as propriedades de manutenção do espaço e de reabsorção e a conseguir espaço ao crescimento das células ósseas, são propostos materiais de enxertos aloplásticos bifásicos com uma componente de hidroxiapatite (sintéticas) e com uma parte de tricálcio fosfato (71).

O HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) é um componente natural do osso que, na sua forma sintética, apresenta menor solubilidade na presença de fosfato de cálcio natural, apresentando alta resistência a reabsorção fisiológica. Este funciona como um material de enxerto osteofílico e osteocondutor e poderá de forma ainda não conclusiva apresentar propriedades osteoindutivas (23, 71, 88).

A hidroxiapatite sintética encontra-se disponível em diversos formatos e com diversas propriedades: porosa não reabsorvível, sólida não reabsorvível e reabsorvível (não cerâmica, porosa) (23).

A reabsorção da HA encontra-se dependente da temperatura em que é processada. Quando processada a altas temperaturas torna-se não reabsorvível, pois os seus cristais tornam-se mais densos e apresentam um tamanho maior. Quando a mesma HA é processada a baixas temperaturas, torna-se num precipitado não sinterizado (não cerâmico) com partículas de 300 a 400 μm (23).

A HA densa, não reabsorvível, apresenta propriedades osteocondutivas e osteofílicas que atuam maioritariamente como enchimentos biológicos biologicamente inertes. Já uma HA reabsorvível, que é particulada e porosa, apresenta uma taxa de reabsorção lenta e pensa-se ainda que esta atua como um reservatório mineral que induz a formação óssea através de mecanismos osteocondutores (23). Devido à capacidade limitada de reabsorção e remodelação, a sua utilização em aumentos verticais não está recomendada (23).

O vidro bioativo é um aloenxerto não reabsorvível (o osso forma-se em torno das partículas e cresce através da osteocondução). Desenvolvido pela primeira vez na década de 1960 pelo professor Larry Hench, é composto quimicamente por óxido de

silício (45%), óxido de cálcio (24,5%), óxido de sódio (24,5%) e pentóxido de fósforo (6%), apresentando as suas partículas um tamanho variável entre os 90-710 µm a 300-355 µm (23, 101).

O vidro bioativo quando enxertado no local recetor, provoca uma alteração do pH do local, ocorrendo um aumento >10, o que transforma a sua superfície cerâmica bioativa num gel rico em silício. Consequentemente, a camada externa serve de superfície de ligação para células osteogénicas e fibras de colagénio (23). Com a fagocitose por parte das células da camada externa de sílica em forma de gel, ocorre a formação de câmaras ocas de crescimento de fosfato de cálcio que leva à formação de bolsas onde as células osteoprogenitoras podem aderir e diferenciar-se (23). Acredita-se que o vidro bioativo tem uma boa capacidade de manuseamento, propriedades hemostáticas e osteocondutoras que podem atuar como retardador do crescimento epitelial descendente (23, 101).

1.7.5 Diferenças entre xenoenxertos e enxertos aloplásticos

De entre os diferentes xenoenxertos e enxertos aloplásticos, a HA e o fosfato de cálcio possuem a maior capacidade pro-angiogénica. As modificações nos cristais de HA de tamanho nano ou a combinação de fosfato de cálcio com o vidro bioativo, podem conduzir a aumento da atividade pro-angiogénica nas áreas enxertadas (73).

Na revisão sistemática de Lutz R. et al de 2015 (104) é concluído que todos os métodos utilizados para regeneração óssea apresentaram altas taxas de sucesso com exceção dos blocos de aloenxerto, onde foram perdidos mais de 20% dos blocos.

1.7.6 Potenciadores biológicos

Os mecanismos biológicos de vários fatores de crescimento e de diferenciação ou a adição de células e a aplicação de estratégias de entrega do fator de crescimento têm o intuito de potenciar significativamente o resultado da regeneração dos tecidos duros e moles (27, 101, 105). Os mecanismos biológicos podem ser divididos em três grandes grupos: fatores de crescimento, células estaminais e agentes de terapia genética (106). Nesse sentido, tem sido estudada a aplicabilidade dos mecanismos

biológicos como o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I e II), o fator de crescimento transformante beta (TGF- α e TGF- β), o fator de crescimento dos fibroblastos (FCF- α e FCF- β), proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs 1-15), células de estroma de medula óssea e variedades de células estaminais, incluindo células mesenquimatosas, derivadas de adipócitos, e células pluripotentes induzidas (101, 105).

Os fatores de crescimento transmitem sinais para as suas células alvo através da ligação ao recetor, o que resulta na ativação de genes alvo específicos. Por sua vez, o número e a natureza dos genes alvo ativados determinam a resposta celular (107). A relação de dose específica do local e a sequência de diferentes fatores de crescimento contribuem assim para a qualidade e quantidade de regeneração de tecidos. Uma vez que vários tipos de células estão envolvidas na regeneração dos tecidos, a interação de vários fatores de crescimento é necessária para a regeneração tecidual ser bem sucedida (107).

O potencial regenerativo do crescimento e dos fatores de diferenciação depende do material transportador, do efeito das BMPs e dos vários mecanismos biológicos dependentes do material de suporte, que serve como um sistema de entrega e como um andaime para o crescimento celular (105). Foram avaliados vários materiais transportadores para a entrega dos fatores de crescimento nos procedimentos de regeneração óssea, incluindo matrizes de colágeno, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, aloenxertos, xenoenxertos, ácido polilático, ácido poliglicólico e polietilenoglicol (71). O transportador ideal, que deve ser capaz de proporcionar espaço para a regeneração óssea, permitir o crescimento celular e fornecer liberação controlada de moléculas bioativas, ainda não foi descoberto (71, 105).

A maioria das abordagens biológicas ou bioquímicas para promover a osteoindutividade, possuem uma aplicação clínica extremamente limitada, como o uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), as quais apresentam a mais ampla literatura (78, 105).

As BMPs são uma família de proteínas naturalmente presentes no osso e responsáveis pela ativação do desenvolvimento ósseo podendo encorajar a sua formação (27). Foi em 1965 que Urist descobriu a capacidade óssea indutiva a partir de um extrato de proteína do osso desmineralizado, denominado proteína

morfogenética do osso (BMPs) (105). O processo de indução desencadeado pelas BMPs envolve a quimiotaxia, a proliferação e a diferenciação das células progenitoras mesenquimatosas (105). As BMPs podem ser produzidas naturalmente no tecido ósseo pelas células osteoprogenitoras, pelos osteoblastos, pelos condrócitos, pelas plaquetas e pelas células endoteliais que produzem e, após a secreção da matriz extracelular, armazenam temporariamente as BMPs e libertam durante a reparação e a remodelação dos ossos (108). Existe uma caracterização e descrição de 20 proteínas morfogenéticas homodiméricas ou heterodiméricas em humanos e outras espécies, proteínas estas que desempenham um papel crítico no desenvolvimento e na função de vários tipos de células em diferentes tecidos (108).

As BMPs podem ser divididas em 4 subfamílias distintas, de acordo com as suas sequências e funções: BMPs 2 e 4; BMPs 5, 6, 7, 8a e 8b; BMPs 9 e 10; e BMPs 12, 13, 14 (108). As BMP2, BMP4 e BMP7 exibem potencial osteogénico expresso no epitélio dentário. No entanto, algumas BMP mostram ações distintas, como a formação de cartilagem (BMPs 8 e 9), formação trabecular no coração embrionário (BMP10) e desenvolvimento de oócitos e formação folicular (108).

As BMPs 2, 4, 6, 7 e 9 possuem fortes propriedades osteoindutivas, a BMP-2 e BMP-7 estimulam a diferenciação de células do ligamento periodontal ou dos osteoblastos, aumentam a expressão de marcadores de tecido mineralizados quando combinados com células do ligamento periodontal ou osteoblastos em estudos *in vitro* (101). As BMPs também demonstraram minimizar a proliferação e mineralização de cementoblastos e fibroblastos gengivais (101).

Com a biotecnologia recombinante, encontram-se caracterizadas pelo menos 15 BMPs que podem ser produzidas em quantidades purificadas para aplicação terapêutica (105).

A purificação de BMPs apresenta um alto custo monetário uma vez que é realizada a partir de vários quilogramas de extratos ósseos previamente desmineralizados, um processo dispendioso e altamente demorado (108).

No final da década de 1980, as primeiras sequências de codificação para membros da família das BMP foram clonadas e expressadas abrindo possibilidades para a sua futura aplicação terapêutica, mas só em 2001 e 2002 é que a FDA aprovou o uso das rhBMP7 (Eptotermín-a) e da rhBMP2 (Dibotermín-a), denominadas comercialmente

InductOS®, InFUSE® e OP-1 Implant® (108). Em 2014 as BMPs ainda não tinham sido aprovadas pela FDA para utilização em medicina dentária (108).

Verificou-se que a BMP-2 humana recombinante (rhBMP-2) exibe uma atração quimiotaxia em relação ao osteoprogenitor e às células estaminais que servem como fontes de células formadoras de osso (27, 105, 109). Esta exibiu uma atividade osteogénica muito alta em diversos estudos experimentais *in vitro* ou animais e em estudos clínicos, podendo ser aliadas em qualquer um dos tipos de enxerto e com indicações para regeneração óssea e elevação do seio maxilar (108).

É importante ressaltar que as BMP2 têm sido associadas a maior risco de desenvolvimento de cancro, apresentando-se como potenciais carcinogénicos, consoante a dose, o que enfatiza a necessidade de diretrizes apuradas no uso clínico das BMP (108).

Apesar de uma extensa pesquisa e testes pré-clínicos bem-sucedidos, o uso clínico de fatores de crescimento recombinante humano ainda não atingiu um nível de aplicação que refletiria os inúmeros artigos experimentais bem-sucedidos que foram publicados por mais de 15 anos. Os custos e as questões regulatórias, bem como a complexidade de imitar os níveis de dosagem fisiológica no local de entrega, tornaram a introdução dos fatores de crescimento recombinante humano no uso clínico diário mais difícil do que o previsto (107).

Foi descoberto que os fatores de crescimento de fibroblastos 2 ou FGF-2 estimulam a proliferação de fibroblastos bovinos e apresentam um efeito positivo nos tecidos moles, induzindo a proliferação de células epiteliais gengivais, fibroblastos do tecido gengival e do tecido conjuntivo e células do ligamento periodontal (101). O FGF-2 inibe a mineralização e a expressão da fosfatase alcalina por células do ligamento periodontal, mas permite-lhes manter o seu potencial de diferenciação e expressão da osteopontina óssea que tem funções reguladoras do osso (101). Essas características, aliadas ao seu forte potencial angiogénico, podem permitir que o FGF-2 promova um ambiente que favorece a regeneração periodontal (101).

Dos fatores de crescimento e de diferenciação, cinco compartilham uma estrutura similar com as BMPs, outro membro da grande família das TFG- β (101). Tem a função de estimular a proliferação de células do ligamento periodontal, a diferenciação precoce dos osteoblastos e a síntese de matriz extracelular por ambos os tipos de

células. Demonstrou-se que aumentou significativamente a regeneração periodontal em cães e primatas (101).

Uma das formas mais modernas que se encontra em estudo atualmente para melhorar significativamente o aumento da bioatividade dos andaimes e da distribuição do fator de crescimento, é a terapia celular e genética que inclui a utilização de células mesenquimatosas, derivadas de adipócitos e células pluripotentes induzidas (101, 106).

A revisão sistemática de Shanbhag, S. et al de 2015 (110) tinha como objetivo confirmar se a utilização de células mesenquimatosas em combinação com substitutos ósseos acelerava a nova formação óssea e replicava as propriedades do osso autólogo. Comparando a "nova formação óssea" de uma forma histomorfométrica que utilizou células mesenquimatosas em combinação com um xenoenxerto, o resultado foi uma nova formação óssea significativamente maior ou comparável com uma combinação de osso autólogo e xenoenxerto, após 3 a 4 meses, atribuído à presença das células estaminais mesenquimais nativas (110). No caso da adição de células estaminais mesenquimais na combinação de osso autólogo e xenoenxerto não foi demonstrado nenhum benefício significativo (110). As conclusões foram que a adição de células estaminais mesenquimais pode melhorar o potencial regenerativo do xenoenxerto, mas terá pouco efeito adicional numa combinação de osso autólogo e xenoenxerto e que os resultados podem ser limitados no tempo (110). Poder dispensar a colheita de osso autólogo é a única vantagem significativa (110). O fator de crescimento derivado de plaquetas tem a função de estimular a quimiotaxia celular e a mitose, promover a formação óssea aumentando a proliferação dos osteoblastos e bloqueando a diferenciação dos osteoblastos e a expressão dos marcadores de tecido mineralizados osteopontina e osteonectina. Para além disso, tem também efeitos proliferativos sinérgicos quando combinado com aloenxertos (101).

A utilização de células estaminais conjuntamente com aloenxerto ou xenoenxerto é capaz de induzir uma formação de volume de osso nova suficiente para alcançar a estabilidade primária do implante com uma alta percentagem de conteúdo ósseo vital após um período de cicatrização relativamente curto. No entanto, o significado clínico em pequenos defeitos é muito finito (101).

Os concentrados de plaquetas contêm uma combinação de fatores de crescimento, a concentração pode variar entre pacientes e de acordo com o método de produção (107). Os fatores de crescimento que estão contidos nos grânulos alfa das plaquetas podem ser liberados por adição de cloreto de cálcio, trombina alogénica ou por fibrina autóloga, dependendo da técnica de preparação (107). Além dos fatores de crescimento recombinante individuais, os concentrados de plaquetas transmitem uma série de sinais que podem variar na sua força relativa de acordo com os níveis de dose presentes nas preparações individuais (107). De acordo com a natureza dos fatores de crescimento contidos nos concentrados de plaquetas, estes devem melhorar a proliferação mesenquimal e epitelial, bem como a angiogénese (107). O uso de proteínas autógenas dificilmente é prejudicado por problemas regulatórios e está disponível a baixo custo (107). A facilidade de produção e o uso quase irrestrito alimentaram uma aplicação clínica generalizada dos concentrados de plaquetas em procedimentos regenerativos (107).

O plasma rico em plasma (PRP) derivado da centrifugação de sangue total autólogo, com trombina e cloreto de cálcio é considerado como uma boa fonte de fatores de crescimento pois contém fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), fatores de crescimento transformante beta (TGF- β), fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), fatores de crescimento epitelial (EGF), fatores de crescimento da insulina 1 (IGF-1) e fatores de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) (111).

De forma a resumir visualmente o conjunto de materiais analisados ao longo da secção 1.7, dividiram-se os materiais por tipologia e proveniência, apresentando-se as respetivas vantagens e desvantagens na Tabela 5.

Tabela 5 Classificação dos materiais conforme a fonte. Principais prós e contras de cada grupo

Tipo	Fonte	Prós	Contras
Autoenxerto	Paciente	Células osteogénicas verdadeiras vivas Fatores de crescimento Sem risco de transmissão de doenças	Dor Infeção Complexidade da cirurgia Limitações de quantidade
Aloenxerto	Outro Humano	Osteocondutivo	Risco de transmissão de doenças
Xenoenxerto	Outra espécie	HA: volume e estabilidade similar ao humano	Osteocondutividade apenas
		Colagénio: acelera a formação óssea	
Aloplásticos	Sintético	Ausência de risco de transmissão de doenças	Osteocondutividade apenas
	Hidroxiapatite	Reabsorção lenta Preserva o volume Bom transportador de fatores de crescimento	
	TCP	Reabsorção rápida Substituição por novo osso	
	Vidro bioativo	Bioativo - acelera a formação óssea Reabsorção rápida Substituição por novo osso	

1.8 Tipos de membranas e as suas diferenças

Dois grandes grupos de membranas não reabsorvíveis e reabsorvíveis são atualmente utilizadas na ROG e na RTG. O objetivo das mesmas, como descrito nos capítulos 1.5 e 1.6, é promover a exclusão celular (112).

As características ambicionadas nas membranas são: biocompatibilidade, estabilidade, capacidade de oclusão celular com exclusão das células de crescimento indesejável, integração nos tecidos do hospedeiro, duração da função de barreira pelo

tempo requerido, capacidade de fácil manuseamento clínico e capacidade de manter o espaço criado (21, 75, 105, 112).

Por biocompatibilidade de uma membrana entende-se que a interação desta com os tecidos não afeta negativamente o tecido circundante, o resultado ou a segurança geral do paciente (78).

A membrana deve ter uma rigidez adequada para criar e manter o espaço para crescer, de forma às células ósseas poderem povoar, ocorrendo a regeneração óssea. Esta qualidade está predominantemente relacionada com a espessura da membrana (78).

Além disso, uma membrana deve fornecer um espaço ideal que pode ser mantido para o crescimento do tecido, mas também deve fornecer suporte adequado para o tecido, mesmo em grandes defeitos (78). O material também deve ser adequadamente maleável para fornecer a geometria específica necessária para a reconstrução funcional, mas ser suficientemente rígido para suportar as pressões exercidas por forças externas, como a mastigação (78). Se a membrana colapsar no espaço do defeito, o volume para a regeneração é reduzido e os resultados clínicos pretendidos não serão alcançados (78).

A propriedade de oclusividade encontra-se intimamente ligada à porosidade da membrana. Esta é uma das características essenciais de uma membrana pela sua influência sobre o potencial de invasão celular, devendo ser suficientemente oclusiva para evitar a formação de tecido fibroso, o que caso não ocorra pode impedir ou retardar a formação óssea (78).

As membranas que apresentam uma arquitetura porosa têm como objetivo facilitar a difusão de fluidos, oxigênio, nutrientes e substâncias bioativas para o crescimento celular, vitais para a regeneração dos tecidos moles e ósseos (78). O tamanho dos poros deverá ter em conta a exclusão das células epiteliais ou fibroblastos gengivais, impedindo que estas células de rápido crescimento superpopulem o espaço de defeitos e inibam a infiltração e a atividade das células formadoras de ossos (78). Outro dos problemas que um maior tamanho de poro cria é a facilidade por parte das bactérias de passarem a membrana e ocorrer uma infecção no local regenerado (78). Por outro lado, no caso dos poros apresentarem um reduzido tamanho, a migração

celular torna-se limitada, o que leva a um aumento da deposição de colagénio, formação de tecido a vasculares e ausência de crescimento e infiltração de capilar sanguíneos na área do enxerto (78).

O conceito da integração do tecido com a membrana é um ponto crasso de todas as técnicas de RTG e de ROG, pois é essencial que o tecido hospedeiro se integre com a membrana de forma a estabilizar o processo de cicatrização e ajudar a criar uma barreira entre o osso e o material evitando a incorporação de tecido conjuntivo (105). A integridade estrutural da membrana e a capacidade de adaptação das bordas ao osso primitivo adjacente constituem pré-requisitos para as ROG e RTG previsíveis (78). A integração do tecido com a membrana e os contornos do osso adjacente influenciará decisivamente a manutenção do espaço, que poderá ser difícil no caso de as membranas serem muito rígidas e não apresentarem capacidade de se moldar à forma do defeito (78).

Uma membrana deve ser prática e fácil no seu manuseamento clínico. As membranas muito rígidas ou muito maleáveis podem levar a complicações como a falta de adaptação ao defeito (78, 105). Outra das complicações que pode ocorrer com membranas que não permitam uma boa adaptação e recorte com simplicidade é a perfuração do tecido mole por parte das bordas afiadas, conduzindo a uma exposição da membrana (78).

As membranas deveram ser adaptadas ao defeito ósseo e, caso necessário, podem ser estabilizadas com mini parafusos e tachas não reabsorvíveis e taxas reabsorvíveis feitas a partir de ácido polilático ou, em alternativa, utilizando técnicas de sutura modificadas (21, 113). Independentemente do tipo de sistema de fixação, o uso de pinos de fixação pode acarretar um risco de perfuração de estruturas anatómicas importantes, como o nervo alveolar inferior, o seio maxilar ou as raízes dos dentes adjacentes ao local cirúrgico. Até agora, não há acordo sobre se pinos ou parafusos não reabsorvíveis devem ser removidos após a cicatrização, pois o deslocamento e a migração para os tecidos adjacentes pode causar potencialmente uma rejeição ou sensibilidade (113). A remoção dos pinos ou parafusos apresenta riscos como perda óssea, lesões nervosas, formação de cicatrizes e complicações cirúrgicas (113).

Na literatura científica não existem evidências em relação a uma vantagem na melhoria do desempenho das membranas quando fixadas na contenção do enxerto e na melhoria da minimização do micromovimentos da membrana (21).

Idealmente, o seu efeito de barreira e o isolamento de defeitos por parte da membrana devem ser mantidos por 2-4 meses, de forma a permitir a geração e maturação de células da linhagem celular osteoblástica ou cementoblástica (29, 80).

O uso de membranas sobre os enxertos ósseos particulados parece reduzir a tendência para que o enxerto ósseo seja reabsorvido durante a fase de cicatrização, devendo-se ressaltar que a tendência de absorção dos enxertos ósseos durante a fase de cicatrização também ocorre mesmo se o enxerto estiver protegido por uma membrana e se não ocorrerem complicações (114).

1.8.1 Membranas não reabsorvíveis

As membranas não reabsorvíveis (e-PTFE ou d-PTFE reforçado ou não a titânio e membranas de malha de titânio) não se degradam nem sofrem solubilização, o que lhes fornece uma função de barreira efetiva em termos de biocompatibilidade e pelo tempo desejado. Estas são também de fácil manipulação clínica, apresentam um efeito anti-angiogénico local e é imprescindível uma segunda intervenção cirúrgica para a sua remoção (21, 73, 78, 112).

As membranas de politetrafluoretileno expandido (e-PTFE) são constituídas por um polímero quimicamente estável e biologicamente inerte, com estrutura porosa e forma flexível, oclusividade celular plena resistente à degradação enzimática e microbiológica e não provoca reações imunológicas adversas, com uma região oclusiva celular e uma região aderente celular coronal externa (21, 71, 72, 78, 105). O bordo coronal apresenta uma distância intermodal de 25 mm e o colar da microestrutura aberto facilita a formação precoce do coágulo e a fixação da fibra de colagénio na estabilização e fixação da membrana (78). A porção oclusiva tem uma distância intermodal de menos de 8 mm, permitindo a entrada de nutrientes e evitando a infiltração de células dos tecidos (78). O e-PTFE apresenta ainda numerosos pequenos poros que restringem a migração de células epiteliais e incentivam a fixação das células dos tecidos estabilizando a interface entre o hospedeiro e o tecido (71, 78).

As membranas e-PTFE têm aplicabilidade tanto na regeneração periodontal como na regeneração óssea (71, 72).

Encontra-se demonstrado o sucesso das mesmas mesmo sem a utilização de um material de enxerto por baixo (71).

Apesar do sucesso demonstrado e comprovado das membranas de ePTFE, as complicações de deiscência nos tecidos moles com exposição da membrana e infecções prejudicam o volume final obtido, comprometendo completamente a ROG (21, 71, 105). Na ocorrência de uma exposição da membrana de e-PTFE, esta deve ser removida imediatamente aos mínimos sinais clínicos de inflamação ou infecção (71, 78, 115, 116).

Atualmente, as membranas e-PTFE foram descontinuadas e não estão disponíveis para uso em medicina dentária, mas qualquer membrana nova compara os resultados com estas devido à sua vasta documentação e resultados descritos, apresentando quase todos os requisitos de uma membrana ideal (75, 78, 105).

As membranas de e-PTFE reforçadas com titânio consistem numa camada dupla de ePTFE com uma estrutura de titânio interposta, permitindo que a manutenção do espaço, sobretudo em defeitos de maior amplitude em áreas supracrestais (aumentos verticais), e a estabilidade sejam fáceis de alcançar (71, 105).

As membranas de politetrafluoretileno de alta densidade (d-PTFE) foram desenvolvidas em 1993 e, como o seu nome indica, são fabricadas a partir de politetrafluoretileno de alta densidade, com um tamanho de poros submicrónico (0,2 μm) (21, 78). Estas apresentam uma oclusividade celular plena e, devido à sua alta densidade e reduzido tamanho dos poros, a infiltração bacteriana no local da regeneração óssea é eliminada. Adicionalmente, apresentam mínima inflamação quando expostas à cavidade oral (pois bloqueiam completamente a penetração de alimentos e bactérias) continuando a exercer o seu efeito barreira, não se integram com o tecido de forma a estabilizarem e a sua aplicabilidade em humanos está cientificamente demonstrada (21, 78). Quando exposta, o risco de infecção é menor do que o da e-PTFE (78).

As malhas de titânio, descritas por Boyne et al. em 1969 para a reconstrução de grandes defeitos ósseos, apresentam-se como barreira que maximiza a contenção do enxerto e suprime os problemas de colapso e de manutenção de espaço associados às membranas reabsorvíveis ou membranas não reabsorvíveis que não apresentam um reforço a titânio (21, 78). As suas inúmeras aplicações cirúrgicas derivam do facto deste tipo de malha apresentar alta resistência e rigidez, evitando o colapso do contorno; a baixa densidade, o baixo peso e a elasticidade previnem a compressão

da mucosa; plasticidade que permite flexão, contorno e adaptação ao defeito; resistência à corrosão e capacidade de suportar altas temperaturas (78).

A rigidez das malhas de titânio está ligada à irritação da mucosa e, conseqüentemente, à exposição das mesmas. Para além disso, os bordos afiados, causados pelo corte para modelagem e adaptação, podem também ser responsáveis pela exposição (78).

A manutenção espacial e a resistência ao colapso são influenciadas pela espessura das malhas de titânio onde devem estar em equilíbrio, de forma a diminuir a probabilidade de irritação da mucosa (78).

As maiores complicações das malha de titânio decorrem da exposição e do crescimento do tecido mole (78). As malhas de titânio disponíveis comercialmente apresentam uma macroporosidade na faixa milimétrica pensada para desempenhar um papel crítico na manutenção e passagem do suprimento de sangue, melhorando a estabilidade da ferida através da integração dos tecidos e permitindo a difusão de nutrientes extracelulares através da membrana; outra das vantagens é a fixação dos tecidos moles, que podem estabilizar e restringir a migração de células epiteliais, o que torna a sua remoção na segunda cirurgia difícil (78).

1.8.2 Membranas reabsorvíveis

As membranas reabsorvíveis dividem-se em duas grandes categorias: as naturais produzidas a partir de vários tipos de colagénio de origem antrópica (ex. colagénio tipo I ou III), dura-mater, fásia lata liofilizada e aloenxertos de dura-mater liofilizadas ou sintéticas fabricadas de poliésteres alifáticos, poliuretano, poliglactina 910, ácido polilático, ácido poliglicólico, polihidroxibutirato, sulfato de cálcio, copolímeros do ácido polilático e poliglicólico, sendo produzidas através de polímeros naturais ou sintéticos biodegradáveis. As membranas reabsorvíveis podem ser utilizadas na RTG e na ROG, apresentando como grande vantagem a compatibilidade biológica, baixa antigenicidade, baixa citotoxicidade a desnecessidade de realização de uma segunda cirurgia para a sua remoção, uma vez que são degradadas fisiologicamente pelo organismo do hospedeiro (21, 71, 78, 80, 105, 112, 115). As membranas reabsorvíveis

apresentam ainda uma redução do risco de morbidade, do risco de danos nos tecidos e melhor desempenho do ponto de vista custo-benefício (71, 78).

Em função da falta de rigidez apresentada pelas membranas reabsorvíveis, as mesmas devem ser empregues em combinação com um material de enxerto de forma a assegurar uma manutenção espacial e, conseqüentemente, um aumento do volume ósseo (21, 105). Deve ser dada especial atenção à sua estabilização, especialmente quando utilizadas em combinação com grandes enxertos particulados, devido à sua deficiência na proteção e manutenção dos enxertos a serem estabilizados (78).

As membranas reabsorvíveis quando num meio aquoso podem degradar-se por enzimas (as de colagénio) ou por hidrólise (as sintéticas), processo que é constituído por quatro estágios: hidratação, perda de resistência, perda de integridade da massa e solubilização por fagocitose. O tempo de degradação global é correlacionado com a natureza e o grau de cristalização do polímero ou material que constitui a membrana, o pH ambiente, a temperatura local (21, 72). Em função destes fatores locais, o tempo de reabsorção das membranas reabsorvíveis, que se inicia logo após a sua colocação, não o torna exato, não sendo possível controlar rigorosamente o processo de reabsorção enzimática derivada dos leucócitos e macrófagos. Este processo encontra-se diretamente relacionado com o processo de cicatrização e poderá, em última instância, condicionar a regeneração óssea (72, 78, 112, 117).

Nas membranas reabsorvíveis, quando expostas acidentalmente devido a uma deiscência dos tecidos moles e/ou associadas a reações inflamatórias, a comunicação com a cavidade oral acelera rapidamente a taxa de reabsorção e degradação da membrana em virtude da atividade enzimática dos macrófagos, dos neutrófilos e das bactérias colagenolíticas. A aceleração da taxa de absorção e degradação é, por um lado, benéfica pois reduz a contaminação bacteriana com a zona óssea regenerada permitindo a cicatrização do tecido mole. Por outro lado, a membrana perde força e ocorre um colapso do espaço, o que resulta numa menor taxa de osso regenerado ou mesmo no comprometimento total da regeneração planeada (21, 71, 78, 116).

As membranas reabsorvíveis estão associadas a um aumento da espessura do tecido conetivo onde são aplicadas. A exposição de uma membrana pode comprometer o resultado final e levar a uma infeção (94). A exposição prematura de uma membrana de colágeno em procedimentos ROG varia de 30% a 50%, podendo levar a uma redução de 81% da quantidade de osso regenerado (80).

O colagénio exógeno desempenha funções biológicas, que vão desde a atração e ativação dos neutrófilos e fibroblastos, participação na formação de coágulos sanguíneos através da promoção da agregação plaquetária e estabilização do coágulo, quimiotático para fibroblastos de ligamento periodontal e fibroblastos gengivais, um dos principais componentes do tecido conjuntivo periodontal, bem como a sua baixa imunogenicidade e ampla disponibilidade tornam o colagénio um biomaterial atraente (115, 117, 118). A grande desvantagem do colagénio nativo é a rápida biodegradação (2 a 32 semanas) pela atividade enzimática dos macrófagos e leucócitos polimorfo-nucleares, originando uma afrouxa da resistência e colapso da membrana, permitindo que tipos de células indesejáveis ingressem na área regenerada anteriormente isolada (115, 118).

As membranas de colagénio, que além das suas funções biológicas também servem de esqueleto, derivam de uma série de fontes distintas e produzidas de várias maneiras consoante o fabricante, promovem a proliferação de osteoblastos humanos e a atividade do fosfato alcalino e apresentam um efeito pró-angiogénico devido à liberação de inibidores da proli-hidroxilase (L-MIM e DMGO) e de uma componente (NC1) anti-angiogénica (21, 71, 73, 78, 118).

Num artigo de relato de caso clínico de Almazrooa S.A. et al de 2014 (118) é descrito que, embora as membranas de colagénio reabsorvíveis sejam devolvidas para que se reabsorvam de uma forma bastante rápida, histologicamente é possível observar que por vezes a reabsorção não ocorre como seria de esperar, mas que isso não induz no organismo nenhuma reação por corpo estranho.

As membranas de colagénio nativo não reticulado são a tipologia de membranas reabsorvíveis mais utilizada, apresentando uma excelente biocompatibilidade, uma baixa resposta imunológica e promovendo a cicatrização induzindo a migração de fibroblastos, mecanicamente maleáveis, adaptáveis, fáceis de manipular clinicamente. Estas membranas apresentam ainda capacidade de regeneração óssea similar às membranas não reabsorvíveis (75, 119). Apesar dessas vantagens, o período funcional reduzido pode restringir o volume ósseo formado devido à perda de oclusividade celular e à maior suscetibilidade de degradação por bactérias (119).

Quando a exposição prematura de uma membrana de colagénio ao ambiente oral ocorre, as bactérias da flora oral aderem à superfície da membrana produzindo proteinases com a capacidade de degradar as membranas de colagénio (80).

Devido à sua falta de rigidez, as membranas de colagénio não possuem capacidade para manter o espaço, mas produzem uma resposta positiva nos tecidos moles (21, 105).

É sugerido que a aplicação de uma dupla camada de membrana de colagénio (técnica de camada dupla) reduz os micromovimentos e melhora sua estabilização (71). Com o intuito de comprovar histologicamente a bio-degradação de duas camadas de membrana de colagénio (Bio-Gides®) em comparação com a de uma única camada, foi realizado um estudo em ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar), no qual foi observado que uma camada dupla conduz a um aumento de espessura e da área de colagénio (117). Contudo, em termos de área óssea regenerada, os resultados entre os ratos intervencionados com uma ou com duas camadas foram similares (117).

De forma a melhorar as propriedades mecânicas e compensar as desvantagens das membranas de colagénio nativo não reticulado, novos processos de reticulação foram investigados e desenvolvidos. Estas modificações, do ponto de vista químico e físico (ex. radiação ultravioleta, glutaraldeído, difenil-fosforilazida ou hexametilenodiisocianato), levaram a um aumento do grau de reticulação entre as fibras de colágeno, permitindo aumentar a estabilidade térmica, a resistência mecânica e a resistência à atividade enzimática. Adicionalmente, estas modificações variam significativamente face ao método de reticulação utilizado na produção das membranas de colagénio reticulado também denominadas de membranas de colagénio *cross-linked* (71, 80, 115, 117, 119). O grau de reticulação e a resistência resultante da degradação podem depender do método utilizado para a reticulação do colágeno que compõe as membranas (80).

Vários estudos alertam que algumas das técnicas de reticulação tornam as membranas à base de colagénio parcialmente citotóxicas, tornando-as incompatíveis à atração e proliferação de fibroblastos PDL, osteoblastos, retardando a vascularização e limitando a integração nos tecidos. Para além disso, o aumento da reticulação diminui a absorção de água e aumenta a rigidez da membrana dificultando o manuseio clínico (115, 117).

A membrana de colagénio quimicamente reticulada exibe uma excelente biocompatibilidade e uma resposta inflamatória mínima, podendo ser previsivelmente utilizada em ROG (71, 119). No entanto, vários ensaios clínicos randomizados controlados observaram efeitos adversos significativos na regeneração óssea, associados a exposição prematura da membrana e infecções (119). O ensaio clínico controlado randomizado duplo cego de Annen et al. 2011 reportado por Leen JH et al 2015 refere que a membrana de colagénio quimicamente reticulada, com um tempo de reabsorção prolongado, estava associada a complicações significativamente maiores e a uma menor eficácia da regeneração óssea, quando comparada com as membranas de colagénio nativo não reticulado (119).

A matriz de colagénio reticulado durante a sua produção pode sofrer uma modificação física com um tratamento de hidrotermal, que conduz a uma alta resistência à tração e resistência à degradação e a limitadas respostas citotóxicas. Os estudos clínicos e ensaios clínicos controlados em humanos que avaliaram a sua eficácia e segurança ainda são limitados, mas os resultados aparentam ser similares aos obtidos com as membranas de colagénio nativo não reticulado (119).

Num estudo animal conduzido em ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar), onde se pretendia comparar a biodegradação de diferentes membranas de colagénio reticulado com uma base de comparação a membrana de colagénio não reticulado (Bio-Gides®), foi possível concluir que as membranas reticuladas de colagénio tipo I e III derivado de bovinos ou porcino estavam associadas a um tempo de biodegradação mais prolongado, uma diminuição da integração e vascularização com os tecidos circundantes, chegando a provocar reações de corpo estranho (115).

Num ensaio clínico de Klinger A. et al de 2010 (80), com o objetivo de comparar os perfis de degradação de três membranas de colagénio diferentes (reticulados com ribose, glutaraldeído reticulado e não reticulada) em condições que imitam a exposição à cavidade oral, foram encontradas diferenças significativas para a membrana reticulada com ribose em termos de integridade após 10 dias na cavidade oral. O estudo indica que estas diferenças podem ser fatores importantes e determinantes no desfecho positivo das ROG em caso de exposição prematura da membrana (80).

As membranas poliméricas não apresentam nenhum efeito pro-angiogénico inerente notável e são principalmente usadas como andaimes para a liberação controlada de fatores pró-angiogénicos (73).

As membranas de copolímero de ácido polilático/ácido poliglicólico (PLGA) modificadas com N-metil-2-pirrolidona como um plastificante podem ser utilizadas nas ROG de grandes defeitos peri-implantes mas parecem ser suscetíveis de fratura quando não são suportadas por material de enxerto, indicando que a estabilidade mecânica da membrana é insuficiente para esse tipo de aplicação (71). Em combinação com o material de enxerto, o PLGA realizou-se de forma semelhante ao colágeno nativo (71).

Uma nova abordagem, com o objetivo de simplificar o manuseio clínico, é a utilização de uma membrana de polímero sintética composta de polietilenoglicole que se apresenta em gel e solidifica no local aplicado (71). O polietileno glicol é degradado por hidrólise sem subprodutos ácidos, mas desencadeia reações do corpo estranho nos tecidos circundantes (71). Estudos pré-clínicos indicaram que este material é altamente biocompatível, oclusivo celular e permite a formação de quantidades semelhantes de novo osso em comparação com outros tipos de materiais, como e-PTFE e ácido polilático (71). Num outro ensaio controlado randomizado reportado na revisão narrativa de Benic GI et al 2014, a membrana de polietilenoglicol teve o mesmo sucesso que a membrana de colagénio em termos de reparação de defeitos verticais de deiscências ósseas peri-implantares (71).

A escolha da membrana deverá ter em conta o termo de duração requerida da função de membrana para a regeneração tecidual. Quando se pretendem regenerações de maiores volumes ósseos, são mais previsíveis com as membranas de ePTFE do que com as membranas reabsorvíveis (21, 105). Alguns estudos apresentam valores diferentes com uma média de preenchimento de osso de 92% para a combinação membrana de colagénio + xenoenxerto em comparação com os 78% da combinação ePTFE + xenoenxerto (21). Como anteriormente explicado, estes valores estão relacionados com a exposição accidental da membrana, ou seja, quando ocorre a exposição accidental de uma membrana de colagénio, o preenchimento do defeito ósseo pode ocorrer quase na totalidade, o que não ocorre nas membranas de ePTFE. Neste caso, uma exposição obriga à remoção prematura das membranas de ePTFE, afetando negativamente o volume ósseo regenerado (21). Estes factos ocorreram em

16% dos casos com membrana de colagénio. No que diz respeito às membranas de ePTFE, 24% tiveram de ser removidas prematuramente logo no momento da remoção da sutura, sendo que no final do tempo previsto, 44% das membranas ePTFE tinham sido removidas precocemente (21). É essencial que um retalho seja suturado sem tensão e que a reabilitação provisória não faça pressão sobre a área regenerada a fim de evitar que esta complicação ocorra (8, 9).

A revisão sistemática de Sanz-Sanchez, I. et al de 2015 (102) refere que a exposição da membrana tem um impacto negativo significativo nos resultados regenerados e que, nos locais onde não ocorreu uma exposição, ocorre um aumento significativamente maior em comparação com os locais expostos (WMD= 3,1 mm).

O artigo de revisão de Benic G e Hammerler H de 2014 (71) conclui que o uso de membranas não reabsorvíveis apresentou menores ganhos ósseos nas regenerações horizontais, maior necessidade de procedimentos adicionais de enxerto e maiores taxas de complicações, em comparação com o uso de membranas reabsorvíveis ou sem utilização de membrana.

1.9 Técnicas de sinus lift

As técnicas de *sinus lift* foram desenvolvidas para ultrapassar as limitações ósseas inerentes às reabsorções ósseas combinadas com a pneumatização do seio maxilar que ocorrem na maxila posterior (120), como descrito no capítulo 1.2. O estudo retrospectivo de Seong, W. J. et al (121) observou que em 54,4% dos casos onde foram colocados implantes foi necessário proceder a algum tipo de elevação do seio maxilar. Na revisão de McAllister S. (21) é indicado que a altura de osso residual na maxila posterior edêntula, em 43% dos locais onde foi proposto colocar o implante dentário, tinha uma altura óssea ≤ 4 mm (21).

Estas limitações ósseas poderão ser mais ou menos severas e as técnicas que serão em baixo descritas pretendem compensar estas limitações de qualidade e quantidade óssea de forma a possibilitar a colocação de implantes dentários com comprimento maior ou igual a 8 mm (15, 120, 122, 123).

Encontra-se descrito na literatura que a redução do volume do seio maxilar que ocorrer após uma elevação dos seios maxilar em virtude do volume ocupado pelo enxerto não interfere nas funções do seio maxilar (95).

A elevação do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral, conjuntamente com o enxerto ósseo, é a opção terapêutica preferida para colocar implantes na maxila posterior quando o osso disponível é <5 mm (21, 120, 124-126). Quando a disponibilidade de osso varia entre os 3mm e os 5mm, a realização de uma osteotomia lateral e colocação simultânea do implante de comprimento padrão apresenta-se como uma opção (121, 124). Já quando é entre 5 e 8 mm, a opção de implante curto é uma alternativa válida complementada com técnicas de elevação de seio maxilar menores (ex. osteótomos) (120). Quando se prevê uma relação coroa /raiz desfavorável, o aumento vertical do osso alveolar deve ser considerado, realizando em simultâneo as técnicas de elevação do seio maxilar (21) .

A escolha de qualquer conceito terapêutico deve basear-se principalmente na anatomia do local e/ou na patologia do seio, na avaliação da extensão do aumento ósseo desejado, do tamanho do osso alveolar pré-operatório e de outros fatores relacionados com o paciente, principalmente o estado geral de saúde dos sujeitos, o seu estilo de vida (tabagismo, higiene oral) e as suas preferências, o que pode aconselhar a opção de implante curto, devido à cirurgia e à morbidade mais exigentes associadas à técnica de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral (21, 120).

1.9.1 Técnica de Osteótomos

A Técnica de Osteótomos ou transalveolar foi descrita por Summers em 1994 (21, 120, 127). Nesta técnica, a elevação do pavimento do seio maxilar é realizada através de um colapso interno do pico crestal do osso residual do pavimento do seio maxilar com utilização de osteótomos especialmente projetados que o elevam.

Simultaneamente, pode ou não ser compactado o material de enxerto de osso, através da osteotomia preparada, para a colocação do implante dentário, que pode, ou não, ser realizada em simultâneo (21, 128-136).

Descrição da técnica:

- 1) A membrana de *Schneider* é elevada usando um kit de osteótomos de vários diâmetros através de uma técnica de aproximação pela zona cristal sem que seja necessária a preparação de uma janela lateral;
- 2) É efetuada uma incisão na zona cristal e são deslocados os retalhos;
- 3) É marcada a zona exata do implante com uma broca esférica de pequeno calibre;
- 4) A preparação é alargada com 2 brocas esféricas até um diâmetro 0,5 mm inferior ao do implante escolhido;
- 5) Após confirmada a distância do seio maxilar, perfurar com brocas de pequeno calibre até uma distância de cerca de 2 mm do seio maxilar;
- 6) O primeiro osteótomo usado é de pequeno calibre. Este é introduzido através de pequenas “marteladas” até atingir o seio maxilar. Depois disso é introduzido mais 1 mm, provocando uma fratura em “ramo verde”;
- 7) O segundo osteótomo tem um diâmetro ligeiramente superior ao primeiro e serve para aumentar a área de fratura. É introduzido à mesma distância que o primeiro.
- 8) O terceiro osteótomo é reto, com um diâmetro 1-1,5 mm inferior ao implante que irá ser colocado. O osteótomo vai criar uma espécie de “tenda” no interior do seio maxilar, permitindo o seu preenchimento com enxerto ósseo.

Posteriormente a técnica de osteótomos descrita por Summer R. (127) foi modificada por Cosi F. e Luccioli M. 2000 (137), a qual consiste em passar a sequência de broca do implante até à penúltima broca do implante a colocar, ficando a 2 mm do pavimento do seio maxilar. Em seguida, em vez da última broca, passamos o osteótomo que corresponde ao diâmetro do implante a colocar e inserimos o implante (137).

A técnica de osteótomos para ganho de altura óssea na região do seio maxilar é menos invasiva do que a técnica de osteotomia lateral (21).

A elevação do seio maxilar usando a abordagem transalveolar pode ser utilizada per si ou como um complemento da técnica de osteotomia lateral (138). Um pré-requisito na utilização desta técnica é que a estabilidade primária do implante seja alcançada (138). Esta técnica é previsível com baixa incidência de complicações intra e pós-operatório, apresentando-se o rompimento da membrana de *Schneider* com uma taxa de incidência de 3,8%, a complicação intraoperatória mais comum, e a taxa de infeção do enxerto pós-operatória é de 0,8% (139, 140).

Quando a estabilidade primária não ocorre, ou ocorreu uma perfurações da membrana de *Schneider*, impõe-se uma mudança para a realização de uma técnica de janela lateral (138).

Anitua E. et al (136), no seu artigo retrospectivo de 2016, indica que a formação óssea espontânea estende-se em torno dos implantes quando eles penetraram 2 a 3mm no seio maxilar. No entanto, os implantes que penetraram 5mm ou mais mostraram apenas um crescimento parcial do osso novo.

Na literatura é apontado um valor de 6mm descrito por Summers em 1994 (127) como um valor mínimo para a utilização da abordagem transalveolar. Porém não existe uma evidência concreta sobre a altura óssea mínima inicial sobre a qual é recomendada, sendo possível observar na literatura valores tão diversos como 2,9mm ou 6,9mm (136, 138, 141, 142).

Na revisão de McAllister e Haghighat de 2007 (21) é indicado que a altura pré-operatória mínima deve ser de 5mm para obter uma elevação adequada do pavimento sinusal sem risco indevido de uma perfuração da membrana Schneideriana. Outro dos aspetos importantes descritos é que a quantidade de aumento alcançado pela técnica de osteótomo pode variar entre os 3 e os 5mm (21).

No ensaio clínico multicêntrico de Gonzalez S. et al de 2014 (133), onde se realizou a técnica de elevação do seio maxilar pela técnica de osteótomos, quando o osso residual era inferior ou igual a 4mm num dos grupos e maior do que 4mm no outro grupo, observou-se que, mesmo nos casos de osso menor ou igual a 4mm, esta é uma técnica que parece viável (133). Os resultados clínicos foram independentes da idade, género e etnia, apresentando-se a taxa de sucesso acumulado de 100% para o (≤ 4 mm) e 98,51% para o grupo (> 4 mm), após um período de 6 a 100 meses (uma média de 29,7 meses) de carga (133). A média de perda óssea crestal em redor dos implantes apresentou um valor de 0,55 mm (intervalo interquartil [IQR] = 0,5 [0-1]) para o grupo (≤ 4 mm) e uma perda média de 0,07mm (IQR = 0 [0-0]) de osso crestal para o grupo (> 4 mm), não se apresentando estas diferenças como estatisticamente significativas entre os dois grupos (133).

O estudo retrospectivo de Spinato S. et al de 2015 (135), realizado a partir de tomografias computadorizadas de feixe cónico, onde foram incluídos 60 pacientes e colocados 60 implantes pela técnica de osteótomos com uma altura óssea residual de ≤ 5 mm, demonstrou que esta técnica é mais apropriada e previsível, com um ganho

de altura óssea intra-sinusal, em seio maxilares com uma largura mais estreita (<13,27mm) do que em seios maxilares mais largos (≥13,27mm), sendo esta estatisticamente significativa.

A revisão sistemática de Tan WC et al de 2008 observou que as taxas de sobrevivência de implantes colocados em locais que foram sujeitos a um aumento através da técnica transalveolar são comparáveis aos de locais não aumentados (139). Na mesma revisão sistemática é apontada uma taxa de sobrevivência aos três anos de 92,8% (95% CI: 87,4–96,0%) e que quanto maior a altura de osso nativo pré existente, maior a taxa de sobrevivência (139).

Não existe nenhuma evidência concreta que demonstre que a introdução de um material de enxerto melhora o prognóstico (138).

Os melhores materiais de enxerto mais extensamente documentados na abordagem com osteótomos são o coágulo, os enxertos autólogos e os xenoenxertos bovinos (138). Os enxertos sofrem alguma contração ao longo do tempo, sendo que em dois estudos é referido que o de xenoenxerto bovino diminuiu de 2,7 mm na inserção do implante para 1,9 mm aos 3 anos e num outro a redução foi de 1,2 a 1,5 mm em 2 anos (136).

No relatório preliminar do ensaio clínico randomizado de boca dividida de Checchi L. et al de 2010 (143), onde se pretendeu observar as complicações e preferências dos pacientes entre a técnica de Cosci e a técnica de Summers, concluiu-se que ambas as técnicas foram bem-sucedidas, mas a técnica Cosci exigiu menor tempo cirúrgico, produziu menos morbidade intra e pós-operatória e foi preferida pelos pacientes.

Num estudo onde, de forma endoscópica, foi controlada a introdução do material de enxerto em simultâneo com a técnica transalveolar, foram observadas perfurações da membrana *Schneider* que não puderam ser diagnosticadas clinicamente e o material de enxerto deslocou-se para dentro do seio maxilar, o que pode acarretar infeções oculares por corpo estranho (138).

No ensaio clínico randomizado realizado em dois centros e conduzido por Markovic, A. et al em 2016 (144), foram colocados pela técnica de osteótomos 180 implantes em 45 pacientes com uma altura média de osso residual de $6,59 \pm 0,45$ mm. Os pacientes foram divididos em quatro grupos nos quais, em conjunto com a utilização da técnica de osteótomos, era inserido fosfato de beta-tricálcico (β -TCP) ou osso bovino

desproteínizado (DBB) ou a combinação de ambos os biomateriais (β -TCP+ DBB). No quarto grupo nenhum material de enxerto era adicionado (144). Os autores concluíram que o uso de enxerto não melhora significativamente a estabilidade primária dos implantes dentários, o ganho de altura óssea obtido no seio reduz significativamente ($p < 0,001$) ao longo do tempo, independentemente do material de enxerto ser aplicado ou não (DBB: 66,34%; β -TCP: 61,44%; sem utilização de enxerto: 53,02%; β -TCP + DBB: 33,47%) e que a utilização de materiais de enxerto não oferece nenhuma vantagem significativa para o sucesso clínico dos implantes (144).

Na revisão de Jensen S. et al de 2009 (138) observou-se uma taxa de sobrevivência com uma mediana de 96% de implantes colocados em locais onde foi realizada uma técnica transalveolar, comparáveis às taxas de sobrevivência de implantes colocados em osso nativo.

No ensaio clínico de 2017 conduzido por Tetsuya Sonoda et al de 2017(145) com 34 pacientes, foram realizadas 61 elevações de seio maxilar com osteótomos que, a 0,1 ml de enxerto ósseo permite, em média, elevar a membrana 3,5 mm, a 0,2 ml permite elevar, em média, 5mm e a 0,3ml permite elevar, em média, 6 mm. No mesmo artigo os autores alertam que o risco de perfuração da membrana encontra-se aumentado quando o rácio de altura de elevação vertical a dividir por elevação vestíbulo palatal e o rácio de altura de elevação vertical a dividir pela elevação mesio distal é superior a 0,8 (145).

O estudo clínico realizado a partir de avaliações radiográficas de tomografias computadorizadas de feixe cónico conduzido por Zheng X. et al em 2016 (146) concluiu que a reabsorção óssea dos enxertos ósseos (xenoenxerto bovino) colocados no seio maxilar elevado pela técnica de osteótomos tem uma correlação positiva com em sinus mais largos. No estudo tinham sido incluídos 57 seios maxilares de 33 pacientes com uma largura de $13,68 \pm 2,66$ mm e tinha sido obtido um aumento médio de 2,85 mm, mas ao fim de 6 meses o aumento era de apenas 1,38 mm (146).

O estudo retrospectivo de 2017 conduzido por Chen, H. H. et al (147) analisou a colocação de 40 implantes em 37 pacientes, cujo seio maxilar foi classificado como côncavo, ângulo ou plano, de acordo com o respetivo perfil do chão no local do implante, com um tempo médio de seguimento de 39,2 meses. Os implantes foram colocados utilizando a técnica de osteótomos conjuntamente com vidro bioativo e/ou aloenxerto. Posteriormente ao procedimento cirúrgico, o ganho da altura do osso

médio inicial foi de $7,0 \pm 1,9$ mm, reduzindo-se a altura óssea ganha inicialmente para $4,6 \pm 1,9$ mm durante o tempo de seguimento ($p < 0,001$). Uma maior redução da altura óssea foi observada no grupo onde o seio maxilar tinha um perfil plano em comparação com o grupo de perfil côncavo ($p < 0,001$) (148).

No estudo retrospectivo de Anitua E. et al de 2016 (136) foram incluídos 26 pacientes e 41 implantes com uma altura óssea residual de $4,7 \pm 1,3$ mm. Os pacientes foram submetidos a uma elevação do seio maxilar pela técnica de osteótomos em associação com o plasma rico em fatores de crescimento e colocação de um implante curto ($\leq 8,5$ mm). As conclusões descrevem que o aumento da altura óssea no seio maxilar pela técnica transalveolar em associação com o plasma rico em fatores de crescimento e implantes curtos resultou num ganho estável de altura óssea de $4,2 \pm 2,0$ mm em 3 anos de seguimento e que a remodelação da altura aumentada acima do ápice do implante também foi estável ao fim de 3 anos (136).

No estudo retrospectivo de French D. et al de 2016 (149), com um seguimento entre os 4 meses e os 10 anos, foram colocados 926 implantes, incluindo 530 implantes curtos (6 mm a 8,5 mm) e 209 implantes com comprimento standard (9 mm) colocados num local com uma altura óssea residual < 5 mm. Todos os implantes foram colocados utilizando a técnica de osteótomo sem adição de enxerto ósseo (149). A taxa de sobrevivência dos implantes foi de 98,3% aos cinco anos e a taxa de sucesso (menos de 1 mm de perda óssea) de 95,4% (149). Durante todo o estudo apenas ocorreu um caso de infeção (149).

Um outro estudo retrospectivo foi realizado por Zill A. em 2016 (150) na sua clínica privada com 130 pacientes, 233 implantes e com uma média de osso residual de $5,9 \pm 1,7$ mm. A técnica de osteótomos foi realizada sem colocação de biomateriais. Ao final de 5 anos, observou-se que em sessenta e três pacientes se tinha perdido o seguimento pós-carga (150). Como resultados principais relativamente aos implantes, observou-se que se perderam sete implantes em 7 pacientes, levando a que a taxa de sobrevivência dos implantes aos 5 anos após o carregamento fosse de 93,8% se utilizarmos como unidade estatística o paciente ou de 92,7% se a unidade estatística for o implante (150). Em termos protéticos observou-se que em seis pacientes (5,3%) as próteses falharam e tiveram de ser refeitas, ocorrendo também pequenas fraturas da cerâmica e afrouxamento dos parafusos em sete pacientes (6,2%) (150). A perda

óssea marginal média aos 5 anos foi de $0,5 \pm 0,8$ mm por paciente, não sendo encontrada correlação entre a perda óssea marginal e a altura inicial do osso residual (150). A média da altura do osso aumentou $4,5 \pm 1,4$ mm após 5 anos de carga. Ao ser realizada uma correlação linear, observou-se que esta era significativamente negativa para o ganho ósseo apical dependendo da altura de osso basal e que o ganho de osso apical foi maior nos casos com menor osso residual (150).

O artigo de Nedir R et al de 2016 (128) com resultados aos 10 anos, reportou a eficiência a longo prazo do procedimento de elevação do seio maxilar utilizando osteótomos sem colocação de nenhum enxerto em vinte e cinco implantes (≤ 10 mm de comprimento) colocados em 17 pacientes, que apresentavam uma altura óssea residual média de $5,4 \pm 2,3$ mm. Aos 10 anos, a amostra incluía apenas quinze pacientes e 23 implantes, devido a perdas de seguimento de 2 pacientes (128). A taxa de sobrevivência dos implantes foi de 100%, com um ganho ósseo médio após a cirurgia de $3,0 \pm 1,4$ mm, a perda óssea crestal média foi de $1,0 \pm 0,9$ mm (128). Todos os implantes, mesmo aqueles colocados em locais com membrana *Schneideriana* perfurada e sem vértice embutido no osso, não apresentaram patologia sinusal (128).

No estudo retrospectivo publicado em 2017 por Caban J. et al (151), foram avaliados radiologicamente e clinicamente os resultados a 10 anos de 34 implantes (9 a 13 mm de comprimento) colocados em 25 pacientes pela técnica de osteótomos sem colocação de enxerto ósseo associado (151). Foi observada uma perda de dois implantes em pacientes edêntulos no 1 ano e mais um aos 3 anos de seguimento, não sendo registado mais nenhum implante perdido até aos 10 anos, o que fez uma taxa de sucesso cumulativa de 94% (151). No caso dos implantes unitários ou de pontes parciais, a taxa de sobrevivência foi 100% (151). A perda óssea marginal média foi de $0,6 \pm 0,8$ mm e o ganho osso médio nos locais do implante foi de $2,6 \pm 1,2$ mm aos 10 anos. Não ocorreram complicações protéticas (151).

No ensaio clínico randomizado de boca dividida de Nedir R. et al de 2017 (152) com resultados a 5 anos, a utilização de implantes de 8 mm foi comparada com a técnica de osteótomos com ou sem enxerto ósseo, numa amostra de 12 pacientes e trinta e sete implantes, subdivididos em 17 no grupo de testes e 20 no grupo de controlo, com uma altura óssea residual de $2,4 \pm 0,9$ mm. A taxa de sucesso global foi de 91,9%, apresentando-se no grupo de teste com 94,1% e no grupo de controlo com 90,0%

(152). Todos os implantes ganharam osso endo-sinusal, apresentando-se um ganho ósseo de $3,8 \pm 1,0$ mm no grupo de teste e de $4,8 \pm 1,2$ mm no grupo de controle (152). A perda óssea crestal média foi de $0,6 \pm 1,1$ mm, não apresentando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos e não se alterando significativamente entre 1 e 5 anos, ocorrendo o mesmo para o ganho ósseo médio (152). Os autores concluíram que a utilização da técnica de osteótomos é previsível e que o novo osso formado em torno dos implantes após 1 ano se encontra estável após 5 anos, independentemente da presença ou ausência de enxerto (152). O enxerto era desnecessário para obter um aumento ósseo médio de 3,8 mm. Contudo, obteve-se maior aumento de osso com a utilização de enxerto ósseo (152). Outra das conclusões importantes deste estudo foi que o levantamento do seio maxilar com osteótomos sem materiais de enxerto permite uma redução no custo do tratamento, duração da cirurgia, tratamento e morbidade do paciente relacionada com a infecção do enxerto ósseo (152).

Na revisão sistemática de Călin C. et al de 2014 (130), composta por vinte cinco estudos e 3092 implantes colocados simultaneamente utilizando a técnica de osteótomos, observou-se uma taxa de sobrevivência global de 96,15%, variando entre os 82,20% e os 97,50% quando calculada a taxa de sucesso e os 82,90% e os 100% quando a análise é feita em função da taxa de sobrevivência. Em 1054 implantes colocados sem enxerto ósseo associado, a taxa de sobrevivência foi de 96,75% (130). Relativamente às complicações associadas à ocorrência da perfuração da membrana, ocorreu com uma média de 6,28% (0% a 26%) dos casos, sendo assim a complicação intraoperatória mais recorrente (130). Relativamente às complicações pós-operatórias, a hemorragia nasal foi a complicação mais frequente ocorrendo em 2,97%, seguida das vertigens paroxísticas com uma incidência de 2,17% (n=9) e por último das infecções pós-operatórias observadas em 1,50% dos pacientes (130).

Outra revisão sistemática conduzida por Nedir R. et al de 2016 (128) pretendeu observar a sobrevivência dos implantes que foram colocados utilizando a técnica de osteótomos acompanhada ou não de enxerto osso, sendo selecionados 34 estudos com 1977 pacientes e 3119 implantes. Foram detetadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de sobrevivência cumulativas entre o grupo onde foi

adicionado enxerto osso e grupo onde não foi utilizado enxerto ósseo, apresentando respectivamente taxas de 95,89% e de 97,30% (128). No grupo onde não foi utilizado enxerto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que concerne a taxa de sobrevivência cumulativa dos implantes quando colocados em osso residual <5 mm (95,04%) ou ≥ 5 mm (97,63%) (128). Já no grupo onde foi colocado enxerto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando os implantes foram colocados em osso residual <5 mm (92,19%) ou ≥ 5 mm (97,59%) (128). Outro dos fatores onde foram encontradas diferenças estatisticamente significativas foram as taxas de sobrevivência cumulativas médias dos implantes, sendo que os implantes mais curtos (<8 mm) apresentam uma menor taxa de sobrevivência (83,33%) do que os implantes mais compridos (≥ 8 mm) (96,28%) (128). Os autores concluíram que as taxas de sobrevivência acumuladas foram significativamente maiores no grupo onde não foi utilizado enxerto, que as falhas iniciais (<1 ano de carregamento funcional) representaram a grande maioria das falhas dos implantes e que as taxas de sobrevivência acumuladas no grupo dos enxertos foram significativamente menores quando a altura óssea residual era de <5 mm (128). As taxas de sobrevivência cumulativas no grupo não apresentaram diferença estatisticamente significativa com base na altura óssea residual (128).

A meta-análise realizada por Mei-Hua Chen e Jun-Yu Shi em 2017 (148) visa avaliar os resultados clínicos e radiológicos após a elevação do seio maxilar com osteótomo com ou sem enxerto ósseo. Foram incluídos 7 artigos com um total de 463 implantes em pacientes sem enxerto e 415 implantes em pacientes com enxerto. Não foi detetada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apresentando-se a diferença da taxa de risco das taxas de sobrevivência de 1,010 (IC 95% 0,910, 1,120) ($p=0,99$) (148). As taxas de perfuração da membrana variaram de 0% a 10,80% (148). Os autores concluíram que com e sem enxerto associado, com a técnica de elevação do seio maxilar com osteótomos, tanto os resultados foram previsíveis como as taxas de sobrevivência de implantes dentários não exibiram diferenças significativas no curto prazo, uma vez que os estudos incluídos apresentavam um seguimento entre os 12 e os 38,4 meses (148).

Na meta-análise publicada em 2018 por Yan, M. et al na revista *Scientific Reports da Nature* (153) observou-se que a colocação de implantes na região do seio maxilar com osteótomos com ou sem enxerto ósseo associado apresenta efeitos positivos. A

mesma meta-análise indica que não há diferenças na taxa de sobrevivência e na perda óssea marginal entre grupos não-enxerto e enxertados (153). O ganho de altura óssea no grupo onde a utilização dos osteótomos foi acompanhada pela inserção de um enxerto ósseo foi ligeiramente superior quando comparado com a não utilização do enxerto ósseo (153).

No ensaio clínico de Nakajima K. e Kusama, Y. de 2016 (142) foi realizada uma técnica de elevação do seio com osteótomos com colocação de substituto ósseo em dois estágios. Os implantes apenas foram colocados ao fim de 6 meses, com um total de 22 implantes entre os 8 e os 11 mm de comprimento e 15 pacientes que apresentavam uma média óssea residual de 2,27 mm (Std 0,85 mm). A utilização desta técnica resultou numa altura óssea final média de 7,92 mm (Std 1,64 mm), com uma média de ganho ósseo de 5,65 mm (Std 1,93 mm) (142). Clinicamente não foram detetadas ruturas da membrana de *Schneider*, determinadas com base nos resultados da manobra de Valsalva e na ausência de hemorragia nasal intra e pós-operatório (142). De forma a tentar padronizar melhor os resultados e obter uma melhor interpretação dos estudos clínicos, em 2015 foi proposta por French D. et al (134) uma classificação baseada em três fatores: altura óssea residual subdividida em três grupos - alta (>6 mm), média (=4,1 a 6 mm) e baixa (=2 a 4 mm); o tipo de "contorno" dos seios maxilares por sua vez subdividido em quatro grupos - plano, côncavo, angulado e septo; e o número de implantes dentários colocados: unitários ou múltiplos implantes adjacentes. A utilização desta classificação podia facilitar a interpretação/compreensão dos resultados dos 7 estudos.

1.9.2 Técnica do Balão

A técnica de balão ou técnica hidráulica para elevação da membrana de *Schneider* tanto pode ser usada na técnica de osteotomia lateral, inicialmente descrita por Soltan M. and Smiler D. em 2005 no *Journal of Oral Implantology* (154) e posteriormente por Kfir, E. et al em 2006 (155), como na técnica de abordagem cristal (156, 157).

Para a realização da técnica de balão em complemento da técnica de osteotomia lateral, o primeiro passo consta na realização da técnica de osteotomia lateral para

obter o acesso ao local da membrana (158). Com uma cureta eleva-se a membrana seio para permitir a inserção do balão. Inserimos o balão e colocamos contra o sinus ou a meio caminho entre as paredes laterais e mediais. Com o balão no devido lugar, através de uma seringa *Luer Lock*, pressiona-se lentamente para expandir o balão com a introdução de 2 a 4 mL de solução salina elevando a membrana sinusal até à altura predeterminada. À medida que o balão se expande, a membrana é elevada. Ao alcançarmos a elevação desejada, o balão deverá ser deixado por 5 minutos de forma a reduzir a elasticidade da membrana.

Posteriormente, esvaziamos e retiramos o balão da osteotomia. Depois da remoção do balão, a membrana do seio deverá mover-se com a respiração do paciente, ou seja, elevando-se na inspiração e descendo após a expiração.

Posteriormente, o espaço criado pelo balão expandido deverá ser enxertado com osso autólogo ou um substituto ósseo e os implantes dentários podem ser colocados simultaneamente.

No estudo retrospectivo de Girish S. e Sudhakara K. de 2014 (158) foram avaliados 34 pacientes e 62 implantes e foram realizadas técnicas de balão em complemento da técnica de osteotomia intraoral com colocação simultânea dos implantes dentários. Observou-se uma perfuração da membrana de *Schneider* reparada intra-cirurgicamente com uma membrana de colagénio, a perda de dois implantes nos primeiros 6 meses e uma taxa de sobrevivência aos três anos dos outros 60 implantes de 100% (158). A média no volume do balão foi de 1,96 ml e a elevação do seio média do balão foi de 11,6 mm, com ganho osso médio de 7,5 mm (5,2 a 10,5 mm) (158). Como conclusão do mesmo estudo, os autores afirmaram que em comparação com outras técnicas, a técnica escolhida minimiza o potencial de complicações intraoperatórias, com uma baixa incidência de infeções e sangramento e um baixo risco de perfuração da membrana sinusal, mesmo em condições anatomicamente complexas e de patologia sinusal (158).

A técnica de balão através de uma abordagem crestal é um procedimento indicado principalmente quando o aumento ósseo na região subantral é necessário e a crista residual permite a estabilização primária do implante em cirurgia de um estágio, mas também pode ser vantajoso usar quando a espessura ou a densidade da crista residual não permite a colocação de um implante imediato (156). No caso de

colocação imediata do implante, é importante que o mesmo obtenha uma estabilidade primária (159).

Descrição da técnica de balão através de uma abordagem crestal (156, 157, 159): realiza-se uma incisão em espessura total no centro da crista óssea edêntula seguida de uma incisão intra-sulcular ao redor do dente adjacente e, posteriormente, um descolamento em espessura total.

Uma perfuração na cortical óssea é feita usando uma broca redonda seguida de broca piloto de 2 mm até nos encontrarmos a cerca de 1 mm abaixo do pavimento do seio maxilar. Realiza-se então uma verificação radiográfica e, de seguida, poder-se-á opcionalmente realizar uma expansão sequencial local da osteotomia usando uma série de osteótomos com diâmetros graduados para condensar lateralmente o osso maxilar de baixa densidade. Insere-se o balão de elevação no local da osteotomia e eleva-se lentamente com solução salina (1cc de solução salina corresponde a 6 mm de elevação da membrana) até obter a elevação desejada. Ao atingir este ponto, desce-se o balão lentamente que é recuperado no local da osteotomia.

Anteriormente à colocação do enxerto, deve ser realizada uma manobra de Valsalva para verificar a integridade da membrana de *Schneider*. De seguida, deve ser colocado o enxerto ósseo condensando ligeiramente dentro do seio maxilar, reposicionando o retalho, sutura-se e realiza-se um exame radiográfico final.

No estudo de Andreasi B. et al de 2015 (156) são descritas como vantagens da técnica de balão, através de uma abordagem crestal, a rápida curva de aprendizagem, redução da invasão cirúrgica, redução dos tempos de cirurgia e alta precisão.

Na série de casos conduzida por Dhandapan R. et al em 2016 (159), onde foi realizada a técnica de balão através de uma abordagem crestal em 10 casos, não ocorreram complicações e obteve-se um aumento médio de 4,34 mm (3 mm mínimo e um máximo de 5 mm) aos 6 meses.

1.9.3 Técnica de Osteotomia Lateral

A técnica de Janela Lateral ou técnica de osteotomia lateral, também conhecida por *sinus lift* ou técnica Caldwell-Luc, foi descrita por Tatum H. Jr. em 1986 (160) e primeiramente publicada por Boyne e James em 1980 (161). Apresenta-se como a técnica para elevação do seio maxilar com maior documentação científica (21, 120, 158).

Esta técnica envolve uma abordagem cirúrgica através de uma osteotomia na parede lateral do seio maxilar, uma elevação cuidadosa da membrana *Schneider* que vai criar um espaço definido entre esta e o soalho do seio maxilar visando a colocação do material de enxerto de osso (8, 15, 21, 125, 162).

Podemos descrever a técnica passo-a-passo da seguinte forma:

o procedimento inicia-se com a realização de uma osteotomia justa-antero-superior ao pilar zigomático, utiliza-se uma broca esférica de ponta diamantada n.º 6 ou n.º 8 a 16.000 rpm ou um instrumento piezoelétrico. É importante ter em conta que o tamanho da osteotomia lateral varia conforme a área proteica a ser reposta, em função dos fatores anatómicos limitativos bem como do planeamento cirúrgico inicial.

Faz-se uma janela em que a “dobradiça” fica numa posição cranial, “abrimos a janela” para dentro do seio e, ao mesmo tempo conseguimos, com esta manobra, iniciar o levantamento da membrana de *Schneider*. De seguida, preenchemos o espaço formado com o enxerto ósseo, tapamos a abertura com uma membrana e suturamos. A elevação do piso do seio maxilar usando a técnica de osteotomia lateral é um procedimento de tratamento previsível, seguro, com baixa taxa de complicações e altas taxas de sucesso do implante, independentemente da altura óssea residual (163).

Esta técnica com baixa incidência de complicações (4,7%) e uma taxa de sobrevivência da mediana dos implantes de 95,5%, tem indicações quando a altura óssea inferior ao seio maxilar varia entre os 1 e 5 mm de altura, para uma posterior colocação de implante dentário de comprimento padrão (95, 138, 164).

Uma altura inicial de 5 mm é considerada frequentemente como um limiar para a colocação simultânea dos implantes na osteotomia lateral (138). No entanto, vários estudos apresentam resultados favoráveis de procedimentos simultâneos em cristas com uma altura inicial de 2 a 4 mm. Esta decisão da realização de uma abordagem

simultânea (osteotomia lateral mais colocação de implantes) ou escalonada (primeira cirurgia- osteotomia lateral e uma segunda cirurgia de colocação dos implantes) deve basear-se numa avaliação individual da quantidade e qualidade do osso, avaliando se é possível alcançar a estabilidade primária do implante (138). Outra revisão para a Academia Americana de Periodontologia de 2009 indica que a taxa de sucesso da colocação dos implantes simultâneos ao procedimento de elevação do seio maxilar aumenta quando a altura do osso remanescente é maior do que 3 mm (21).

Uma triagem pré-operatória clínica radiográfica (ex. tomografia computadorizada) do seio maxilar é obrigatória de forma a despistar eventuais patologias, conhecer a forma anatómica do seio maxilar, o volume do seio maxilar e conhecer as necessidades regenerativas antes da aplicação do enxerto ósseo, de forma a poder ser calculado o volume de material que será necessário colocar (8, 21, 95, 164). No caso de existir evidência de sinusite aguda ou crónica ou de outras patologias sinusais, o paciente deverá primariamente realizar uma consulta com um otorrinolaringologista de forma realizar os tratamentos necessários antes do início do procedimento de elevação do seio (3, 9, 21). A sinusite pré-operatória é um facto preditivo positivo para o desenvolvimento de sinusite aguda pós-operatória (21).

É importante recordar que as patologias associadas aos seios paranasais são doenças muito comuns. Anualmente, mais de 31 milhões de pessoas em todo o mundo procuram tratamento médico para a sinusite (8).

A sinusite odontogénica com uma prevalência de 10-12%, tem como causas mais comuns os abscessos dentários e a história de doença periodontal que perfura a membrana de *Schneider* (165). A sinusite maxilar varia amplamente de 7,5% a 50% segundo a revisão sistemática de Ata-Ali J. et al de 2017 (165). A sinusite é a principal causa de espessamento da mucosa em indivíduos sintomáticos, apresentando-se bem fundada a sua relação entre as infeções dentárias e a sinusite maxilar (165).

No estudo retrospectivo conduzido por Aleem Manji et al em 2013 (166) no Canadá, com 275 CBCT pacientes e que pretendia relacionar a idade e o género com a prevalência de patologias no seio maxilar, chegou-se aos seguintes resultados: em 45,1% dos casos, os seios maxilares foram classificados como apresentando algum tipo de patologia; os homens, de forma estatisticamente significativa ($p<0,01$), eram

mais propensos a exibir patologias do que as mulheres; a idade não parecia ter nenhuma relação com a prevalência de patologia dos seios.

Em 2014, Bernard Friedland e Ralph Metson (167) escreveram no seu artigo publicado no *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* o seguinte algoritmo para ajudar a decidir se uma avaliação pré-cirúrgica adicional do seio maxilar por um otorrino é necessária:

- 1) Se o espessamento da mucosa estiver ausente ou for leve (<2 mm), mesmo se houver história de sinusite, mas que atualmente os sintomas sejam ausentes, nenhuma avaliação adicional é necessária;
- 2) Se o espessamento da mucosa for moderado ou grave e o paciente teve uma história de sinusite maxilar no ano passado ou se o espessamento se estender para a metade superior do seio, recomenda-se uma avaliação adicional;
- 3) Se houver um quisto de retenção da mucosa decorrente de uma sinusite, nenhuma outra avaliação é necessária, a menos que o quisto seja mais de 75% dos seios, caso em que o óstio sinusal possa estar comprometido, antes ou como resultado de uma elevação do seio;
- 4) Se houver um fluxo de ar no seio, isso sugere uma possível sinusite bacteriana recomendando-se uma avaliação adicional.
- 5) Uma comunicação oral antral óssea mascarada por tecido mole. Nenhuma outra avaliação é necessária, uma vez que a membrana sinusal deve ser suficiente para manter qualquer material de enxerto fora dos contornos do seio;
- 6) Opacidades dentro do seio. (a) Os dentes e outros corpos estranhos no seio devem ser removidos antes da cirurgia e posteriormente avaliados. (b) Exostoses ou osteomas não requerem uma avaliação adicional se os seios são claros e o paciente é assintomático, embora seja recomendado um acompanhamento para determinar se o osteoma está em crescimento. Uma avaliação adicional é apropriada se for presumido que uma exostose ou um osteoma possa ser um obstáculo físico para fazer o aumento do seio;
- 7) Perda da parede sinusal. A menos que tenha sido destruída sem dúvidas por uma infecção, a perda de qualquer um dos limites dos seios deve ser considerada suspeita e deve ser avaliada;

8) Patologia que surge exterior ao seio maxilar. Deve ser tratada no decurso normal do tratamento médico-dentário.

Em termos de técnicas de regeneração óssea para o aumento de altura óssea, a técnica de osteotomia lateral é o procedimento mais previsível e documentado tanto em estudos de curto como de longo prazo (168).

É importante não esquecer que a elevação do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral é um procedimento que requer um enxerto ósseo e pode estar associado a um número relativamente elevado de complicações intraoperatórias, morbidade do paciente e maiores custos de tratamento (120).

Em termos de complicações, esta técnica apresenta baixa incidência. Contudo, na literatura encontram-se relatadas como possíveis as seguintes complicações: infeção, hemorragia, formação de quistos, perda parcial ou total dos enxertos, rasgamento da membrana de *Schneider*, reabsorção da crista óssea, encolhimento dos tecidos moles, sinusite e deiscência da ferida cirúrgica (8, 21, 162).

A complicação intraoperatória mais frequente é a perfuração da membrana de *Schneider* (0% e os 60%.) que é bem tolerada, acontecendo uma recuperação normal e uma regeneração da membrana de *Schneider* sobre o enxerto ósseo pós-operatório na maioria dos casos (3, 8, 95, 162, 169, 170).

No consenso da EAO de 2015 (120) foram descritas 36 complicações em 252 intervenções cirúrgicas que incluíam 217 pacientes e 406 implantes. A maioria dessas complicações foram as perfurações da membrana que ocorreram intraoperatoriamente (16 casos), no entanto os resultados finais não foram comprometidos (120).

O tratamento das perfurações na membrana de *Schneider* pode ser efetuado simplesmente dobrando a membrana de *Schneider* após uma elevação mais extensa, ou tapando o local perfurado da membrana de *Schneider* com uma barreira reabsorvível, como por exemplo colagénio, adesão de fibrina ou membranas reabsorvíveis (8, 21, 95).

As complicações pós-operatórias ocorrem com menor frequência (3,6%), complicações como a sinusite podem ser evitadas uma vez que tendem a ocorrer sobretudo em seios previamente insalubres que devem ser detetados nos exames

pré-operatórios como anteriormente mencionado (95, 120). A incidência de sinusite aguda é de cerca de 3% (8).

As infecções do seio após um enxerto ósseo podem causar complicações graves devido à proximidade do seio maxilar com várias estruturas vitais (por exemplo, cérebro, seio cavernoso, etc.), e podem ser, por exemplo, sinusite, celulite orbital, meningite, osteomielite e trombose do seio cavernoso (8).

No estudo retrospectivo de Yin L. et al de 2016 (124) é descrito que a altura óssea residual tem pouca influência no aumento ósseo conseguido e na sobrevivência dos implantes.

Existem vários materiais que podem ser utilizados para o aumento ósseo, em complementaridade com a técnica de osteotomia lateral do seio maxilar.

Os materiais de enxerto descritos na literatura incluem: autoenxerto particulado ou em bloco, aloenxerto congelado desmineralizado liofilizado particulado, xenoenxerto bovino, hidroxipatite aloplástica não reabsorvível e combinação com BMP-2 (21).

Nas análises histomorfométricas observam-se grandes variações na quantidade de osso vital que oscila entre os 5% a 60%, obtida com os diferentes tipos de enxerto, o que em termos histológicos faz variar a qualidade do osso obtido (21).

Os materiais de enxertos não autólogos encontram-se bem documentados na literatura sem diferenças estatisticamente significativas nos resultados clínicos e na sobrevivência do implante (95). Os primeiros autores a descrever a utilização de osso autólogo e a sua aplicação no seio maxilar foram Wood e Moore (92).

A revisão de Pilipchuk Plonka et al. de 2015 (101) observou que os resultados histomorfométricos e de cicatrização dos enxertos ósseos na elevação do seio maxilar, quando foram utilizados enxertos de osso autólogo, resultaram em maiores níveis de volume ósseo total em comparação com outros materiais de enxerto ósseo. Na mesma revisão é reportado um estudo que indica que um enxerto de osso autólogo da mandíbula frente a um xenoenxerto bovino apresenta uma taxa de sobrevivência dos implantes equivalente ao longo de um período observacional de 5 anos (101).

A utilização de enxertos de osso autólogo apresenta resultados semelhantes à utilização de outros substitutos ósseos, mas tem como grande vantagem a maturação óssea rápida. Assim sendo, a colocação dos implantes, quando realizada numa segunda fase cirúrgica, pode ocorrer mais cedo (95).

Uma revisão sistemática da Cochrane de 2014 conduzida por Esposito M. et al (141) concluiu que os materiais de substituição óssea podem substituir os auto-enxertos em elevações do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral.

Nas elevações do nível do seio maxilar usando a técnica de osteotomia lateral, os protocolos de enxerto que podem ser considerados bem documentados segundo a revisão de Jensen S. et al de 2009 (138) são: procedimento de regeneração óssea simultaneamente à colocações de implantes dentários no mesmo tempo cirúrgico; osso autólogo isolado ou em combinação com um xenoenxerto bovino ou aloenxerto congelado desmineralizado liofilizado; xenoenxerto bovino sozinho ou em combinação com aloenxerto congelado desmineralizado liofilizado; enxerto aloplástico de HA sozinho.

Na revisão sistemática de Pocaterra A. et al de 2016 (111), onde se pretendia analisar a influência do plasma rico em plaquetas (PRP), é reportado que o mesmo não oferece benefícios adicionais na formação óssea ou melhoria na taxa de sobrevivência dos implantes. Dos estudos identificados, apenas um relatou uma diferença significativa no aumento ósseo a favor do uso adjuvante de PRP, enquanto quatro estudos não encontraram diferença significativa (111).

Nenhum benefício para o resultado final e clínico pode ser mostrado do uso de concentrado de plaquetas nem em procedimentos de elevação sinusal (107).

O uso de fatores de crescimento recombinantes humanos é até agora limitado quase exclusivamente a rhPDGF-BB e rhBMPs (BMP-2, BMP-7 e GDF-5), não existindo qualquer evidência a apoiar o respetivo uso nos procedimentos de elevação do seio maxilar (107).

Ao analisarmos os vários fatores de crescimento e de diferenciação ou a adição de células nos procedimentos de elevação do seio maxilar, é observado que o uso de rhBMP-2 em combinação com xenoenxerto (Bio-Oss®) na elevação do seio maxilar é desnecessário. No entanto, este pode melhorar e acelerar o processo de maturação (109).

A colocação de membranas de barreira reabsorvíveis ou não reabsorvíveis sobre a parede lateral da osteotomia no final do procedimento de colocação do material de enxerto visa auxiliar na contenção do enxerto, impedir o encapsulamento de tecidos

moles, a invaginação do tecido conjuntivo para o interior do seio maxilar e aumentar a taxa de sucesso dos implantes dentários (21).

1.9.3.1 Fatores que influenciam o sucesso

Nesta secção serão abordados os fatores anatómicos e as complicações cirúrgicas que influenciam o sucesso da técnica de osteotomia por janela lateral reconhecidos na literatura.

Anatomicamente, os principais fatores impactantes para esta técnica são os septos, as artérias e as estruturas neuro vasculares infra orbitais. A artéria superior posterior alveolar entra na fossa pterigopalatina e divide-se num ramo extra-ósseo e um ramo intraósseo, que entram na tuberosidade maxilar como explicado no capítulo 1.1.1.1. Para evitar danos na anastomose nos ramos extra-ósseos, é crucial analisar a altura da passagem da artéria a partir do osso basal, do seu diâmetro e do seu curso (3) e assim evitar complicações hemorrágicas devido a lacerações nos ramos da artéria maxilar (3).

É importante relembrar, como anteriormente mencionado, que a anastomose dos ramos da artéria superior posterior alveolar formam um arco côncavo no qual o ponto mais baixo do curso do arco do canal ósseo é no primeiro molar, com uma distância média entre a crista óssea e o canal de 19 mm (3). Outro dos aspetos importantes ao analisarmos as tomografias computadorizadas previamente à cirurgia é que um canal vascular intraósseo na parede antro lateral do seio maxilar pode ser encontrado em mais de 50% dos casos (3).

No artigo de Danesh-Sani S de 2017 (10) encontra-se descrito que as tomografias computadorizadas apresentam a artéria superior posterior alveolar mais espessa do que as tomografias computadorizadas de feixe cónico, tornando-se mais difícil a sua deteção. No mesmo estudo são dadas as seguintes recomendações para evitar uma laceração nesta artéria: uma avaliação pré-cirurgia clínica e radiológica, de preferência com uma tomografia computadorizada de feixe cónico, não confiar nos valores médios em virtude das variações possíveis. A outra recomendação é a realização da osteotomia lateral com instrumentos piezoelétricos uma vez que estes cortam osso seletivamente sem lesões adicionais nos tecidos moles em detrimento das brocas rotativas (10).

No caso de ocorrer uma lesão hemorrágica em virtude de uma laceração na artéria, o procedimento inicial consiste na elevação da cabeça, aplicação de pressão direta e firme e uso de vasoconstritores locais (11, 171). Outras intervenções adicionais

passam pela cauterização do vaso com um eletrobisturi ou um laser, sutura do vaso ou esmagamento do osso que circunda a artéria (11, 171).

Outra das estruturas a ter em conta, sobretudo em maxilas severamente atroficas, são as estruturas neurovasculares infra orbitais, que saem do foramen e podem estar perto da crista óssea residual intraoral, devendo ser avaliadas e identificadas no estudo pré cirúrgico de forma a minimizar possíveis comprometimentos nervosos (9). Os septos são a variante anatómica óssea mais comum observada no seio maxilar e podem criar dificuldades adicionais no momento da cirurgia, pois podem impedir o acesso e a visualização adequada do pavimento do seio maxilar (9).

A presença de septo no interior do seio maxilar pode conduzir ao aumento do risco de perfuração da membrana, devendo o design da janela de osteotomia lateral ser modificado, como, por exemplo, realizando duas osteotomias laterais de forma a contornar a característica anatómica ou removendo cirurgicamente (3, 9, 125).

Cirurgicamente, a abordagem pode variar conforme a localização, o tamanho e o número de septos presentes.

Quando o septo se encontra na secção anterior do seio maxilar devemos realizar duas osteotomias laterais, uma na frente do septo e outra distal (9). Isto permite a liberação de cada secção da parede lateral depois de tocar com um instrumento contundente (9). A elevação de cada secção liberada permite investigar a localização exata dos septos e continuar a elevação da membrana de *Schneider* (9).

Quando o septo se localiza na região do meio do seio, é mais difícil fazer duas janelas de acesso separadas dentro da visão direta do cirurgião (9). Como resultado, uma janela de acesso é feita na frente do septo (9). A cureta do seio então prossegue até o aspeto anterior, em direção ao seu ápice (9). A cureta desliza em direção à parede lateral e acima do ápice do septo, pode deslizar sobre a crista do septo aproximadamente 1 a 2 mm (9). Uma ação de puxar firme fratura o ápice do septo e uma vez que o septo é separado do chão, a cureta pode prosseguir mais distalmente ao longo do chão e das paredes (9).

Quando o septo está na região posterior do seio maxilar, geralmente encontra-se em distal do local do último implante (9). Quando isso ocorre, o septo posterior é tratado através da parede posterior do seio (9).

No que concerne às complicações operatórias, a mais comum durante a cirurgia de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral é o rasgar da membrana de *Schneider*, que tanto pode ocorrer em virtude de uma perfuração pré-existente, de um rasgar durante a osteotomia lateral ou ao ser realizado o descolamento e a elevação da membrana de *Schneider* (9).

Estas complicações ocorrem cerca de 0% a 60% dos casos (3, 8, 9, 95, 162, 169, 170).

A perfuração da membrana de *Schneider* deve ser selada por um lado para evitar a contaminação do enxerto com muco proveniente do seio e por outro para evitar que o material do enxerto extravase para o interior do seio maxilar (9).

A correção cirúrgica de uma perfuração é iniciada pela elevação da membrana das regiões distais da perfuração. Posteriormente, a elevação da membrana com uma cureta de elevação do seio maxilar deve aproximar a perfuração de todos os lados para que a região perfurada possa ser elevada sem aumentar de tamanho. A técnica de elevação da membrana antral diminui o tamanho total da perfuração, dobrando a membrana sobre si mesma e resultando no encerramento da perfuração (9).

Nos casos em que a perfuração da membrana é maior do que 6 mm e não pode ser fechada com a aproximação dos bordos, então uma membrana reabsorvível de colagénio, preferencialmente com um período de reabsorção mais prolongado, pode ser usada para selar a abertura (9).

Nesta técnica a membrana de *Schneider* remanescente é primeiro elevada como descrito anteriormente. De seguida, é recortada uma membrana de colagénio de forma a cobrir a perfuração e sobrepor as margens com mais de 5 milímetros de diâmetro em torno da perfuração (9).

Após o selamento da perfuração, o procedimento cirúrgico pode ser finalizado de forma igual aos casos onde não ocorreu uma perfuração (9).

Uma perfuração no seio pode aumentar os riscos de complicações a curto prazo em função do risco de penetração bacteriana no material do enxerto e o muco sinusal pode influenciar a quantidade de osso formado.

Outro dos problemas que pode advir é o extravasamento do material de enxerto para dentro do seio maxilar ou uma movimentação da membrana que provoque uma obstrução de ostium, impedindo a drenagem do muco sinusal o que aumenta o risco

de infecção (9). No entanto, apesar destas potenciais complicações, o risco de infecção é baixo (menos de 5%) (9).

Historicamente, dois milímetros de espessamento da membrana de *Schneider* é considerado um edema patológico da mucosa, mas quais os tipos de espessamento da membrana de *Schneider* que necessitam de terapia ainda são desconhecidos (3). A sinusite pós-operatória aguda ocorre como uma complicação em aproximadamente 3% a 20% dos procedimentos de elevação do seio maxilar, e representa a complicação a curto prazo mais comum (9). Na maioria das vezes, a infecção começa mais de uma semana após a cirurgia (9).

A avaliação radiográfica da rinosinusite aguda é cara e muitas vezes imprecisa (9). A história clínica do paciente para sinusite aguda é um benefício e é diagnosticada quando dois ou mais dos seguintes fatores estão presentes: (1) congestionamento facial ou pleno, (2) obstrução ou bloqueio nasal, (3) secreção nasal, (4) purulência ou descarga pós-nasal descolorida, (5) dor ou pressão facial, (6) hipossomia ou anosomia, (7) purulência nos narinas ao exame físico, (8) febre, (9) dor de cabeça, (10) halitose, (11) dor de dentes, (12) tosse, (13) dor de ouvido (9).

O excesso de preenchimento do seio pode resultar em bloqueio do óstio, especialmente se a inflamação da membrana ou a presença de uma mucosa do seio espessada existir. No caso de ocorrer um bloqueio do óstio e, conseqüentemente, ocorrer uma infecção do seio maxilar pós-operatória sem resolução inicial, a reentrada e remoção de uma porção do enxerto e a alteração do protocolo antibiótico podem ser apropriadas (9).

A membrana *Schneideriana* elevada aumenta de espessura após a cirurgia. O estudo clínico de Makary C et al de 2016 (172) observou que a espessura média da membrana antes da cirurgia era de 0,73 mm e espessou até 7,0 mm após sete dias da cirurgia. Este aumento estatisticamente significativo levou vários meses até a espessura da membrana voltar à espessura inicial e está diretamente correlacionado com a extensão da elevação do seio maxilar (172).

Outro fator que pode influenciar o resultado do procedimento cirúrgico é o desgarramento da sutura com uma abertura da incisão. No entanto, este é incomum uma vez que o local da osteotomia lateral está a pelo menos 5 mm da crista óssea (9).

Esta complicação ocorre sobretudo quando o procedimento de elevação do seio maxilar é realizado simultaneamente com uma regeneração horizontal ou vertical, colocação dos implantes ou quando a prótese removível comprime a área cirúrgica durante a cicatrização. As consequências da abertura da incisão podem ser o atraso na cicatrização, extravasamento do material de enxerto para a cavidade oral e aumento do risco de infecção. No caso de uma porção da membrana não reabsorvível se expor, a área deve ser limpa pelo menos duas vezes ao dia com bochechos de clorhexidina e no caso de não fechar após dois meses, uma nova cirurgia deve ser realizada de forma a remover a membrana e reaproximar os tecidos (9).

A utilização de filtros para recolha de osso autólogo traduz-se num aumento do risco de infecção localizada no seio maxilar (13,0% vs. 4,0%), quando utilizados como descrito no estudo retrospectivo de Nicolai P et al de 2015 (173).

No ensaio clínico randomizado Ulrike Schulze-Späte et al de 2016 (174) tentou observar o efeito da suplementação de cálcio com vitamina D3+ e constatou que a mesma melhora os níveis séricos de vitamina D, o que potencialmente afeta a remodelação óssea local a um nível celular. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa na formação óssea ou na reabsorção do enxerto foi detetada entre os grupos.

1.9.3.2 Taxas de sucesso dos implantes

Avaliando os dados da literatura sobre a taxa de sobrevivência do implante, após o enxerto do seio maxilar por osteotomia lateral, em diferentes revisões sistemáticas (175) como, por exemplo, a de Wallace e Froum de 2003 onde relataram para 5267 implantes uma taxa de sobrevivência média de 91%; Del Fabbro et al de 2004 reportou para 4378 implantes colocados em 1321 pacientes, uma taxa de sobrevivência média de 91,6% após uma média de 45 meses; Del Fabbro et al de 2008 para 13162 implantes colocados em 4019 pacientes após 45,3 meses, reportou uma taxa de sobrevivência média de 92,55%; Cabezas-Mojón et al, de 2012 para 3975 implantes colocados em 1318 pacientes após 28 meses, indica uma taxa de sobrevivência média de 95,5%. Nestas diferentes revisões sistemáticas, ao considerarmos o tempo de falha, observamos que mais de 80% dos casos ocorreram durante os primeiros 6 meses de carga, 97,1% no primeiro ano de carga e que a perda tardia dos implantes

(até 2 anos a partir da conexão) foi significativamente afetada pela qualidade dos ossos (175).

Numa outra revisão sistemática de Aghaloo, T. L. et al de 2008 (168), que incluía 12 estudos clínicos com dados de 561 pacientes e 4.860 implantes, com um seguimento de 1 a 11,5 anos, a taxa de sobrevivência dos implantes variou entre os 75,2% e os 99,1% e com uma média ponderada de 91,5%.

Na revisão de Jensen S. de 2009 (138), as taxas de sobrevivência de implantes colocados em locais onde foi realizada osteotomia lateral apresentam uma mediana de 95,5% (com base quase exclusiva em estudos observacionais, não randomizados e descontrolados) comparáveis às taxas de sobrevivência de implantes colocados em osso nativo. Na mesma revisão é relatada uma tendência para uma menor taxa de sobrevivência dos implantes colocados nos seios maxilares que tinham sido preenchidos apenas com substitutos ósseos (96,1%) comparativamente aos preenchimentos onde era incluído osso autógeno (95,8%) (138).

Quando as elevações do seio maxilar são realizadas com blocos autólogos da crista ilíaca, a taxa de sobrevivência é de 83,5%, e reduz-se substancialmente para 78,7% quando os implantes são colocados simultaneamente (138).

No consenso da EAO de 2015 (120) foram reportadas taxas de sobrevivência de implantes até 18 meses semelhantes aos implantes dentários curtos (99,0%) com implantes mais longos colocados em seios maxilares enxertados pela técnica de janela lateral (99,5%). O mesmo consenso também avaliou o que se encontrava na literatura sobre as diferentes soluções protéticas (coroas unidas ou unitárias) observando uma taxa de sobrevivência a curto prazo (até 1 ano) das restaurações protéticas de 98% (120).

Semelhantes resultados ao fim de um ano foram observados no ensaio clínico randomizado multicêntrico de Schincaglia G.P. et al de 2015 (176) que, ao comparar implantes 11–15 mm colocados simultaneamente à realização de uma elevação do seio maxilar por janela lateral vs. implantes de comprimentos de 6 mm, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre um tratamento e outro. É importante referir que a altura óssea inicial variava entre os 5 e os 7 mm de comprimento e que os resultados apresentados são ao fim de apenas um ano (176).

Numa outra revisão de 2007 conduzida por McAllister e Haghghat (21) para a Academia Americana de Periodontologia, as taxas médias de sucesso dos implantes foram de 92%. Nesta mesma revisão não foram detetadas diferenças significativas com a colocação simultânea de implantes e o aumento do seio em comparação com uma abordagem tardia de dois estágios em termos de taxa de perda de implantes (21).

O estudo clínico de Traini, T. et al de 2015 (175) apresenta uma taxa de sobrevivência dos implantes entre 61,7% e 100%, com uma taxa média de 91,8%. Apesar dos resultados médios muito altos, existe uma variabilidade de 38,3% na taxa de sobrevivência do implante (175).

A utilização de uma membrana para cobrir a janela lateral aumenta a taxa de sobrevivência dos implantes. Esta tendência é observada na variação da taxa de sucesso de 98% vs. 92,7% quando não é utilizada uma membrana (138). É importante ressaltar que na revisão de Jensen S et al de 2009 (138) é indicado que, se os estudos que utilizassem implantes com superfícies lisas fossem excluídos, as taxas de sobrevivência com e sem a utilização de uma membrana eram quase idênticas.

A meta-análise de Starch-Jensen, T. et al de 2017, onde foram incluídos apenas estudos com cinco ou mais anos de seguimento, apresentou uma taxa de sobrevivência dos implantes com enxerto de osseo autólogo de 97% em contraponto a taxa de sobrevivência quando era utilizado um xenoenxerto bovino (Bio-Oss®) de 95%. Independente do enxerto utilizado, verificou-se uma redução da altura vertical inicialmente conseguida (170). O mesmo autor concluiu que a utilização de substitutos ósseos está associada a vantagens para o paciente, entre as quais se incluem a redução da morbidade, um procedimento menos invasivo e o menor tempo cirúrgico (170).

Na meta-análise de 2018 conduzida por Abdalla R et al (177), onde foi analisada a influência da utilização de PRP como material coadjuvante com o enxerto ósseo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação à falha ou taxa de complicações dos implantes.

A colocação de implantes simultânea à realização da elevação do seio maxilar sobre tudo em casos onde a altura óssea residual vertical é extremamente reduzida (≥ 1 mm) obriga a cuidados de planeamento e a uma excelente técnica cirúrgica, uma vez que a estabilidade primária é uma condição sine qua non para o sucesso da técnica (178).

Encontram-se conclusões semelhantes em Kher U. et al de 2014 (179) que reporta que mais importante do que uma altura óssea mínima para a colocação dos implantes simultâneos ao procedimento de elevação do seio maxilar, é a obtenção de uma estabilidade primária adequada no momento da colocação dos implantes, já que a não obtenção da mesmas poderá levar a uma falha na osteointegração.

No estudo prospectivo de 2006 de Peleg, M. et al (178), com 9 anos de seguimento e onde foram incluídos 2132 implantes colocados em 731 pacientes, foi realizada uma técnica de osteotomia lateral com colocação simultânea dos implantes num osso com uma altura residual entre 1 mm e 7 mm, observando-se uma taxa de sobrevivência dos implantes de 97,9% ao fim de 9 anos.

Num outro ensaio clínico de Tajima N. et al de 2013 (180), onde foram colocados os implantes simultaneamente à elevação de seio maxilar preenchido exclusivamente com PRP, com uma altura inicial residual média de $4,28 \pm 1,00$ mm, obteve-se uma altura final média de $11,8 \pm 1,67$ mm e 100% de osteointegração ao fim de 6 meses.

Num outro ensaio clínico randomizado de 2017 realizado por Taschieri S. et al (181), onde foi comparada a utilização de implantes ≥ 10 mm conjuntamente com um procedimento de elevação do seio maxilar por janela lateral ou a utilização de um implante com um comprimento entre os 6,5 e os 8,5 mm, observou-se que ambos os tratamentos podem produzir excelentes resultados clínicos e radiográficos. Os mesmos autores concluíram que a preferência pelos implantes curtos deverá ocorrer apenas em situações clínicas adequadamente selecionadas, onde exista uma altura óssea residual suficiente, que acarreta como vantagens um menor desconforto pós-operatório, ser menos invasivo, apresentar um menor tempo de tratamento e um custo mais reduzido (181).

A importância do diâmetro dos implantes (<5 mm ou ≥ 5 mm) como fator na sobrevivência dos implantes foi descrito na revisão sistemática de Fawad Javed e Georgios E. Romano de 2015 (182) como um fator secundário.

Outro dos fatores a ter em conta é a rugosidade da superfície do implante e a sua influência na qualidade biomecânica do osso osteointegrado, apresentando os implantes de superfície rugosa uma maior integração e resistência do contacto ósseo quando comparados com implantes de superfícies lisas (182).

Ao analisarmos as taxas de sobrevivência dos implantes, a sua sobrevivência numa primeira fase está muito ligada à realização de um bom protocolo cirúrgico e a uma boa estabilidade primária no momento de colocação do implante. Já ao longo do tempo, as taxas de sobrevivência são sobretudo afetadas pelos hábitos tabágicos e pelas patologias que tornam os pacientes imunocomprometidos (ex. diabetes mal controlada, tratamentos a tumores) e a pouca higiene oral. Por estes motivos, um controlo dos fatores de risco e as consultas de tratamento de suporte periodontal são fundamentais (182, 183). Da mesma forma, quando analisamos a perda óssea marginal, a mesma está intrinsecamente relacionada com o tipo de conexão protética (em conexões externas é maior), hábitos tabágicos e história de periodontite, fatores que influenciaram negativamente a manutenção do osso peri-implante (184).

2 Objetivos da tese

A pergunta PICOT a qual esta tese tentou dar uma resposta foi a seguinte:

“Nos humanos, existirão diferenças clínicas, histológicas, histomorfométricas e radiológicas entre a utilização de dois enxertos ósseos diferentes (osso autólogo e xenoenxerto de origem porcina) na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral após seis meses de avaliação?”

Para isso formulou-se um teste de hipótese que consistia em: não existem diferenças estatisticamente significativas relativas aos parâmetros clínicos, histológicos, histomorfométricos e radiológicos entre os dois materiais de enxerto utilizados nos processos cirúrgicos de elevação do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral contra a hipótese alternativa de existirem diferenças estatisticamente significativas.

3 Materiais e Métodos

No presente capítulo são descritos passo por passo todos os procedimentos utilizados no ensaio clínico randomizado de boca dividida de tipo IV.

Primeiramente, na secção 3.1 são descritos os objetivos do ensaio atingidos através de uma pergunta PICOT e o desenho do ensaio clínico. Os critérios de inclusão e de exclusão, bem como a descrição do procedimento que levou à avaliação dos mesmos, são descritos na secção 3.2.

A secção 3.3 fornece um enquadramento geral das etapas cirúrgicas que constituíram o presente ensaio clínico.

A secção 3.4 reporta os métodos e os procedimentos seguidos nas várias etapas cirúrgicas. A primeira etapa consiste na elevação bilateral do seio maxilar por osteotomia lateral e, no mesmo ato cirúrgico, é efetuada a colheita do osso autólogo. Cada etapa é documentada com imagens clínicas. Na segunda etapa é descrito o procedimento da colocação dos implantes dentários e da recolha da amostra histológica.

Na secção 3.5 são reportados também os procedimentos administrativos adotados, entre eles os cronogramas de consultas, matérias e defesa das características éticas.

As últimas três secções descrevem pormenorizadamente a metodologia seguida para a realização dos procedimentos de avaliação dos resultados obtidos neste ensaio clínico. A secção 3.6 descreve o processo de análise histológica dos tecidos. A secção seguinte 3.7 reporta a metodologia seguida para a análise das tomografias computadorizadas. Por fim, a secção 3.8 é dedicada à análise estatística, onde são descritos todos os procedimentos estatísticos que permitiram a análise dos resultados.

3.1 Objetivos e desenho do estudo

Para a formulação da pergunta de investigação desta tese, recorreu-se à individualização dos critérios de PICOT (185), acrónimo de:

P – População

I – Intervenção

C – Comparação

O – *Outcomes*

T – Tempo

Assim, seguindo os critérios PICOT, a amostra objeto deste estudo incluiu 12 pacientes humanos que foram intervencionados cirurgicamente com a técnica de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral. O objetivo principal prendeu-se com a comparação do comportamento do osso autólogo e do xenoenxerto de origem porcina com os resultados/outcomes clínicos, da análise histológica, histomorfológica e radiológica com um tempo de seguimento de seis meses.

A pergunta formulada foi, então, a seguinte:

“Nos humanos, existirão diferenças clínicas, histológicas, histomorfométricas e radiológicas entre a utilização de dois enxertos ósseos diferentes (osso autólogo e xenoenxerto de origem porcina) na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral após seis meses de avaliação?”

Esta tese desdobra-se no desenvolvimento de um ensaio clínico tipo IV randomizado controlado de boca dividida com uma amostra de doze pacientes que foram submetidos a uma intervenção cirúrgica de elevação bilateral do seio maxilar por osteotomia lateral.

Decidiu-se escolher o desenho de boca dividida, pois os resultados obtidos são mais confiáveis, já que se minimiza a influência dos fatores de confusão e se reduz a variabilidade biológica, permitindo assim que ambos os procedimentos sejam implementados simultaneamente no mesmo paciente. O desenho de boca dividida permite ainda que os pacientes possam indicar e comentar qual o motivo que os levou a preferir um procedimento em detrimento do outro. O grupo de controlo foi tratado com osso autólogo intraoral, considerado o padrão ouro para enxertos ósseos (186),

enquanto que o grupo de teste foi tratado com o xenoenxerto Osteobiol Mp3® (Osteobiol by Tecnos®, Itália).

Para a randomização do ensaio clínico, optou-se pelo método dos envelopes opacos, selados e sequenciais de acordo com números randomizados e gerados usando um *software* de randomização. O local escrito no envelope de randomização determinou o enxerto ósseo a ser colocado no seio maxilar do primeiro quadrante. O cirurgião abriu os envelopes selados que continham os códigos de randomização, após a abertura dos dois seios maxilares e após a elevação das membranas de *Schneider*. Ambos os seios maxilares foram tratados na mesma sessão cirúrgica.

Depois da intervenção, um assessor independente e cego na intervenção questionou o paciente sobre a preferência relativa ao lado intervencionado.

Da mesma forma, um segundo avaliador cego e independente na intervenção realizou todas as medições radiológicas e histomorfométricas. Por último, um terceiro avaliador cego e independente ficou responsável por todos os procedimentos estatísticos.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

No protocolo do ensaio clínico foram definidos os critérios de inclusão e exclusão de forma a padronizar os pacientes selecionados. Estes critérios tentam garantir alguma homogeneidade na amostra selecionada, permitindo assim controlar e minimizar o efeito dos fatores de confusão no estudo.

Apenas os pacientes que corresponderam aos critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão participaram deste ensaio clínico. Elencam-se de seguida os respetivos critérios.

3.2.1 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos no ensaio clínico randomizado de boca dividida tiveram que obedecer simultaneamente às seguintes características:

- Ter 18 anos ou mais;

- Ser capaz de ler, compreender e assinar um consentimento informado;
- Qualquer paciente com edentulismo bilateral na maxila posterior (pré-molares e/ou molares) ou desdentado total com um grau semelhante de reabsorção óssea exigindo um a quatro implantes de cada um dos lados;
- A altura óssea vertical abaixo dos seios maxilares nos locais de posterior colocação dos implantes devia ter 1-5mm e a espessura óssea devia ser de pelo menos 6 mm, medida na Tomografia Computorizada;
- Os pacientes fumadores foram incluídos e agrupados segundo o declarado à data de inclusão no estudo em:
 - não fumadores;
 - fumadores leves, ≤ 10 cigarros/dia;
 - fumadores pesados, ≥ 11 cigarros/dia;
 - ex-fumadores.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes incluídos no ensaio clínico randomizado de boca dividida não verificaram nenhuma das seguintes características:

- Contraindicações gerais para a cirurgia de implantes dentários;
- Pacientes irradiados na área da cabeça e do pescoço;
- Pacientes imunosuprimidos ou imunocomprometidos;
- Pacientes tratados ou sob tratamento intravenoso de bifosfonatos;
- Pacientes com periodontite não tratada;
- Pacientes com má higiene oral e baixa motivação;
- Diabetes *Mellitus* não controlada;
- Grávidas ou a amamentar;
- Abusadores de substâncias;
- Problemas psiquiátricos ou expectativas irrealistas;
- Ausência de oclusão (quadrante oposto) com os implantes a serem colocados com procedimento de elevação do seio maxilar;
- Pacientes com sinusite aguda ou crónica;

- Pacientes que participam em outros estudos, ou que não possam respeitar devidamente o protocolo do ensaio clínico;
- Pacientes encaminhados apenas para a colocação de implantes dentários;

3.2.3 Consulta de seleção

Para a apreciação da inclusão de um potencial paciente, foi obtida uma ortopantomografia pré-operatória e recolhida a história clínica do paciente, sendo também registado o número e a razão dos pacientes não-incluídos. Caso os pacientes se enquadrassem dentro dos critérios de inclusão/exclusão, solicitou-se uma tomografia computadorizada para avaliar a altura, espessura e volume de osso inicial disponível, de forma a verificar a compatibilidade com os critérios de inclusão e exclusão. Todos os elementos foram posteriormente anexados ao ficheiro clínico do respetivo paciente.

Por cada paciente avaliado e elegível, foi preenchida a ficha de recolha dos dados (anexo 3), que inclui os critérios de inclusão e exclusão do paciente, antecedentes pessoais e exame físico ao paciente.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram informados sobre a natureza do ensaio clínico e assinaram o formulário de Explicação do estudo ao paciente (anexo 1) e a Declaração de consentimento informado (anexo 2).

3.3 Descrição geral das diferentes etapas

A ordem das diferentes etapas que constituíram o presente ensaio clínico randomizado pode ser esquematizada com o diagrama apresentado na Figura 16.



Figura 16 - Representação esquemática das principais etapas deste trabalho

O desenvolvimento do ensaio clínico randomizado de boca dividida começou com a consulta de seleção onde, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão referidos na secção 3.2, se seleccionou a amostra.

Todos os pacientes incluídos no ensaio clínico randomizado de boca dividida realizaram os exames radiológicos definidos, incluindo uma tomografia computadorizada que permitiu conferir a elegibilidade do paciente e fazer o planeamento pré-cirúrgico. As respetivas fichas clínicas foram devidamente preenchidas e, durante esta etapa, foram assinados os consentimentos informados.

A primeira etapa cirúrgica consistiu na elevação bilateral simultânea do seio maxilar, pela técnica de osteotomia lateral, tendo sido colocado o material de teste num dos

seios maxilares e o material de controlo no outro seio maxilar. Esta etapa incluiu, portanto, três procedimentos cirúrgicos: as elevações dos dois seios maxilares e a colheita do enxerto de osso autólogo intraoral. No procedimento de teste, o seio maxilar foi preenchido com substituto ósseo particulado de origem porcina Osteobiol Mp3[®] (Osteobiol by Tecnost, Itália). No lado onde se realizou o procedimento de controlo, primeiramente realizou-se a colheita óssea na região retro molar, do corpo da mandíbula ou da sínfise mentoniana que foi posteriormente utilizada para o preenchimento do seio maxilar.

Seis meses após a intervenção cirúrgica, realizou-se uma nova Tomografia Computorizada e procedeu-se à segunda etapa cirúrgica, que consistiu na colocação dos implantes dentários OsseoSpeed TX[®] (Astra Tech[®], Suécia) de 9 ou 11 mm de comprimento e plataforma de 4 mm de diâmetro. Os implantes inseridos ficaram submersos durante o processo de osteointegração (que durou três meses).

Durante da colocação dos implantes dentários foi recolhida uma amostra óssea das zonas enxertadas para posterior análise histológica e histomorfométrica. Esta recolha foi realizada com uma broca trefina com um diâmetro interno de 2 mm e de diâmetro total de 3 mm da marca Meisinger[®] (Hager & Meisinger[®], Alemanha).

Nas secções seguintes são descritos detalhadamente os procedimentos que compõem cada etapa deste trabalho.

3.4 Métodos e procedimentos cirúrgicos

Nesta secção são descritos os procedimentos cirúrgicos de osteotomia lateral e de colheita do osso autólogo intraoral bem como os procedimentos cirúrgicos de colocação dos implantes dentários. Durante os procedimentos cirúrgicos, foram realizadas fotografias e vídeos clínicos de forma a documentar todo o procedimento.

3.4.1 Elevação bilateral do seio maxilar por osteotomia lateral e colheita do osso autólogo intraoral

A cirurgia de elevação bilateral do seio maxilar por osteotomia lateral e de colheita do osso autólogo intraoral foi realizada seguindo o protocolo pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico como de seguida será descrito.

3.4.1.1 Terapia profilática

De forma a realizar a preparação do paciente para a cirurgia e diminuir o risco de complicações e infeções, foram executados os seguintes procedimentos:

- 10 dias antes da intervenção, os pacientes foram submetidos a uma destartarização e polimento dentário;
- Foram prescritos dois comprimidos de Amoxicilina de 1g uma hora antes do procedimento. No caso de serem alérgicos à penicilina, o antibiótico alternativo seria Clindamicina com uma dosagem 600 mg (4 comprimidos de 150mg), uma hora antes;
- Todos os pacientes bochecharam com Clorexidina 0,2%, por 1 minuto antes do início do procedimento cirúrgico.

3.4.1.2 Procedimento cirúrgico e de colheita

Ambos os lados foram intervencionados durante a mesma sessão cirúrgica.

O procedimento de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral foi similar ao descrito no artigo de Van den Bergh, J. P. et al de 2000 (125).

Após anestesiar localmente com Articaina® 4mg/ml +0,01 mg/l Artinibsa®, realizou-se uma incisão com uma lâmina nº15 sobre a crista óssea com uma ou duas incisões verticais acessórias. Procedeu-se ao descolamento e à elevação do retalho em espessura total expondo a parede óssea lateral do seio maxilar. Na parede óssea lateral do seio maxilar, realizou-se uma osteotomia lateral com uma forma oval com um instrumento piezoelétrico (NSK VarioSurg®) e/ou com uma ponta esférica diamantada (NSK®). O passo seguinte foi o descolamento interno da osteotomia com

curetas específicas de seio maxilar e a elevação cuidadosa da membrana de *Schneider* tentando assegurar a sua integridade com constante avaliação visual. Qualquer laceração ou perfuração da membrana de *Schneider* foi relatada no Formulário cirúrgico da cirurgia de elevação do seio maxilar (anexo 4). Nos casos onde ocorreu uma rotura da membrana de *Schneider*, uma membrana reabsorvível Osteobiol Evolution® (Osteobiol by TecnoSS®, Itália) foi colocada na cavidade para conter a rotura e, depois de devidamente registada, seguiram-se normalmente as seguintes etapas do procedimento.

Depois da elevação da membrana de *Schneider*, em ambos os lados, foi aberto um envelope lacrado contendo o código de atribuição do material a ser utilizado. O primeiro quadrante foi tratado de acordo com o material de enxerto referido no envelope.

O osso autólogo foi colhido sob anestesia local (Articaina® 4mg/ml +0,01 mg/l Artinibsa®) e particulado com um moinho de osso. O osso foi preferencialmente recolhido da região retromolar, linha oblíqua externa ou do corpo da mandíbula. Caso a disponibilidade óssea fosse reduzida, a colheita óssea foi realizada na sínfise mentoniana.

O processo de colheita dos enxertos ósseos baseou-se no descrito no estudo de Cordaro I. et al de 2010 (187). O procedimento cirúrgico efetuado para a colheita nos casos do osso do ramo e do corpo da mandíbula iniciou-se com a realização de uma incisão com uma lâmina nº15 em espessura total no centro da crista óssea; no caso de existirem dentes intrassecular, iniciou-se no primeiro molar, deslocando-se posteriormente em direção à apófise coronoide. Após descolamento do retalho em espessura total, realizaram-se os cortes ósseos com um instrumento piezoelétrico (NSK VarioSurg®). Realizou-se o primeiro corte ósseo envolvendo apenas o osso cortical bucal da mandíbula, começando na linha oblíqua externa e levada obliquamente para o ângulo mandibular. Posteriormente, efetuaram-se outros dois cortes verticais perpendiculares ao primeiro corte conectando os cortes na porção mais coronal. Um quarto corte, paralelo à base da mandíbula, foi realizado na porção apical, conectando os dois cortes verticais e o primeiro corte. Realizou-se uma fratura em ramo verde com um martelo (hu-friedy®, USA) e um cinzel (Frios®, Alemanha),

descolando o bloco ósseo. A incisão foi suturada com poliamida 4.0 (Supramida[®], B Braun[®], Alemanha).

Nos casos onde se procedeu à colheita do osso autólogo na região do mento, caso existissem dentes, a incisão horizontal foi realizada com uma lâmina nº15, a 7-10 mm da linha mucogengival na região vestibular. No caso de não existirem dentes na região, foi realizada uma incisão linear no centro da crista óssea, de canino a canino seguida de duas incisões de descarga com uma direção oblíqua posterior. Realizou-se um descolamento em espessura total do mento e, de seguida, foram utilizadas brocas trefina de vários diâmetros (7-12 mm) da marca Meisinger[®] (Hager & Meisinger[®], Alemanha) para colher 2-4 cilindros ósseos, dependendo do enxerto necessário, com uma profundidade que deveria atingir apenas a região cortical vestibular e medular. No caso de existirem dentes, deveria ser tomado cuidado para deixar pelo menos 4 mm de osso apicalmente às raízes dos dentes mandibulares. Várias esponjas de colagénio foram colocadas nos locais dadores e os retalhos foram suturados com poliamida 4.0 (supramida[®], B Braun[®], Alemanha).

A cavidade sinusal foi parcialmente preenchida com Osteobiol MP3[®] (Osteobiol by Tecnos[®], Itália) ou com osso autólogo particulado até à altura desejada. A osteotomia lateral foi posteriormente coberta com uma membrana de colagénio reabsorvível Osteobiol Evolution[®] (Osteobiol by Tecnos[®], Itália) e os retalhos foram suturados com poliamida 4.0 (Supramida[®], B Braun[®], Alemanha).

Após a cirurgia, o Formulário cirúrgico da cirurgia de elevação do seio maxilar (anexo 4) foi preenchido por cada paciente, de forma a recolher de forma sistemática as informações clínicas mais relevantes para o ensaio clínico randomizado.

Decorridos dez dias, as suturas foram removidas e avaliou-se clinicamente a existência de alguma complicação pós-cirúrgica.

As secções seguintes documentam fotograficamente os procedimentos cirúrgicos anteriormente descritos.

3.4.1.3 Imagens ilustrativas da elevação do seio maxilar por osteotomia lateral



Figura 17 – Fotografia: inicial na crista alveolar maxilar (visão oclusal)

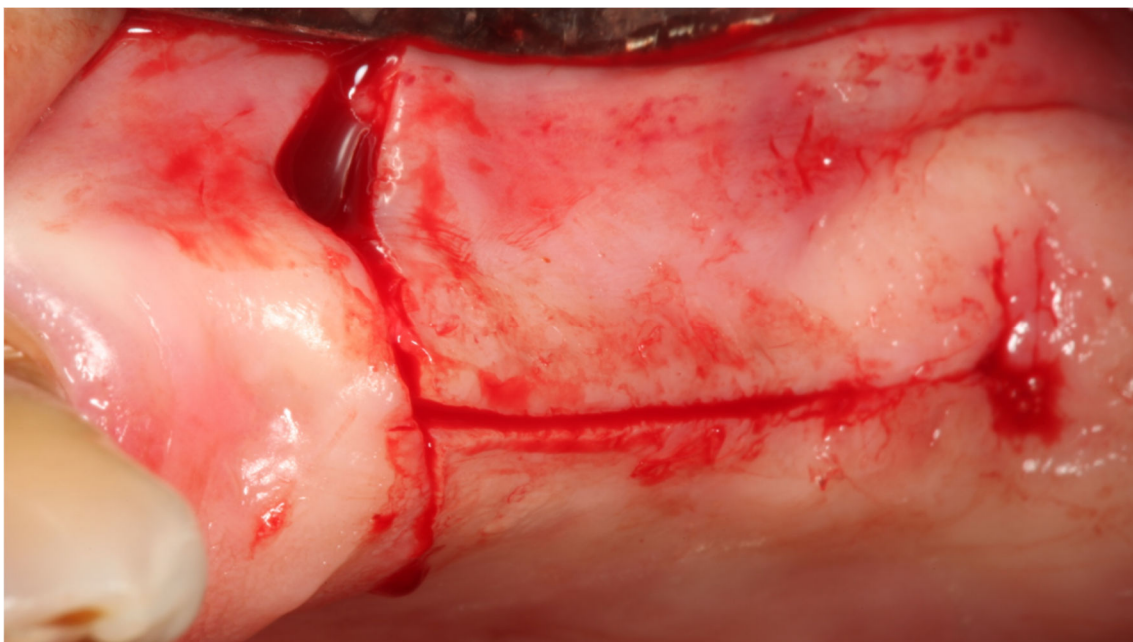


Figura 18 - Fotografia: Incisão na crista alveolar maxilar realizada com uma lâmina nº15 (visão oclusal)

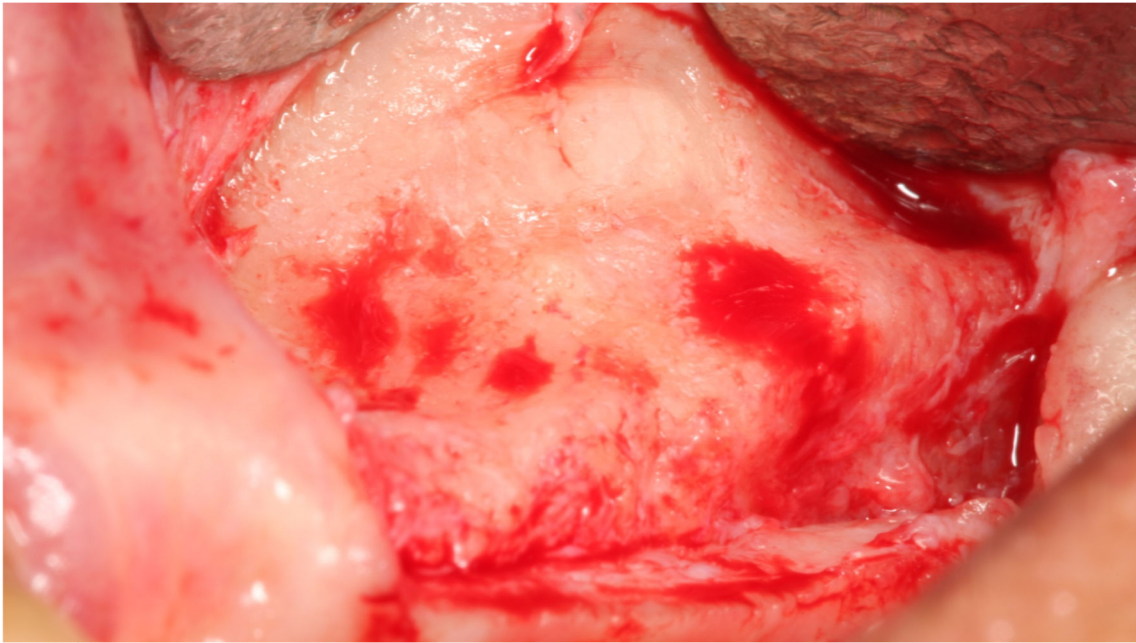


Figura 19 – Fotografia: Descolamento em espessura total (visão vestibular)

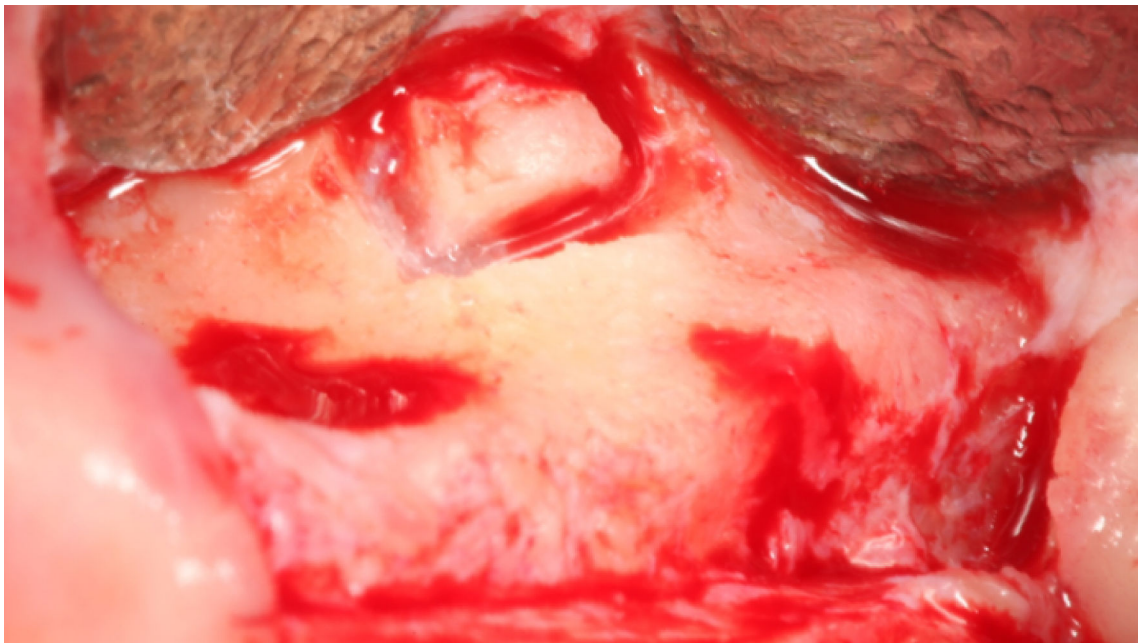


Figura 20 - Fotografia: Desenho da osteotomia lateral realizada com o piezoelétrico (NSK VarioSurg®) (visão vestibular)

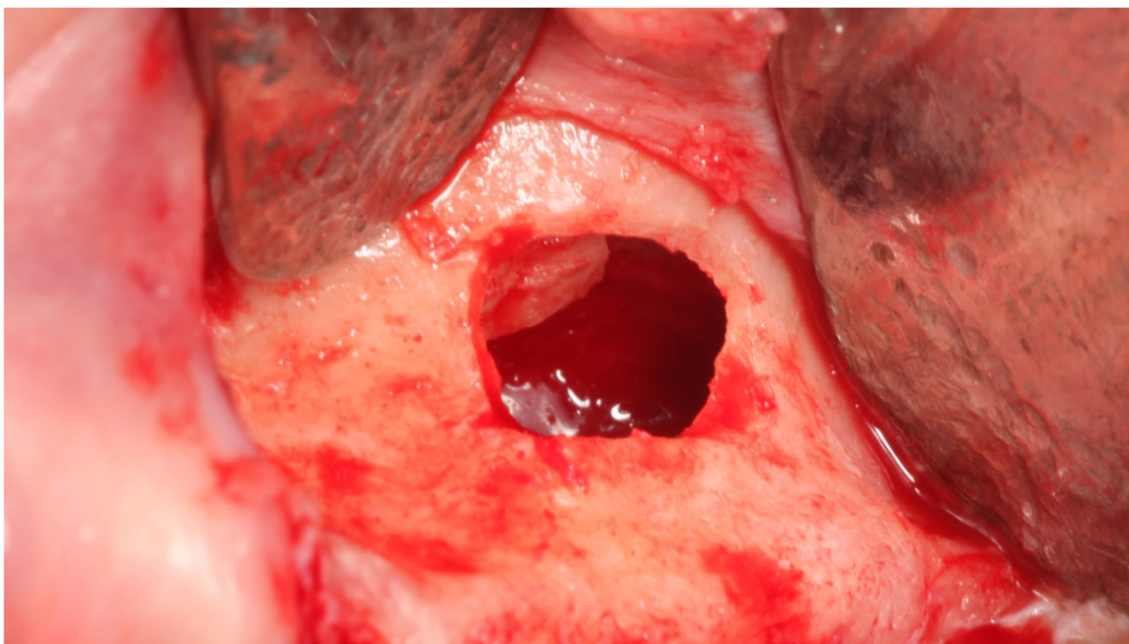


Figura 21 - Fotografia: Membrana de *Schneider* elevada com curetas de elevação de seio (visão vestibular)

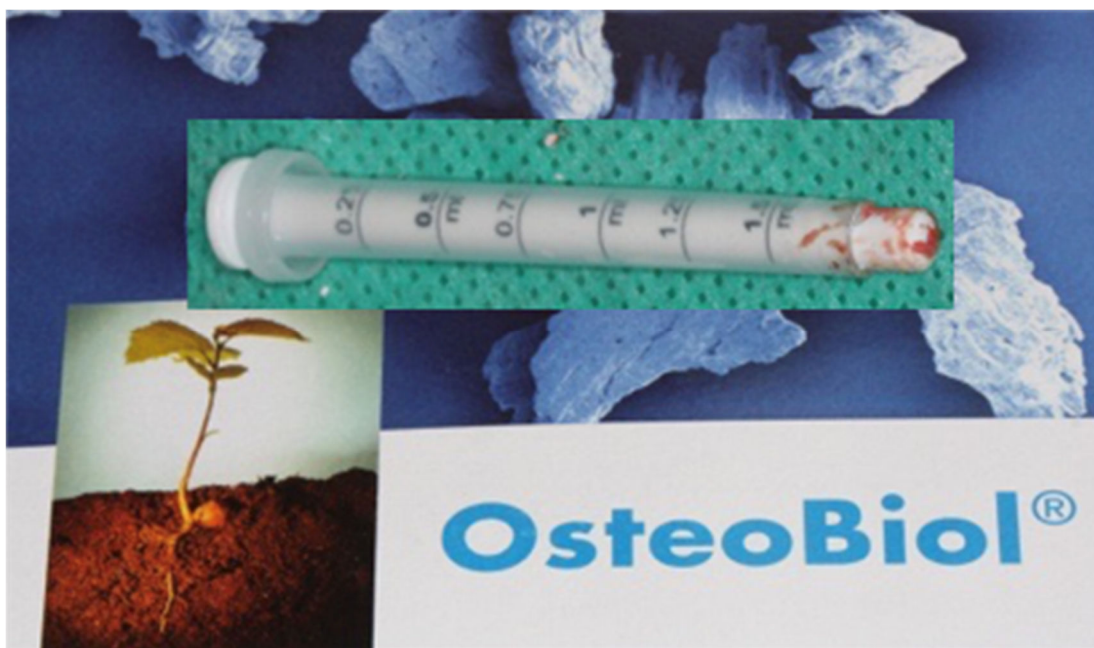


Figura 22 - Fotografia: Xenoenxerto de origem porcina Osteobiol MP3®



Figura 23 - Fotografia: Osso autólogo particulado num moinho de osso

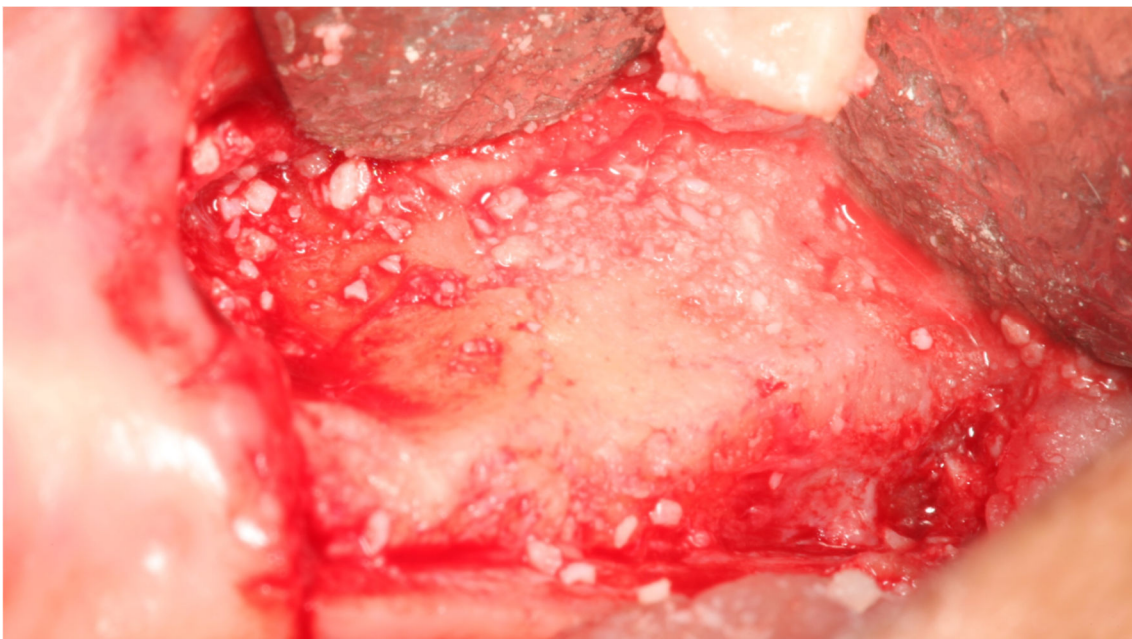


Figura 24 - Fotografia: Preenchimento do seio maxilar com xenoenxerto Osteobiol MP3®
(visão vestibular)

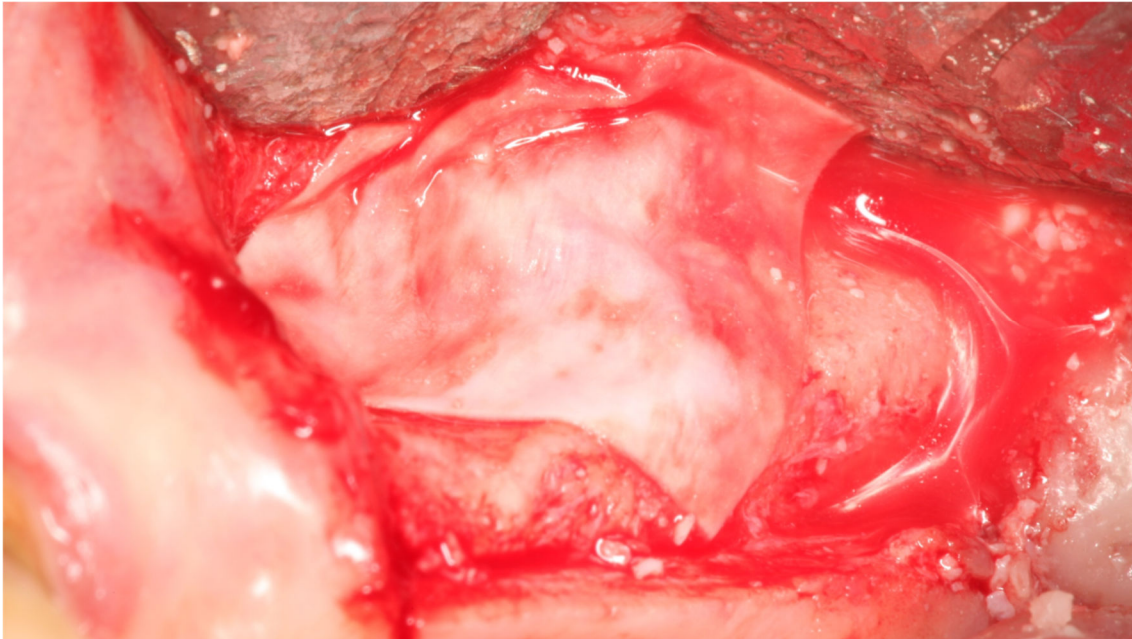


Figura 25 - Fotografia: Membrana reabsorvível Osteobiol Evolution® adaptada sobre a janela lateral isolando o enxerto ósseo do tecido conjuntivo (visão oclusal)

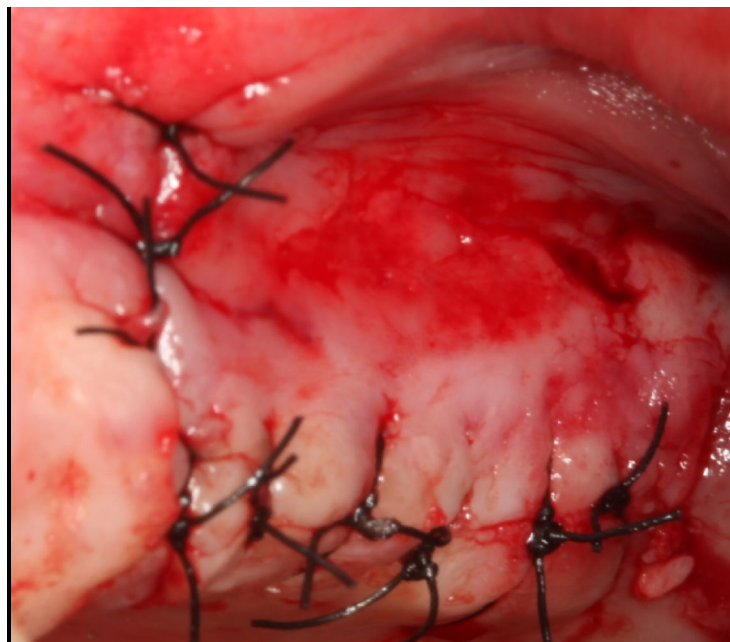


Figura 26 - Fotografia: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal)

3.4.1.4 Imagens ilustrativas da colheita de osso autólogo da região do ramo da mandíbula



Figura 27 - Fotografia: Inicial do ramo da mandíbula (visão oclusal)



Figura 28 - Fotografia: Incisão realizada com uma lâmina nº15 (visão oclusal)

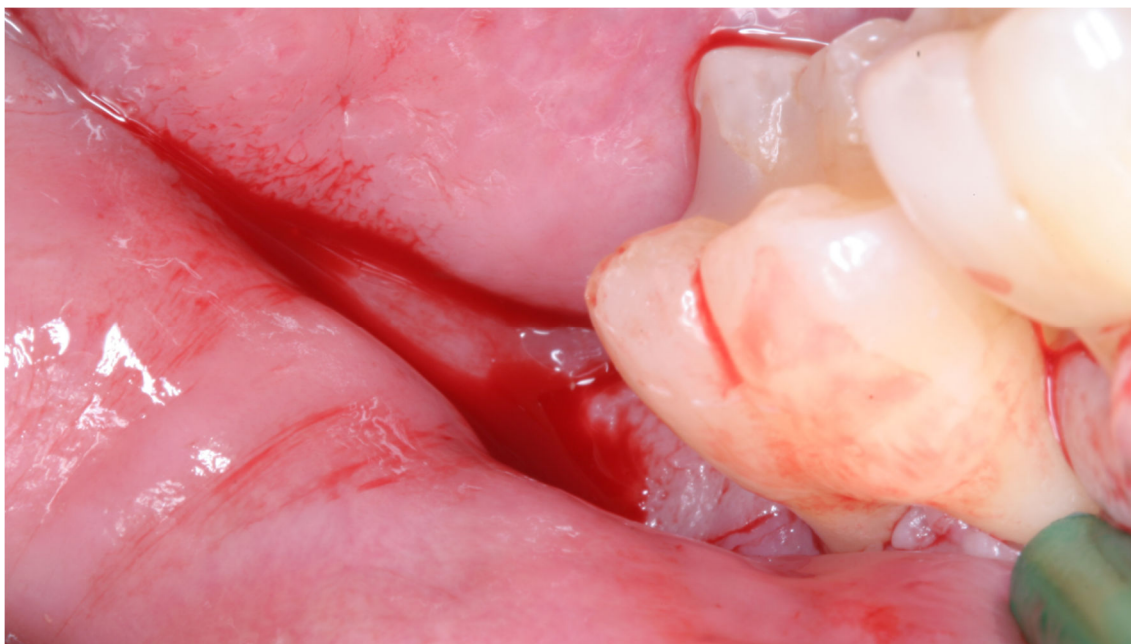


Figura 29 - Fotografia: Incisão do ramo da mandíbula realizada com uma lâmina nº15 (visão vestibular)



Figura 30 - Fotografia: Descolamento em espessura total da região a intervencionar (visão vestibular)



Figura 31 - Fotografia: Desenho do bloco ósseo da zona do ramo da mandíbula (visão vestibular)

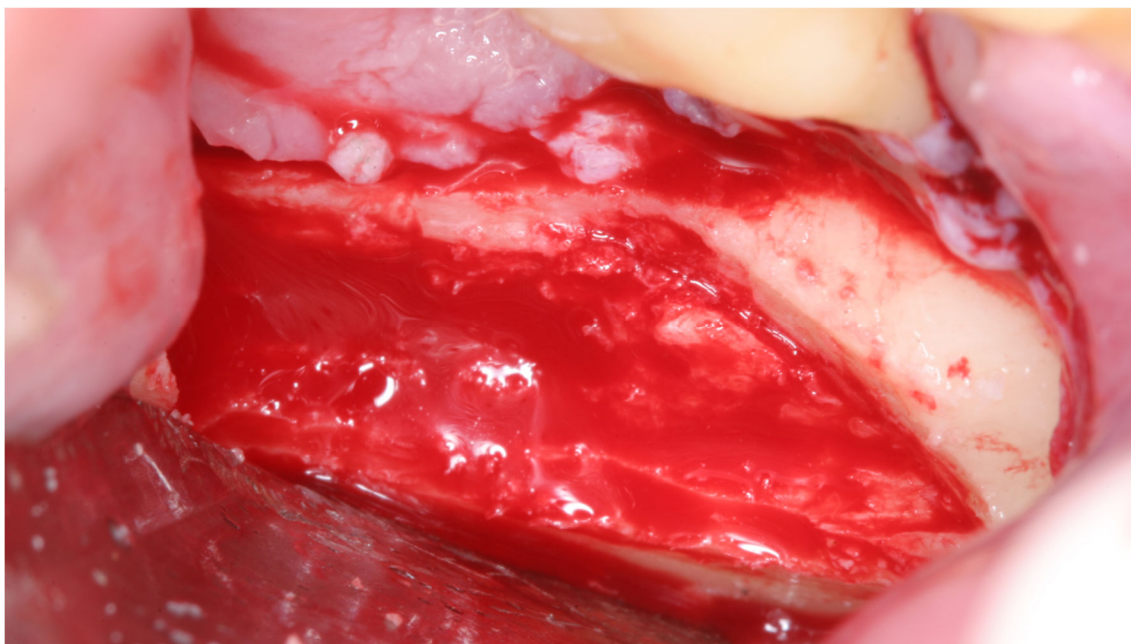


Figura 32 - Fotografia: Zona do ramo da mandíbula onde foi colhido o bloco ósseo (visão vestibular)

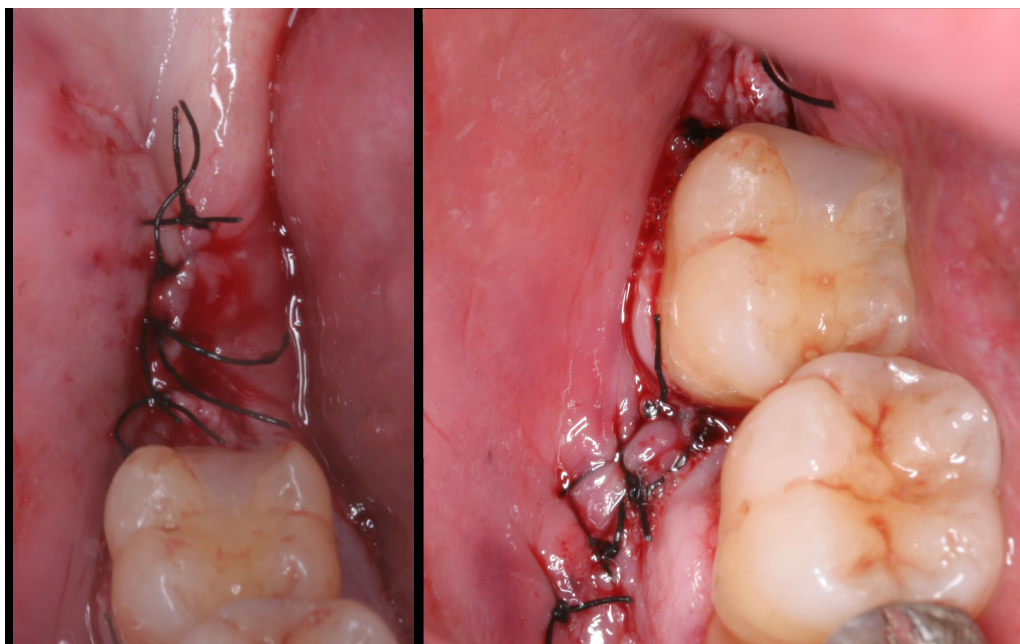


Figura 33 - Fotografias: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal e vestibular)

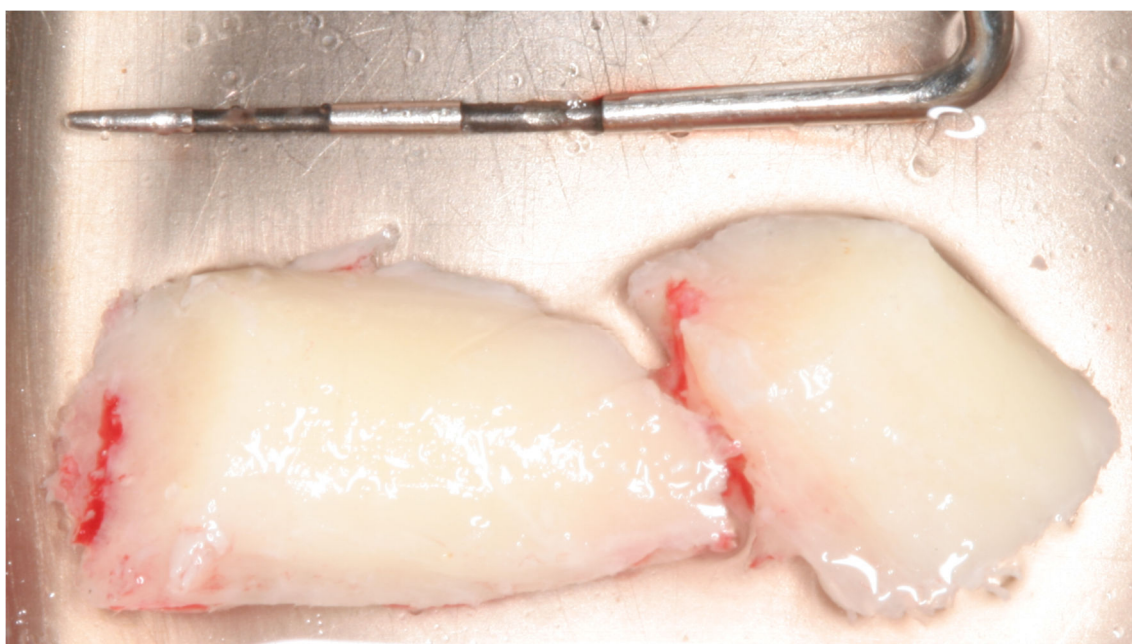


Figura 34 - Fotografia: Blocos de osso autólogo colhido

3.4.1.5 Imagens ilustrativas da colheita de osso autólogo da região do mento



Figura 35 - Fotografia: Inicial da região do mento (visão vestibular)



Figura 36 - Fotografia: Inicial da região do mento (visão oclusal)



Figura 37 - Fotografia: Incisão da região do mento realizada com uma lâmina nº15
(visão vestibular)

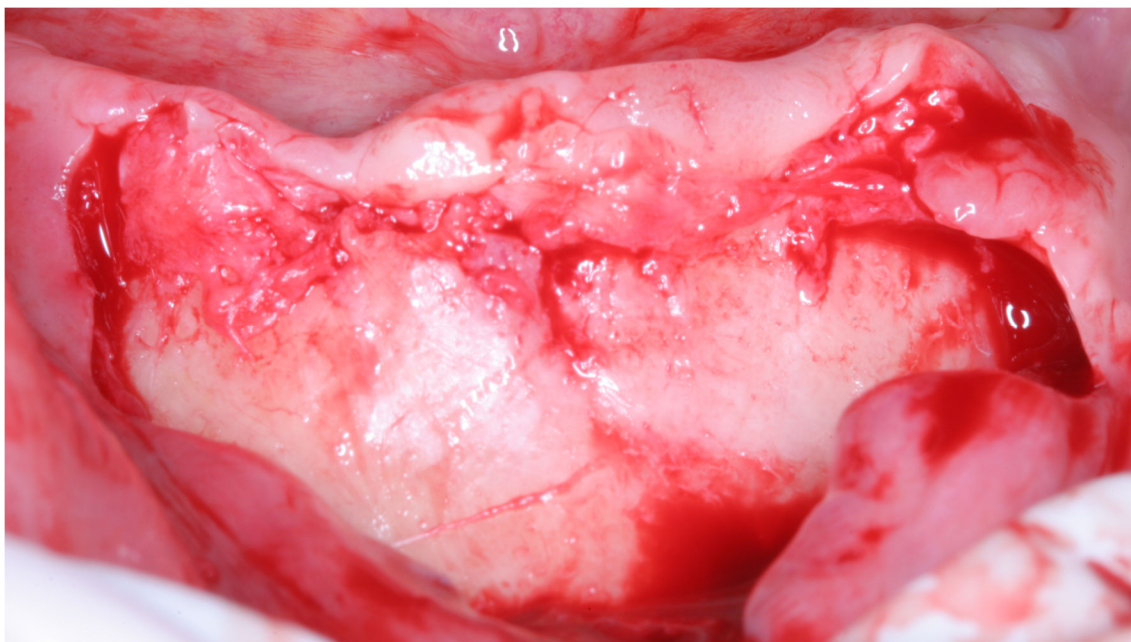


Figura 38 - Fotografia: Descolamento em espessura total da região a intervencionar
(visão vestibular)

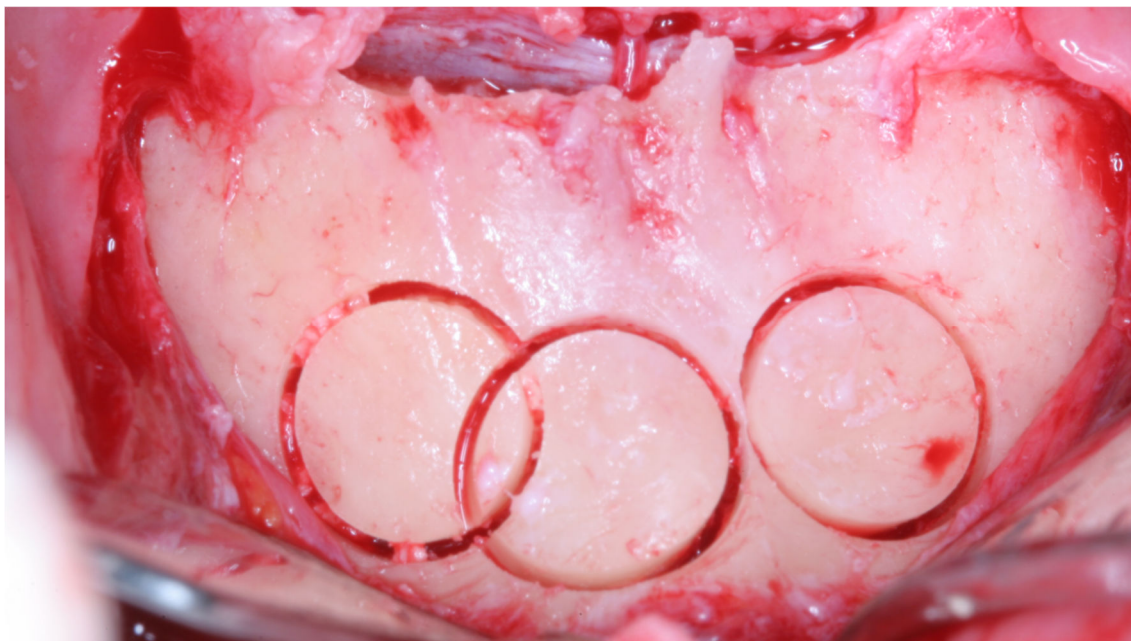


Figura 39 - Fotografia: Desenho do bloco ósseo da zona do mento (vestibular)

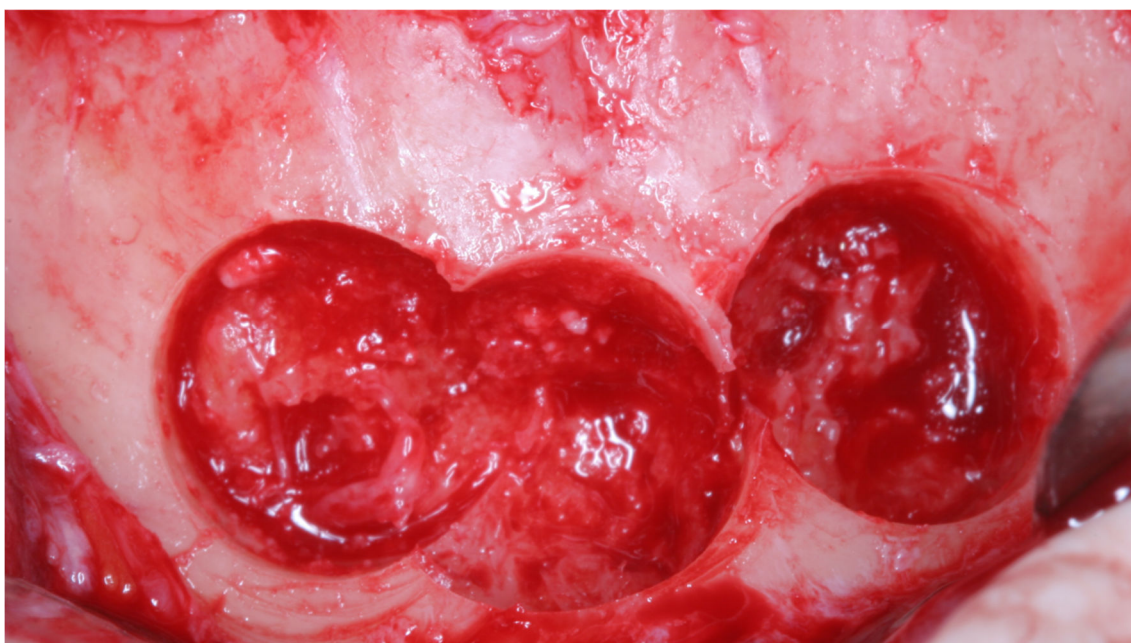


Figura 40 - Fotografia: zona do mento para colheita do osso autólogo (visão vestibular)

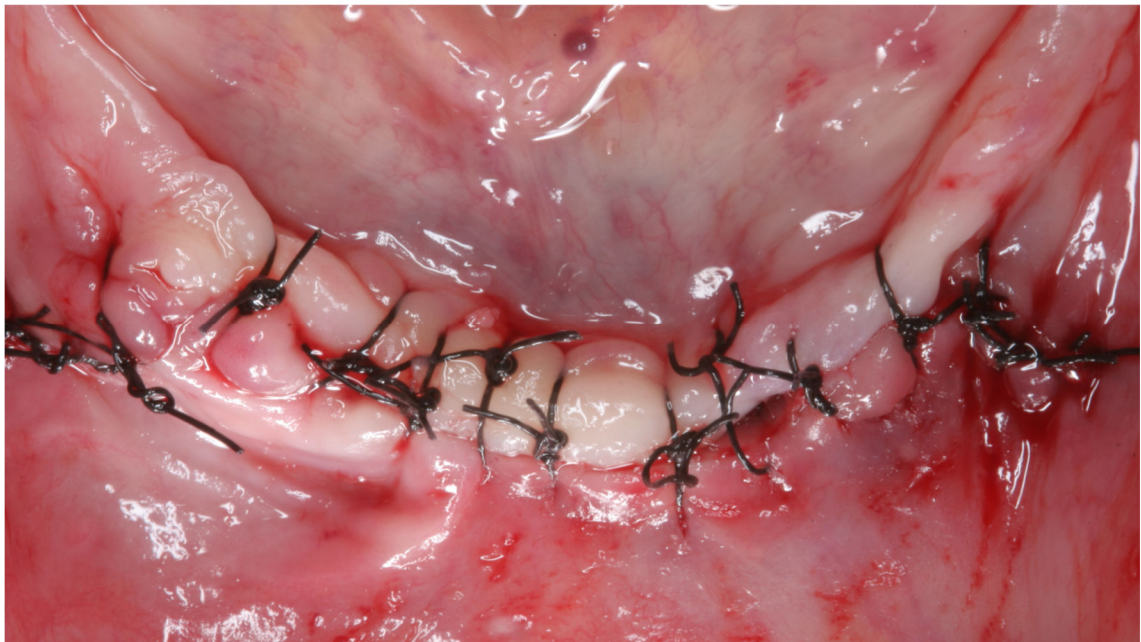


Figura 41 - Fotografia: Retalho suturado com Supramid 4/0 (visão oclusal)

3.4.1.6 Instruções após a cirurgia de elevação do seio maxilar e de colheita do osso autólogo intraoral

Para um correto decurso pós-operatório, foi prescrita a seguinte medicação juntamente com algumas recomendações:

- Amoxicilina 1g (ou clindamicina 300mg), 3 vezes ao dia durante uma semana;
- Bochecho com Clorexidina 0,2% por 1 minuto 2 vezes ao dia durante 2 semanas;
- Prescrição de Ibuprofeno 400mg, 2 a 4 vezes ao dia durante as refeições; os pacientes foram instruídos a não os tomar na ausência de dor;
- Uma dieta leve durante 2 semanas;
- Aplicação de gelo na face nas primeiras 48 horas;
- Evitar assoar o nariz e usar palhinhas;
- Em caso de espirros, tentar manter a boca aberta, a fim de diminuir a pressão intra-sinusal;
- Os pacientes deviam evitar o uso de qualquer prótese removível superior, até completar um mês de pós-operatório.

3.4.1.7 Riscos e desconforto para o paciente

O procedimento cirúrgico de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral para posterior colocação de implantes dentários é considerado seguro e tem baixa prevalência de complicações.

A complicação mais frequente é a perfuração da membrana de *Schneider* (0-66%), apresentando-se como complicações menos frequentes as infeções do seio maxilar ou da membrana barreira e a exposição do enxerto (96, 163, 170, 171, 188-197).

Outros riscos associados devem-se à recolha do osso autólogo intraoral os quais, dependendo da zona, podem ser, mas não se limitando a: danos no nervo alveolar inferior, sensação alterada dos incisivos inferiores mandibulares, abertura da incisão, trismo, regeneração óssea incompleta, necrose pulpar, dano nas estruturas vasculares edemas, equimoses e fraturas ósseas (8, 9). Convém referir que tais riscos não estão limitados aos descritos anteriormente.

Em caso de ocorrência de alguma complicação intra-cirúrgica a exemplo de perfuração da membrana de *Schneider*, o Formulário cirúrgico de cirurgia de elevação do seio maxilar (anexo 4) foi devidamente preenchido.

Em caso de complicações pós-cirúrgicas, por exemplo, equimoses ou infeções, o Formulário de registo de complicações (anexo 7) foi devidamente preenchido.

3.4.2 Colocação dos implantes dentários e colheita da amostra histológica

Nesta secção descrevem-se os procedimentos relativos à colocação dos implantes dentários e recolha da amostra histológica.

3.4.2.1 Procedimentos pré-cirúrgicos

Decorridos 6 meses após da cirurgia de elevação dos seios maxilares, foi solicitada uma nova Tomografia Computorizada de modo a planear a cirurgia de colocação dos implantes dentários (1 a 4 implantes dentários de cada lado). Este exame permitiu avaliar o volume ósseo ganho durante esse período, por comparação com a tomografia computorizada realizada no início do estudo.

Os pacientes receberam Amoxicilina 2 g uma hora antes do procedimento de colocação dos implantes. No caso de existirem pacientes alérgicos à penicilina, seria

dada Clindamicina 600 mg uma hora antes do procedimento de colocação do implante. Finalmente, os pacientes bochecharam com Clorexidina 0,2% por 1 minuto, antes da incisão.

3.4.2.2 Procedimento de colocação dos implantes dentários e recolha da amostra histológica

Antes de iniciar a cirurgia, o cirurgião preencheu o formulário cirúrgico da colocação dos implantes dentários (anexo 5).

Todos os implantes planeados foram colocados durante a mesma sessão cirúrgica. Após a administração da anestesia local (Articaina 4mg/ml +0,01 mg/l Artinibsa®), realizou-se a incisão e a elevação do retalho em espessura total. Procedeu-se também à recolha de uma amostra óssea com uma broca trefina com um diâmetro interno de 2 mm e de diâmetro total de 3 mm da marca Meisinger® (Hager & Meisinger®, Alemanha). A recolha foi feita em ambos os lados na região onde tinha sido realizado o procedimento regenerativo prévio à utilização da primeira broca do sistema de implantes. Uma vez recolhidas as amostras, as mesmas foram preservadas em frascos individualizados contendo formol tamponado e com as indicações: lado da recolha e código do paciente no ensaio clínico randomizado de boca dividida.

Posteriormente às recolhas, foram preparados os leitos implantares e colocaram-se os implantes dentários OsseoSpeed TX® (Astra Tech®, Suécia) seguindo as recomendações do fabricante. Os colos dos implantes foram posicionados justa-ósseo. Colocou-se uma tampa de fecho deixando os implantes submersos sob os tecidos moles. Os retalhos foram suturados com fio de sutura de poliamida 4.0 (Supramida®, B Braun®, Alemanha).

Decorridos dez dias, as suturas foram removidas e avaliou-se clinicamente a existência de alguma complicação pós-cirúrgica.

3.4.2.3 Instruções após colocação dos implantes dentários

Para um correto decurso pós-operatório, foram prescritos os seguintes medicamentos e os seguintes cuidados pós-operatórios:

- Bochecho de Clorexidina 0,2% por 1 minuto, 2 vezes ao dia durante 2 semanas;
- Prescrição de ibuprofeno 400mg, 2-4 vezes ao dia durante as refeições; no caso de não apresentarem dor, os pacientes foram instruídos a não os tomar;
- Uma dieta leve foi recomendada durante 1 semana;
- Aplicação de gelo na face nas primeiras 48 horas.

3.5 Procedimentos administrativos

Os investigadores mantiveram e preencheram todos os formulários do ensaio clínico e os formulários clínicos correspondentes a todos os pacientes. Os formulários foram preenchidos no momento da recolha dos dados. À pasta do ensaio clínico de cada paciente foram anexados os formulários completos, as radiografias, as fotografias clínicas e o consentimento informado. Cada paciente teve uma pasta individual.

Nesta secção são descritos os procedimentos administrativos realizados para o desenvolvimento do ensaio clínico randomizado de boca dividida tipo IV.

3.5.1 Formulários de investigação clínica do paciente

Neste ensaio clínico foram desenvolvidos os seguintes documentos de suporte à investigação clínica:

- Explicação do estudo ao paciente (anexo 1);
- Consentimento informado (anexo 2);
- Fichas de recolha de dados (anexo 3);
- Formulário cirúrgico da cirurgia de elevação do seio maxilar (anexo 4);
- Formulário cirúrgico da colocação dos implantes dentários (anexo 5);
- Formulário de follow-up (anexo 6);
- Formulário de registo de complicações (anexo 7);
- Formulário de registo de desistências (anexo 8);

Adicionalmente, o projeto foi submetido à aprovação da comissão de ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP) registrado no site trial.gov e foram também estabelecidos protocolos de colaboração institucional no âmbito desta tese de doutoramento.

- Parecer da comissão de ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (anexo 9);
- Protocolo entre o Professor Doutor José Manuel Castro Lopes, professor catedrático, do Departamento de Biologia Experimental do Centro Médico de Pesquisas da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e o Professor Doutor António Cabral de Campos Felino, professor catedrático, Diretor do Serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (anexo 10);
- Protocolo entre o Professor Doutor Armando J. Pinho, professor associado da Universidade de Aveiro, coordenador científico do Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática de Aveiro (anteriormente denominado Instituto de Engenharia Eletrónica e Telemática da Universidade de Aveiro), Unidade de I&D da Universidade de Aveiro e o Professor Doutor António Cabral de Campos Felino, professor catedrático, Diretor do Serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (anexo 11);

3.5.2 Descrição das tarefas realizadas

3.5.2.1 Consultas de controlo

Em caso de suspeita de alguma complicação observada durante uma das consultas agendadas ou durante uma consulta não programada, realizaram-se radiografias periapicais, um exame clínico detalhado e fotografias clínicas, de modo a registar o acontecimento no anexo 7. De forma a operacionalizar o seguimento de cada paciente, criou-se um cronograma (Tabela 6) para definir as etapas, o seguimento e os objetivos de cada consulta.

Tabela 6 - Cronograma das consultas programadas

Intervalos de tempo	Procedimento
Pré-operatório	TC, Orto, consentimento informado e fichas clínicas
10 Dias - pré-operatório	Destartarização e polimento
Dia 0 – elevação bilateral do seio maxilar	Elevação bilateral dos seios maxilares
Dia 10	Remoção das suturas, avaliação clínica e IHO*
6 meses	Pedido de TC
6 meses - colocação dos implantes	Colocação bilateral dos implantes dentários/ rx/ colheita óssea para histologia/ preferência do paciente
6 meses + 10 dias	Remoção das suturas, avaliação clínica e IHO*

*IHO- Instruções de Higiene Oral

3.5.3 Materiais

Os materiais principais objeto de estudo deste ensaio clínico foram:

- **Substituto ósseo:** pasta pré-hidratada com colagénio (10%) e xenoenxerto córtico-esponjoso granulado de origem porcina (90%) com 6-100 micron, em seringa estéril (Osteobiol Mp3®, 1 cc, Osteobiol by TecnoSS®, Itália) na elevação do seio maxilar do lado de estudo. O uso de outros substitutos ósseos não era permitido.
- **Osso autólogo intraoral:** colheita realizada na região retro molar mandibular ou da sínfise mentoniana e posteriormente triturado.
- **Membranas reabsorvíveis:** membrana de colagénio reabsorvível com origem no pericárdio equino (30x30 mm, Osteobiol Evolution®, Osteobiol by TecnoSS®, Itália). O uso de outras barreiras não era permitido.
- **Tipos de implantes:** OsseoSpeed TX® (Astra Tech®, Suécia) de dimensão 4x9mm ou 4x11mm. O uso de outros implantes não era permitido.

3.5.4 Desistências

Caso tivessem ocorrido desistências, as mesmas seriam reportadas e relatadas no formulário de desistências (anexo 8).

3.5.5 Características éticas

Os princípios definidos pela declaração de Helsínquia de 1975 e revista em 2013 (198) sobre ensaios clínicos e pesquisas envolvendo humanos foram salvaguardados.

O ensaio clínico foi aprovado pela comissão de ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (anexo 9) e registado no site Trial.gov.

O documento de explicação do estudo ao paciente (anexo 1) foi apresentado ao paciente, incluindo, entre outros, os objetivos do estudo, a metodologia, os resultados e benefícios esperados, bem como as características éticas. Um consentimento informado, escrito e assinado foi solicitado a cada paciente no início do ensaio clínico (anexo 2).

3.6 Processo de análise histológica dos tecidos

Todos os procedimentos histológicos descritos nesta secção foram realizados no Departamento de Biomedicina, Unidade de Biologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, sob a supervisão do Professor Doutor José Castro-Lopes e do Prof. Doutor Daniel H. Pozza (anexo 10).

3.6.1 Conservação das amostras recolhidas

As amostras histológicas recolhidas foram colocadas em formol tamponado por um mínimo de 48 horas de modo a permitir a fixação da amostra. O Formol tamponado utilizado era composto por:

- Formol a 37% - 200ml (1.04003.1000 Merck®);
- Sodium phosphate dibasic anhydrous (Na_2HPO_4) - 13g – (1.06586.0500 Merck®);
- Sodium Dihydrogen Phosphate Monohydrate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$) – 8g - (1.06346.1000 Merck®);
- Água destilada - 1800ml;

3.6.2 Inclusão

Após a fixação das amostras, as mesmas foram colocadas em frascos para colheita de tecidos durante 24 horas (uma *overnight*) em ácido nítrico a 5% (Merck®) de forma a permitir a descalcificação do osso.

As amostras foram seguidamente lavadas com água destilada para remover o excesso de ácido, seguindo-se a sua submersão num frasco para colheita de tecidos, tapado em água destilada durante 48 horas.

3.6.3 Desidratação e inclusão

De seguida, desidrataram-se as amostras numa série de concentrações crescentes de álcoois, mudando os álcoois de 20 em 20 minutos durante intervalos de tempo diferentes por cada concentração de álcool. O tempo que cada amostra ficou em cada álcool (Merck®) foi:

- Álcool 70% - durante 1,5 horas;
- Álcool 90% - durante 1,5 horas;
- Álcool 100% - durante 2 horas;

O volume de álcool colocado nos frascos para colheita de tecidos tapados conjuntamente com a peça anatómica foi de 10x o volume da amostra.

Posteriormente, a peça anatómica foi colocada em Benzol 100% (Merck®) durante mais ou menos 10 minutos (em função do tamanho da peça anatómica) até se tornar translúcida. Estes passos foram realizados numa *hotte* devido aos vapores tóxicos.

Colocou-se a peça anatómica em cadinhos de porcelana que continham parafina (Merck®) já previamente aquecida à temperatura de 60°C, recolocou-se os cadinhos contendo a peça anatómica durante 1h na estufa (Mettler®), de modo que a mesma recebesse e impregnasse a parafina.

Retiradas as amostras da estufa, iniciou-se a inclusão da peça anatómica na parafina visando formar os blocos de parafina. Para o efeito, colocou-se a parafina aquecida (Merck®) no interior das barras de Leukard e colocou-se a peça anatómica com a orientação desejada.

Um código identificativo com o número do paciente e quadrante foi aderido ao bloco de forma a ser possível identificar o bloco posteriormente. Foi deixado arrefecer durante 24 horas de forma a solidificar a parafina e se poder proceder aos cortes.

3.6.4 Cortes

Antes de proceder aos cortes dos blocos, procedeu-se à marcação das lâminas com uma caneta de diamante. Na marcação das lâminas, escreveu-se o código indicativo do paciente no ensaio clínico e o lado da intervenção (1º ou 2º quadrante).

Procedeu-se ao corte dos blocos de parafina que continham a peça anatómica com um micrótomo (Mettler®) com uma espessura de 6µm. Ao realizar o corte da peça teve-se em atenção o corte da peça no seu comprimento total. Descartaram-se as primeiras 10 lâminas de forma a que as outras 10 lâminas que foram analisadas correspondessem à parte mais central e representativa da peça anatómica.

Cada corte foi colocado sobre uma lâmina que continha cola de albumina (clara de ovo misturada com glicerol em partes iguais filtrada durante uma *overnight*, e timol

adicionado posteriormente) de modo a colar e esticar o corte na lâmina. Esta última foi aquecida numa placa de aquecimento (Bio Optica®). Particular atenção foi dada ao lado da colocação do corte sobre a lâmina para evitar que o corte ficasse invertido, deixando a parte mais brilhante para baixo.

Para secar a cola de albumina e se poder proceder à desidratação e coloração, as lâminas foram colocadas na estufa (Memmert®) a 37°C durante 24 horas.

3.6.5 Coloração das lâminas

O processo de reidratação iniciou-se com Xilol (Merck®) durante 5 minutos, seguido por álcool absoluto (Merck®) durante 5 minutos, álcool 90% (Merck®) durante 5 minutos e lavagem com água corrente durante 10 minutos.

A escolha da técnica de coloração com hematoxilina e eosina baseou-se noutros estudos similares (199-202). O tempo indicado em baixo para os corantes de coloração (Hematoxilina (TAAB®) e Eosina (Agar®) foram os tempos usados na maioria dos blocos, uma vez que estes tempos deviam ser ajustados a cada bloco.

A primeira fase do processo de coloração consistiu na submersão das lâminas em Hematoxilina (TAAB®) durante 5 minutos. De seguida, passaram-se as lâminas por água corrente durante aproximadamente 10 minutos, de modo a remover o excesso de corante. O passo seguinte foi colocar as lâminas em Eosina durante cerca de 17 segundos e lavá-las em água corrente.

Voltou-se a proceder à desidratação passando as lâminas por álcool 90% (Merck®) seguido de álcool absoluto durante 5 segundos, em cada um, e posteriormente em Xilol (Merck®) durante 5 minutos.

3.6.6 Montagem das lâminas

O meio de montagem escolhido foi o Entellan® (Merck®), colocado na zona central do corte que recebeu uma lamela por cima. Esta etapa foi realizada com uma agulha

para dissecação, aplicando uma pressão contínua sobre a lamela, de modo a extravasar o meio de montagem em excesso e a remover potenciais bolhas de ar. Extrema cautela foi utilizada para assegurar que a lamela fosse colocada do lado correto. Para o efeito utilizou-se como referência o lado marcado na lâmina.

3.6.7 Observação histológica e histomorfométrica das lâminas

Todos os cortes histológicos foram observados por um avaliador cego e independente. Foram consideradas diferentes ampliações e os cortes foram fotografados no microscópio ótico (Zeiss Axisoskop 40®, Carl Zeiss, Alemanha) com uma câmara fotográfica (Leica EC3® Leica Camera AG, Almenhã) acoplada. O sistema comunicava diretamente com o computador onde estava instalado o programa informático específico da câmara fotográfica (Leica LAS EZ Software®, Leica Camera AG, Alemanha).

As fotografias foram realizadas com uma ampliação de 50x. As medições histomorfométricas foram realizadas pelo mesmo avaliador cego e independente por contagem, nas fotografias das lâminas, das áreas de tecido conjuntivo e de osso, recorrendo-se a um *software* informático específico para este procedimento (ImageJ® by *National Institutes of Health*, EUA). A quantificação da área óssea foi realizada através de medições como ilustrado nas Figura 42 (lâmina de osso autólogo) e Figura 43 (lâmina de xenoenxerto). Nestas figuras, para os dois exemplos, observa-se a seleção de uma das áreas de tecido ósseo. Na Figura 43, em particular, denotam-se claramente áreas que apresentam cores diferentes, sendo as áreas mais escuras (como a selecionada) correspondentes ao tecido ósseo e as áreas mais transparentes correspondentes a áreas de tecido conjuntivo.

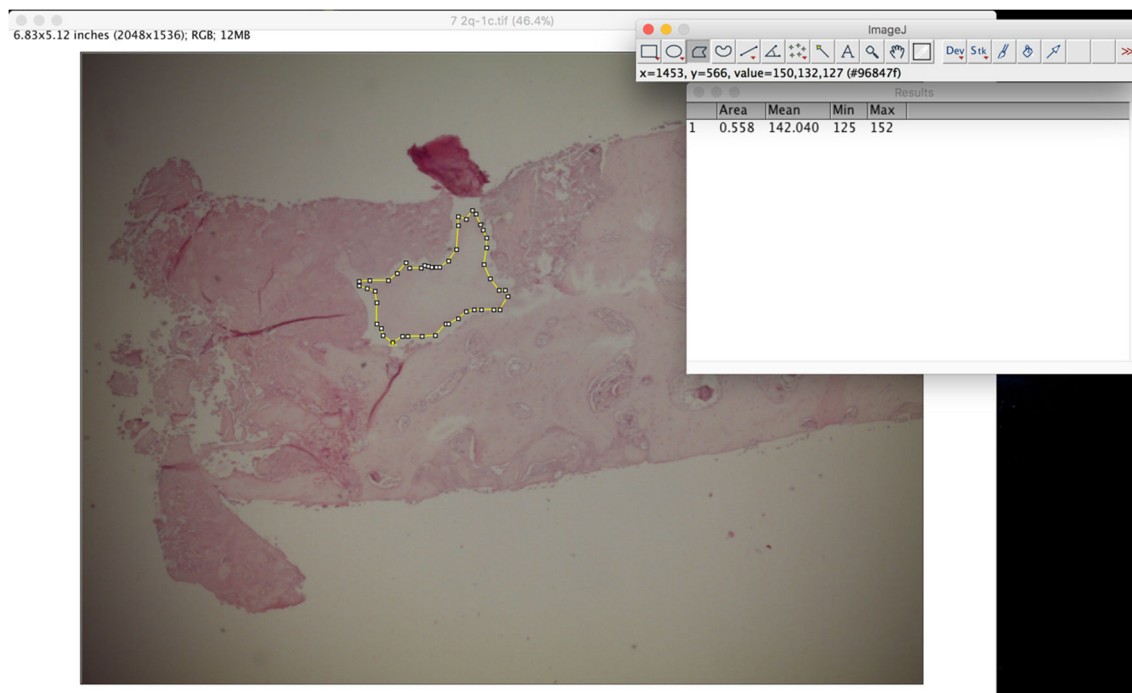


Figura 42 - Exemplo da área óssea de uma lâmina de osso autólogo com o programa informático ImageJ®

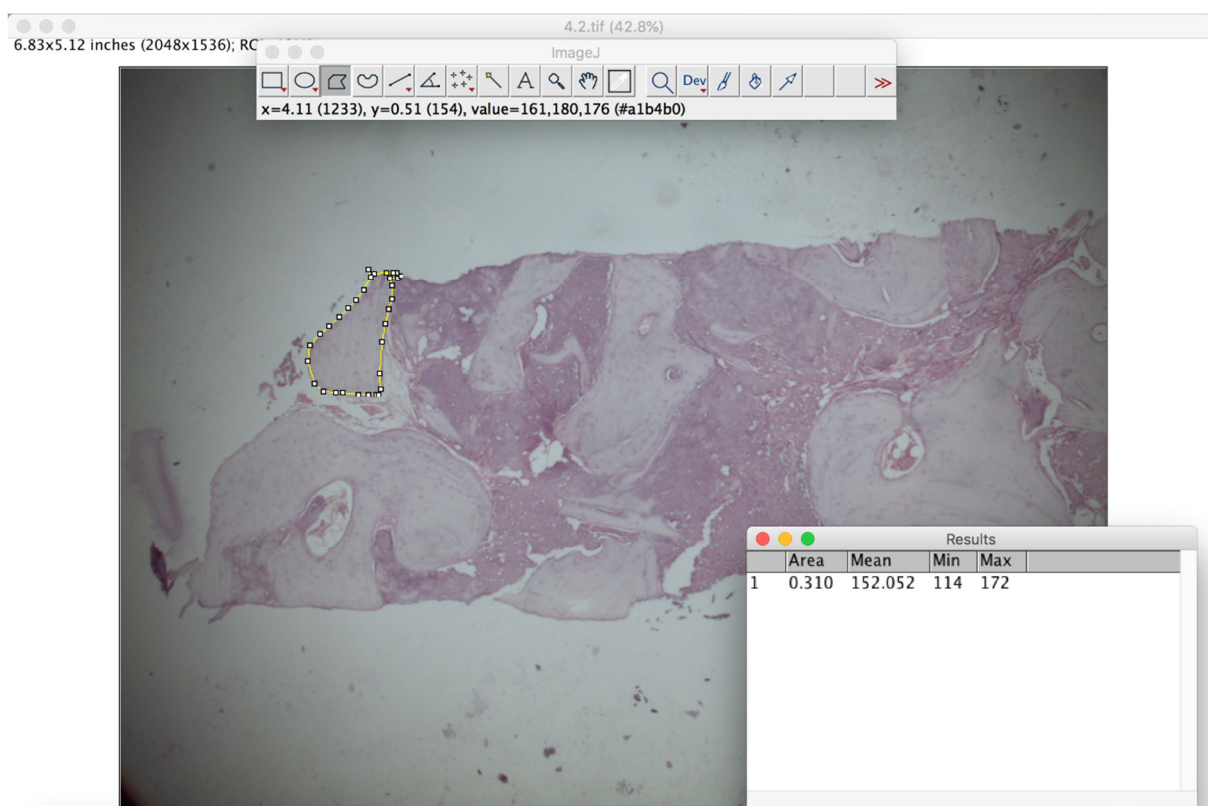


Figura 43 - Exemplo da área óssea de uma lâmina de xenoenxerto com o programa informático ImageJ®

3.7 Análise das tomografias computadorizadas

A avaliação da altura óssea nas tomografias computadorizadas iniciais e nas tomografias computadorizadas realizadas aos 6 meses (previamente à colocação dos implantes dentários) foi realizada por um avaliador cego e independente. Os níveis ósseos foram medidos utilizando o software Blue Sky Plan® (Blue Sky Bio®, LLC, EUA), a exemplo do demonstrado nas Figura 44 e Figura 45. As figuras dizem respeito ao TC inicial e final onde se observaram os valores das diferentes medições nos cortes coronais.

A distância entre o nível do osso coronal e o nível ósseo apical (mm) foi medida na região onde foi realizado o procedimento regenerativo, antes da realização do procedimento de colocação dos implantes e 6 meses após a realização do procedimento de elevação do seio maxilar. As diferenças nas alterações da altura óssea foram calculadas para cada paciente e para cada material (controle e teste).

As radiografias que não estavam em formato digital, foram digitalizadas em formato JPG e convertidas para formato TIFF com 600 dpi de resolução, sendo posteriormente armazenadas num computador pessoal de forma a serem analisadas no software Blue Sky Plan® (Blue Sky Bio®, LLC, EUA).

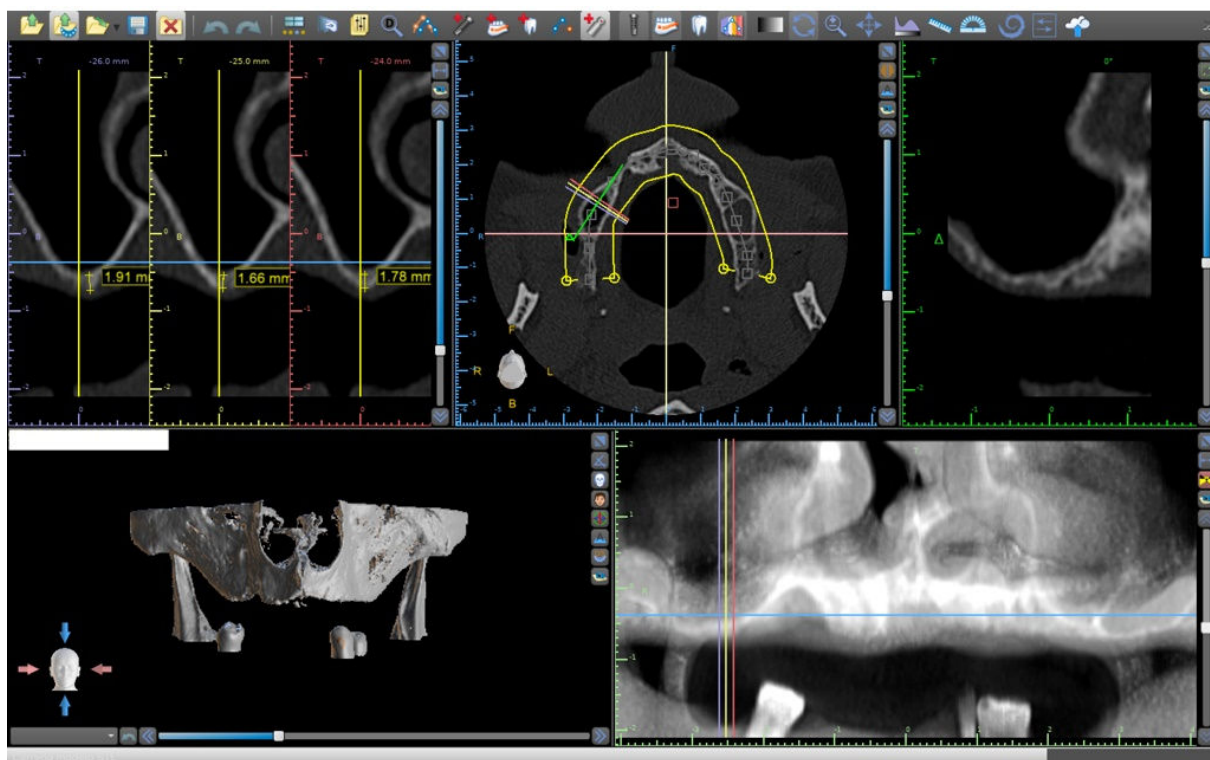


Figura 44 - Medição efetuada no TAC inicial utilizando o software Blue Sky Plan®

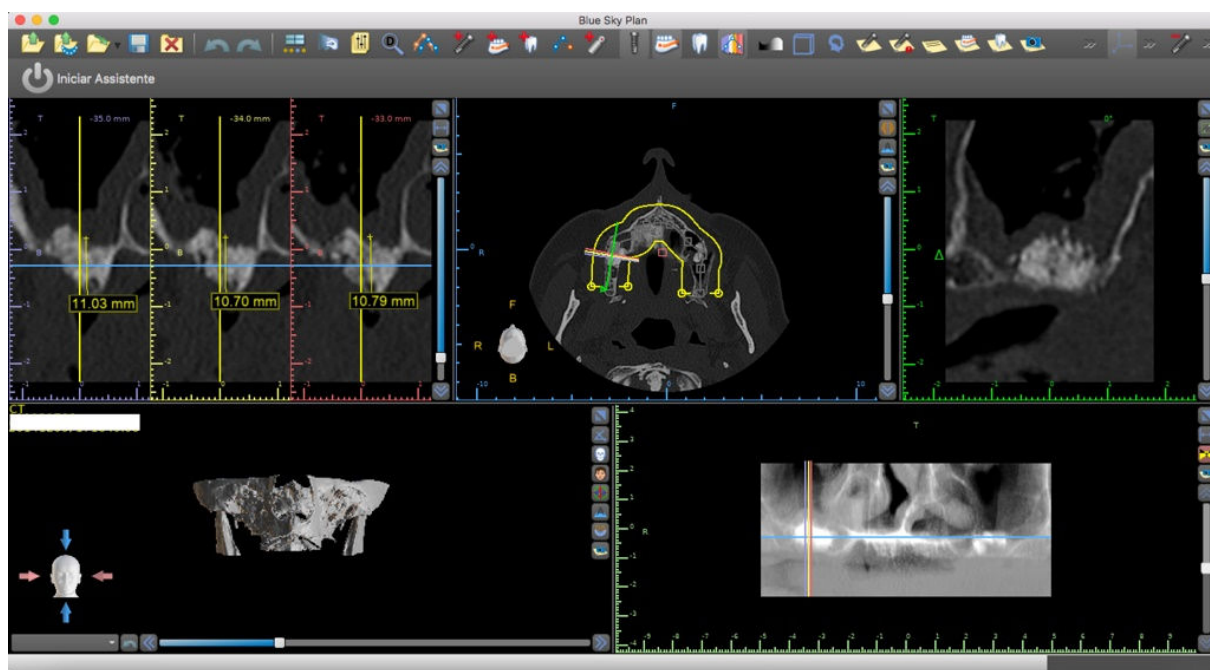


Figura 45 - Medição efetuada no TAC final utilizando o software Blue Sky Plan®

3.8 Análise estatística

Nesta secção apresentam-se os métodos e procedimentos que permitiram o tratamento estatístico dos resultados deste ensaio clínico randomizado de boca dividida. Toda a análise estatística foi realizada em colaboração com o Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática de Aveiro, Unidade de Investigação & Desenvolvimento da Universidade de Aveiro, sob a supervisão da Prof. Doutora Sónia Cristina Alexandre Gouveia (anexo 11).

Os dados foram analisados por um avaliador cego e independente que desconhecia os códigos do paciente e do grupo/tratamento ao realizar a análise dos resultados e a comparação entre os grupos. Em particular, avaliar-se-á:

- as diferenças entre grupos no que diz respeito às variáveis histológicas (percentagens de tecido mole e percentagens de osso);
- as diferenças entre grupos para os desfechos contínuos (níveis ósseos), avaliados no início do tratamento e seis meses após a primeira intervenção cirúrgica;
- o efeito simples do material e do tempo, bem como o efeito da interação entre tempo e material;
- o desempenho dos materiais por paciente;
- as preferências dos pacientes relativamente ao tratamento efetuado:
 - 1) O local aumentado com ósseo autólogo;
 - 2) O local aumentado com o substituto ósseo;
 - 3) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente bons;
 - 4) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente maus.

As análises estatísticas, o tratamento e a visualização de dados foram executados nos softwares Microsoft Excel® (versão 16.10) e IBM® SPSS® Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3.8.1 Resultados esperados e a sua relevância clínica

A avaliação dos resultados focou-se nas seguintes variáveis:

- **Complicações biológicas (parâmetro clínico)**

O número e o tipo de eventuais complicações biológicas foram registados e relatados (anexo 7). Particular atenção foi dada à avaliação de possíveis patologias do seio maxilar e complicações cirúrgicas.

- **Análise histológica e histomorfométrica**

A análise histológica e histomorfométrica da amostra óssea colhida anterior à colocação dos implantes foi realizada de forma a medir as percentagens de tecido conjuntivo e osso da amostra por um avaliador cego.

- **Diferenças radiológicas no crescimento ósseo**

A avaliação das diferenças ósseas entre a TC e a TC prévia à colocação dos implantes dentários (6 meses) foi realizada por um avaliador cego. Os níveis ósseos foram medidos utilizando o software Blue Sky Plan® (Blue Sky Bio®, LLC, EUA).

- **Preferência do paciente (parâmetro clínico)**

Foi avaliada por um avaliador cego no dia da colocação dos implantes dentários, pelo avaliador cego, perguntando aos pacientes qual o tratamento preferencial (anexo 5).

Com este estudo esperava-se comprovar que o substituto ósseo utilizado (Osteobiol Mp3®) apresenta resultados comparáveis ao osso autólogo para os parâmetros clínicos, histológicos e radiológicos, no procedimento de levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral.

O objetivo é testar a hipótese nula H_0 de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com osso autólogo e o tratamento com um substituto ósseo contra a hipótese alternativa H_1 de existirem diferenças. Por exemplo, para a comparação de duas proporções considerou-se um teste de hipóteses do tipo:

$$H_0: \pi_1 = \pi_2$$

$H_1: \pi_1 \neq \pi_2$

onde π_1 é a proporção de crescimento ósseo no tratamento com osso autólogo e π_2 é a proporção de crescimento ósseo no tratamento com substituto ósseo (proporções populacionais).

As comparações dos restantes parâmetros foram feitas de forma análoga. Adicionalmente, consideraram-se os efeitos tempo e paciente na comparação dos materiais.

Com o objetivo de esclarecer qual é o melhor enxerto ósseo, propusemos a realização de um ensaio clínico randomizado controlado de boca dividida de modo a comparar a utilização de osso autólogo vs. xenoenxertos nos procedimentos de elevação do seio maxilar pela técnica da osteotomia lateral.

3.8.2 Descrição e codificação das variáveis estatísticas

A Tabela 7 apresenta, para cada variável considerada neste estudo, o seu tipo, a sua descrição, a sua codificação (campo relevante para as variáveis do tipo qualitativo) e a sua escala (nominal, ordinal ou quantitativa/escala). Por exemplo, a variável “Idade”, que descreve a quantificação de “Idade (anos)”, foi considerada como uma variável do tipo numérica, sem codificação (uma vez que poderá tomar qualquer valor real positivo) e de escala quantitativa.

Um outro exemplo diz respeito à variável “Tipo de fumador” considerada do tipo ordinal uma vez que os pacientes foram categorizados consoante o número de cigarros que fumavam por dia.

Tabela 7 - Características das variáveis estatísticas consideradas nesta tese

Nome da Variável	Descrição	Codificação	Escala
ID	Código do paciente	Nenhuma	Nominal
Tipo de enxerto	Tipo de enxerto ósseo	0 - Autoenxerto; 1 – xenoenxerto;	Nominal

Idade	Idade (anos)	Nenhuma	Quantitativa
Género	Género	0 - Mulher; 1 – Homem;	Nominal
Fumador	Tipo de fumador	0 - Não fumadores; 1 - Fumadores leves ≤ 10 cigarros/dia; 2 – Fumadores pesados ≥ 11 cigarros/dia 3 – Ex fumador;	Ordinal
Patologia	Patologia sistémica	0 - Saudável; 1 - Tumor da mama; 2 - Hipertensão arterial; 3 - Bronquite; 4 - Epilepsia controlada; 5 - Psoríase; 6 - Quisto da tiroide; 7 - Colesterol; 8 - Tumor do pulmão; 9 - Tumor do útero; 10 - Enfarte do miocárdio;	Nominal
Medicação	Medicação	0 - Nenhuma; 1 - Renitec; 2 - Preterax; 3 - Tegratal; 4 - Xanax; 5 - Sivastatina; 6 - Valium; 7 - Carvidol; 8 - Eluntril; 9 - Voldoxan; 10 - Omeoprazol; 11 - Aspirina 100;	Nominal
Zona de colheita	Local de recolha do osso autólogo	1 - Ramo ou corpo da mandíbula; 2 – Mento;	Nominal
Complicações	Perfuração da membrana de <i>Schneider</i>	0- Sem complicações; 1- Com complicações;	Nominal
Preferência do paciente	Preferência do paciente	1 - Local aumentado com osso autólogo;	Nominal

		2 - Local aumentado com o substituto ósseo; 3 - Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente bons; 4 - Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente maus;	
% total de tecido ósseo	% de tecido ósseo	Nenhuma	Quantitativa
% total de tecido conjuntivo	% de tecido conjuntivo	Nenhuma	Quantitativa
Altura óssea TC inicial	Altura óssea TC inicial	Nenhuma	Quantitativa
Altura óssea TC final	Altura óssea TC final	Nenhuma	Quantitativa

A análise quantitativa dos dados histomorfométricos foi efetuada para cada lâmina individualmente de acordo com as seguintes fórmulas:

$$1. \text{ Total de tecido ósseo} = \frac{\text{Total de área de osso}}{\text{Área total}} \times 100\%$$

$$2. \text{ Total de tecido conjuntivo} = \frac{(\text{Total de área ósso} - \text{Área total})}{\text{Área total}} \times 100\%$$

A análise quantitativa dos dados das tomografias computadorizadas para avaliar as diferenças de altura óssea entre as TAC iniciais e as TAC finais foram obtidas da seguinte forma:

Ganho de altura óssea

$$= \Sigma \text{ medições altura óssea TC}_{\text{final}} - \Sigma \text{ medições altura óssea TC}_{\text{inicial}}$$

3.8.3 Testes estatísticos ANOVA para comparação de grupos

Os principais testes estatísticos utilizados na interpretação dos dados deste ensaio clínico randomizado foram os testes paramétricos *One-way* ANOVA e *Two-way* ANOVA.

A análise da variância ou ANOVA é uma das técnicas estatísticas mais importantes e foi descrita primeiramente por Ronald Aylmer Fisher (203, 204). Este modelo estatístico permite estudar o efeito de um ou mais fatores (variáveis independentes categóricas) sobre uma resposta quantitativa. No caso de existir apenas um fator no estudo a ANOVA denomina-se *One-way*. Se existirem dois fatores no estudo a ANOVA designa-se por *Two-way*.

Este teste é utilizado para testar a hipótese nula de igualdade de médias entre os níveis do fator (ou fatores). Esta hipótese estatística corresponde a afirmar que a média da variável quantitativa não depende dos níveis do(s) fator(es). A hipótese alternativa afirma que existem médias diferentes para (pelo menos) um nível do fator.

Formalmente, as hipóteses nulas e alternativa para o *One-way* ANOVA são definidas da seguinte forma

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

H_1 : as referidas médias não são todas iguais (existem pelo menos duas diferentes)

onde k representa o número de níveis do fator em estudo.

Se os grupos/níveis forem retirados de uma mesma população (situação de médias iguais), então a variância entre as médias dos grupos deve ser menor do que a variância das amostras dentro de cada grupo. Se as amostras forem extraídas de populações com médias diferentes, então a variância entre as médias deve ser superior à variância das amostras em cada grupo. Por este motivo, a ANOVA compara a variância dentro dos grupos (variância residual) com a variância entre grupos (variância entre grupos), observando-se que quando a variância residual é nitidamente inferior à variância entre grupos, é possível concluir que os valores médios são diferentes.

A comparação das variâncias é feita por intermédio da estatística F e que corresponde ao quociente entre a variância entre grupos e a variância residual.

$$F = \frac{\text{variância entre grupos}}{\text{variância residual}}$$

Note que um quociente superior a 1 indica que o numerador é superior ao denominador enquanto que um quociente inferior a 1 indica que o numerador é inferior ao denominador.

Supondo H_0 verdadeira, a estatística F é uma variável aleatória que segue uma distribuição de probabilidade F. Para o caso do desenho emparelhado (um paciente observado simultaneamente nas k condições), a distribuição F tem k-1 e n-1 graus de liberdade, que são os parâmetros que regulam a forma da distribuição. Neste estudo tem-se k=2 grupos, caso para o qual é possível mostrar que a análise ANOVA é equivalente ao t-test paramétrico, isto é, a distribuição F com 1 e n-1 graus de liberdade é igual à distribuição t-student com n-1 graus de liberdade.

Para a decisão sobre H_0 , a estatística F é concretizada para a amostra em causa (F_{obs} = valor de F observado na amostra) e esse valor é posteriormente comparado com um valor de F tabelado assumindo um determinado nível de significância relativamente baixo, por exemplo, 5% (F_{tab} = valor tabelado da distribuição F). Com base em F_{obs} e F_{tab} decide-se sobre a rejeição de H_0 da seguinte forma:

Se $F_{obs} < F_{tab}$, não se rejeita H_0 em favor de H_1

Se $F_{obs} \geq F_{tab}$, rejeita-se H_0 em favor de H_1

Alternativamente, poder-se-á calcular o p-value associado ao teste de hipótese que corresponde à probabilidade de a estatística de teste tomar valores mais extremos do que os observados na amostra (neste caso, $P(F > F_{obs})$). Assim,

Se p-value $\geq$ nível de significância, não se rejeita H_0 em favor de H_1

Se $p\text{-value} < \text{nível de significância}$, rejeita-se H_0 em favor de H_1

Contextualmente, a não rejeição de H_0 em favor de H_1 implica que não existem diferenças estatisticamente significativas nos valores médios populacionais ao passo que a rejeição de H_0 em favor de H_1 , implica a aceitação de H_1 que traduz que existem diferenças significativas nos valores médios populacionais.

Finalmente, é importante referir que a decisão acima descrita é realizada ao nível de significância considerado, o que implica que existe um erro igual ao nível de significância associado à decisão sobre H_0 (rejeitar ou não rejeitar), uma vez que o nível de significância é a probabilidade de rejeitar H_0 quando H_0 é verdadeira (erro de tipo I).

No caso do *Two-way* ANOVA procede-se de forma equivalente, considerando adicionalmente o efeito de interação entre os dois fatores.

3.8.4 Pressupostos de validade dos testes paramétricos

Os dados recolhidos num experimento devem satisfazer as seguintes premissas para tornar o teste *One-way* ANOVA estritamente válido:

- O conjunto de dados constitui uma amostra aleatória da população (as observações são independentes);
- A variável independente consiste em dois ou mais grupos independentes categóricos;
- A variável dependente é contínua e normalmente distribuída para cada categoria da variável independente;
- Igualdade de variâncias da variável dependente para todas as categorias da variável independente.

Para investigar (e validar) os dois últimos pressupostos do *One-way* ANOVA, podem ser efetuados diversos testes estatísticos.

Para verificar que a variável dependente é contínua e normalmente distribuída para cada categoria da variável independente, foram efetuados o teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov, um teste não paramétrico (amostras grandes dimensão) e o teste Shapiro-wilk (amostra pequena dimensão). Se os resultados são estatisticamente significativos ($p < 0,05$), a hipótese de normalidade deveria ser rejeitada.

Adicionalmente, o desvio da distribuição dos dados da amostra à distribuição normal foi investigado pelo gráfico QQ-plot, que permite comparar os quantis dos dados com os quantis esperados segundo uma distribuição normal.

Para verificar a homogeneidade das variâncias, no context de desenho de estudo emparelhado, foi utilizado o teste de Mauchly. Se o resultado for estatisticamente significativo ($p < 0,05$), a hipótese de variâncias homogêneas nas diferenças emparelhadas (isto é, esfericidade) deveria ser rejeitada

De forma a podermos analisar a ANOVA, a qual analisa as variações aleatórias da variância e variações explicadas dentro da amostra, é preciso previamente estipular um teste de hipóteses com base na pergunta de investigação. Este teste das hipóteses visa verificar se a hipótese formulada para uma população é válida para a amostra retirada desta mesma população. Proceda-se à estipulação de pelos menos duas hipóteses, a Hipótese Nula (H_0) e a Hipótese Alternativa (H_1), sendo a H_0 a hipótese que é testada. Para que seja possível testar a H_0 , assume-se que as k populações têm as mesmas médias:

$$H_0: \mu = \mu = \mu = \dots = \mu_k$$

A hipótese nula poderá ser aceite caso o fator considerado não comporte mudanças significativas para a variável analisada. A aceitação da hipótese nula indica que o fator considerado influencia de forma significativa a variável de estudo.

Caso a hipótese aceite seja a H_1 (rejeição da H_0), esta será a hipótese com significância para a variável estudada. A aceitação da hipótese alternativa significa que nem todas as médias das populações k são iguais.

O critério que leva à aceitação da hipótese é o *p-value*, nível de significância obtido pelo teste ANOVA. O *p-value* representa a probabilidade de qualquer média da amostra ser mais extrema face à média da amostra do teste.

Se o *p-value* for igual ou superior ao definido a priori, então aceita-se a hipótese nula, caso contrário, a hipótese H_0 é rejeitada e aceita-se a H_1 . A evidência para rejeitar a hipótese nula é tanto maior quanto menor for o valor do *p-value* obtido pelo teste ANOVA.

Ao tomar a decisão de aceitação ou rejeição da hipótese nula, é importante ter em consideração a probabilidade de cometer as seguintes tipologias de erros:

- Tipo I = α ; erro no nível de significância do teste, ou seja, probabilidade de rejeitar a H_0 mesmo sendo verdadeira. Usualmente define-se em 5% o nível de significância do teste α . O objetivo é reduzir ao mínimo a probabilidade de ocorrência do erro de tipo I, no entanto esta probabilidade não pode ser anulada completamente pois a sua diminuição excessiva ($\alpha < 0,05$) aumenta a probabilidade de ocorrência do erro de tipo II.
- Tipo II = $1 - \beta$; erro na avaliação da potência do teste, ou seja, a probabilidade de aceitar a H_0 sendo falsa. A potência do teste depende de muitos fatores, entre os quais a dimensão da amostra (maior amostra corresponde a maior potência). Uma potência reduzida pode indicar que existe a probabilidade de que a hipótese nula seja verdadeira apenas porque o teste não teve potência suficiente para detetar a falsidade da mesma. Ao estabelecer a potência do teste, é preciso considerar a variabilidade dos dados, a magnitude da diferença que é desejável detetar, o risco do erro de tipo I e a dimensão da amostra.

O teste *Two-way* ANOVA resulta de uma análise da variância com dois fatores permitindo assim medir os efeitos em função de dois fatores simultaneamente. Por exemplo, avaliar o ganho do volume ósseo em função do tipo de material e em função do paciente.

Este teste com dois fatores gera três valores p , um para cada um dos dois fatores de forma independente e adicionalmente um que mede a interação entre os dois fatores. O termo de interação pode fornecer informação sobre como os dois fatores interagem ou como se combinam no efeito que eles têm na variável dependente.

Diferentes tipos de efeitos são possíveis na análise *Two-way* ANOVA. Uma diferença significativa nos grupos pode ser de dois tipos:

- Efeito principal: diferenças significativas entre os grupos definidos por um dos fatores.
- Efeito de interação: quando o efeito num fator não é o mesmo para os níveis do outro fator.

Os pressupostos do *Two-way* ANOVA são os mesmos da *One-way* ANOVA mas agora é preciso validar os pressupostos para todas as combinações de níveis das duas variáveis independentes (fatores).

Em particular,

- As observações são independentes;
- As variáveis independentes consistem em dois ou mais grupos independentes categóricos;
- A variável dependente é contínua e normalmente distribuída para cada combinação de níveis das duas variáveis independentes;
- Igualdade de variâncias dos grupos formados pelas diferentes combinações de níveis das duas variáveis independentes (esfericidade).

4 Resultados

Este capítulo apresenta os resultados fundamentais deste trabalho de investigação.

O capítulo inicia com a secção 4.1 que inclui uma análise descritiva das características gerais da amostra do estudo.

A secção 4.2 apresenta os resultados do experimento no que diz respeito aos parâmetros clínicos, incluindo as complicações biológicas associadas aos procedimentos e ao tratamento preferencial do paciente.

A secção 4.3 apresenta os resultados que dizem respeito ao tratamento preferencial do paciente, como um indicador comparativo de conforto e satisfação relativamente aos procedimentos de controlo e de teste.

Os resultados da análise histológica e histomorfométrica são apresentados na secção 4.4 e incluem a análise descritiva dos cortes histológicos e dos cortes histomorfométricos. Adicionalmente, esta secção apresenta a comparação da percentagem de tecido ósseo e de tecido conjuntivo em função do material teste/controlo e em função do material e do paciente.

Finalmente, a secção 4.5 apresenta os resultados da análise das Tomografias Computorizadas recolhidas antes e 6 meses após o procedimento cirúrgico de elevação do seio maxilar. Esta secção inclui uma análise descritiva das mesmas e a quantificação/comparação dos resultados radiológicos em função do material, e em função do material e do tempo observacional.

4.1 Análise descritiva da amostra estatística

O ensaio clínico randomizado de boca dividida constituiu uma amostra de 12 pacientes, que foram submetidos bilateralmente a um procedimento de elevação do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral. Nesta secção apresenta-se uma análise descritiva das características mais relevantes dos pacientes incluídos na amostra, à data de inclusão dos pacientes no ensaio clínico.

A Figura 46 apresenta a idade de cada paciente à data de inclusão no estudo. Como é possível observar, a idade dos pacientes varia entre os 42 e os 75 anos, representando um grupo cuja média de idades é 59,7 anos e o desvio padrão das idades é 8,7 anos.

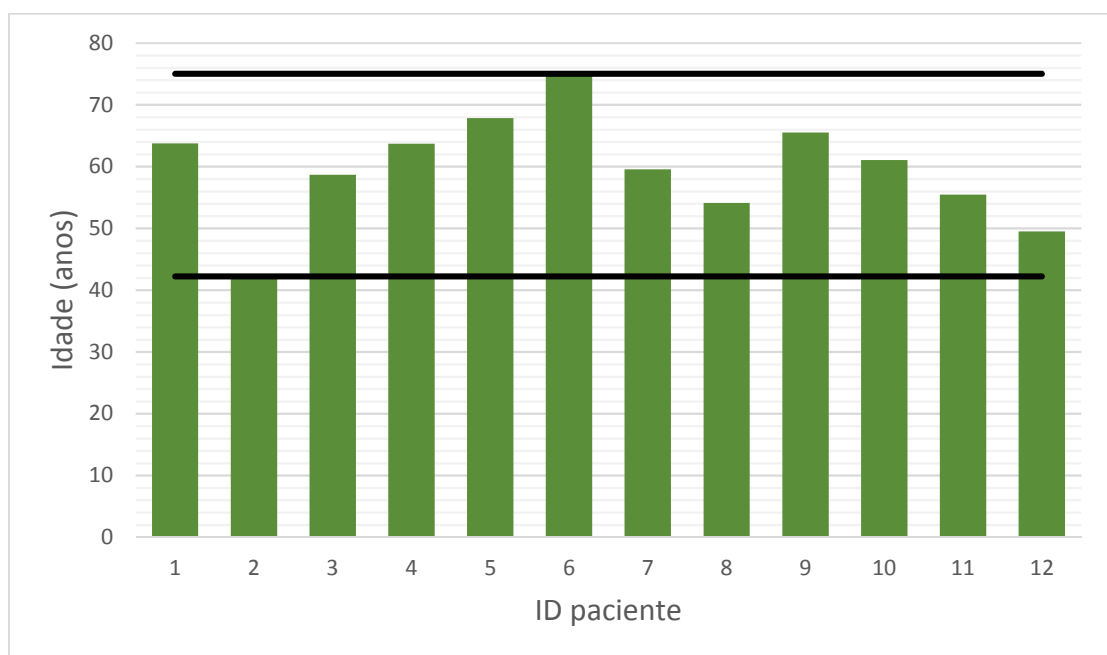


Figura 46 - Idade dos pacientes à data de inclusão no estudo

Ao analisar o número de pacientes que integraram este ensaio clínico, por género (Figura 47), observa-se um equilíbrio entre os géneros, sendo que 50,0% dos pacientes são do género masculino e 50,0% dos pacientes são do género feminino.

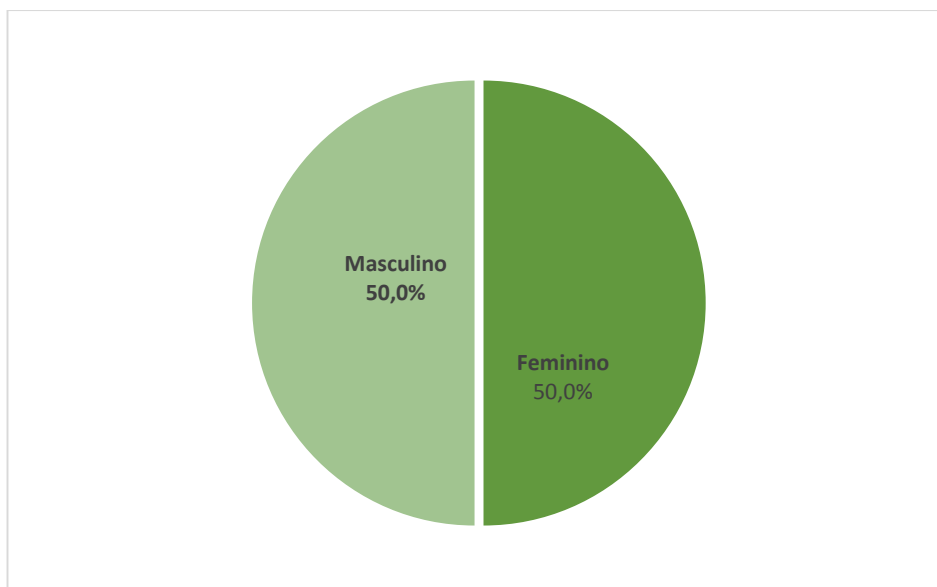


Figura 47 - Percentagem de pacientes por género

Em relação ao número de pacientes deste ensaio clínico por comportamento de tabagismo (Figura 48), observou-se que 6 pacientes da amostra são não fumadores (50,0%), 2 pacientes são fumadores leves (16,7%), 3 pacientes são fumadores pesados (25,0%) e 1 paciente é ex-fumador (8,3%).

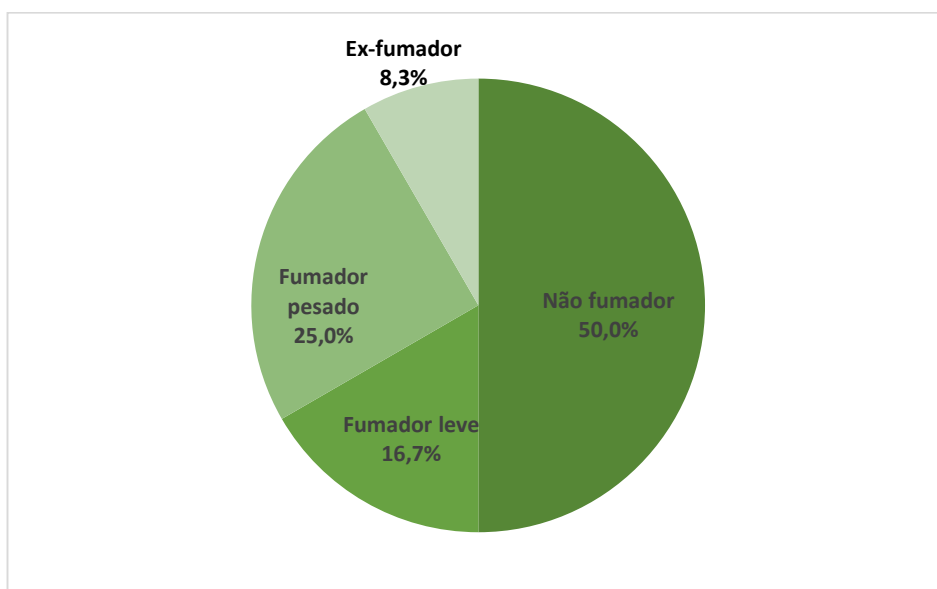


Figura 48 - Percentagem de pacientes por categorias de comportamento tabágico, com fumador leve (≤ 10 cigarros/dia) e fumador pesado (≥ 11 cigarros/dia)

Ao analisar o número de pacientes por número de patologias (Figura 49), observa-se que:

- seis pacientes não apresentavam nenhuma patologia, o que corresponde a 50 % dos pacientes da amostra;
- três pacientes apresentavam apenas uma patologia (em particular, um com hipertensão arterial, um com colesterol e outro com história clínica de um quisto da tiroide);
- um paciente apresentava duas patologias (epilepsia controlada e psoríase);
- um paciente apresentava uma história clínica de 3 patologias (tumor da mama, hipertensão arterial e bronquite);
- um paciente apresentava uma história clínica de quatro patologias relevantes, entretanto já tratadas (tumor do pulmão, tumor da mama, tumor do útero e enfarte do miocárdio).

Foi apurado que todos os casos de tumores nos referidos pacientes se encontravam em fase de remissão e controlados há vários anos.

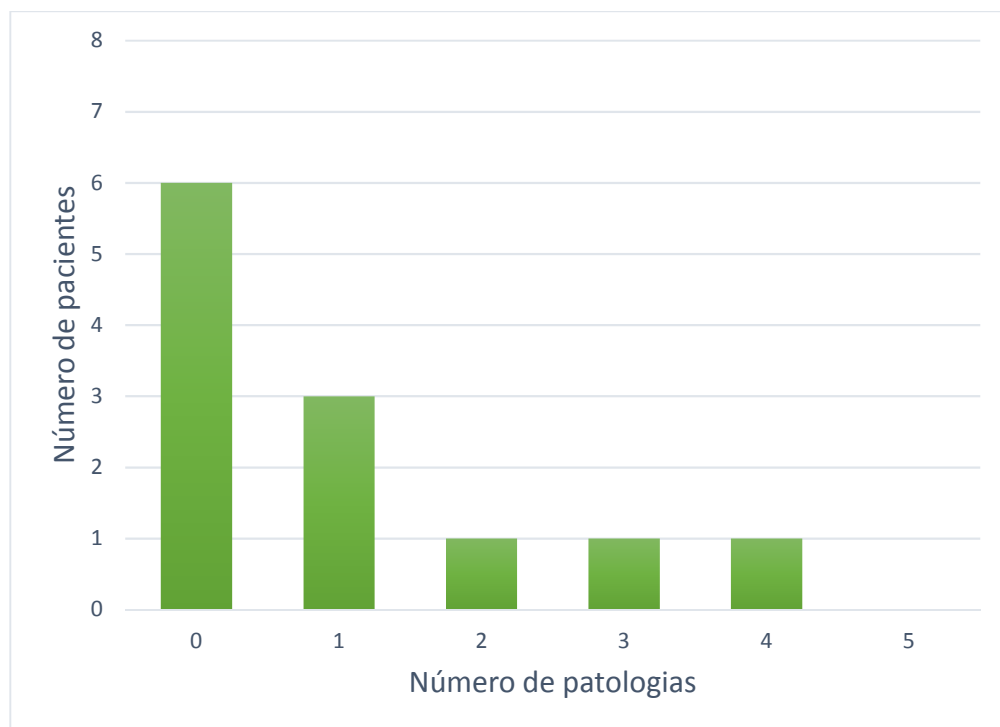


Figura 49 - Número de pacientes por número de patologias

Cada paciente da amostra reportou a medicação tomada à data do início do ensaio clínico. Como ilustrado na Figura 50, com o número de pacientes por número de diferentes medicamentos tomados, observa-se que:

- cinco pacientes integrados na amostra (41,6%) não tomavam qualquer medicamento;
- seis pacientes (50,0%) referiram tomar um medicamento por dia (antiepiléticos, benzodiazepinas, sivistatinas ou anti hipertensores);
- um paciente da amostra (8,3%) referiu tomar cinco medicamentos por dia (beta-bloquedor, inibidor da recaptção de noradrenalina-dopamina, agonista da melatonina e antagonista da serotonina, protetor gástrico, anticoagulante).

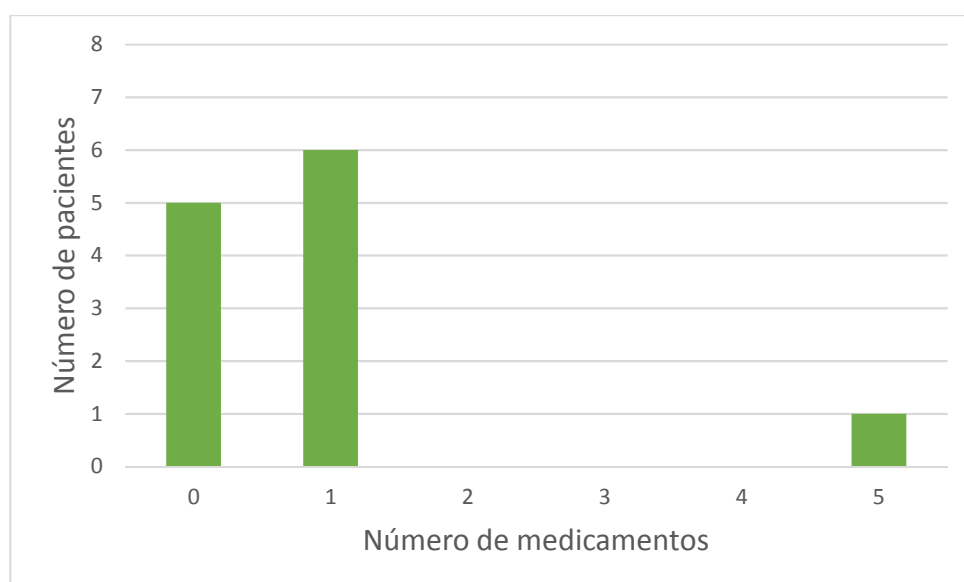


Figura 50 - Número de pacientes por número de diferentes medicamentos tomados

Relativamente à zona de colheita do osso autólogo (Figura 52), em dez dos 12 pacientes da amostra (83,3%) a recolha do osso autólogo foi realizada no ramo da mandíbula e, em apenas, dois dos 12 pacientes (16,7%), a recolha ocorreu na região do mento.

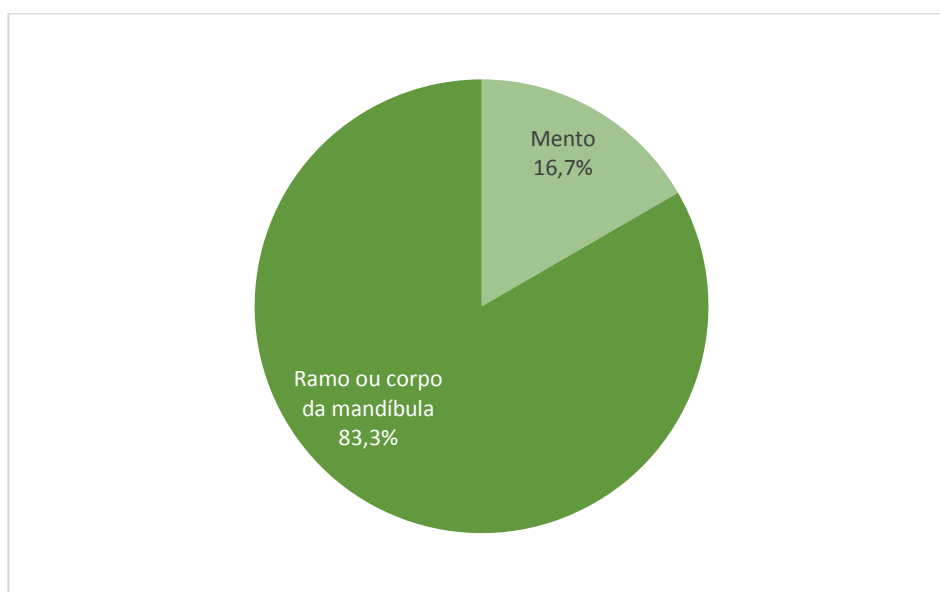


Figura 51 - Percentagem de pacientes por local de colheita do osso autólogo

Para concluir esta análise descritiva, apresenta-se a Tabela 8 que inclui as características gerais dos pacientes da amostra à data da inclusão no ensaio clínico randomizado. Esta tabela permite analisar o cruzamento entre as diferentes variáveis. Por exemplo, o paciente 1 é do género feminino, tem aproximadamente 64 anos, é não fumador, apresenta 3 patologias e toma 3 medicamentos distintos.

Tabela 8 - Características de cada paciente à data de inclusão no ensaio clínico

ID	Gênero	Idade	Tipo de Fumador	Número de Patologias	Tipo de Patologias	Número de medicamentos	Princípio ativo
1	F	63,74	0	3	- tumor da mama - hipertensão arterial - bronquite	1	• Preterax
2	F	42,23	0	0	-	0	-
3	M	58,66	2	2	- Epilepsia - psoríase	1	• Tegratal
4	M	63,70	0	0	-	0	-
5	F	67,83	0	1	quisto da tireoide	1	• Xanax
6	M	75,04	0	1	colesterol	1	• Sivastatina
7	M	59,56	1	0	-	0	-
8	M	54,14	1	0	-	0	-
9	M	65,54	0	1	hipertensão	1	• Renitec
10	F	61,05	3	0	-	1	• Valium
11	F	55,48	3	4	- tumor do pulmão - tumor da mama - tumor do útero - enfarte do miocárdio	5	- Carvidol - Elunril - Voldoxan - Omeoprazol - Aspirina 100
12	F	49,49	1	0	-	0	-
Total	M-6 F-6	$\bar{x}$ – 59,70	0-6 1-3 2-1 3-2	0-6 1-3 2-1 3-1 4-1		0-5 1-6 2-0 3-0 4-0 5-1	

Legenda: codificação de acordo com a Tabela 7

4.2 Parâmetros clínicos

Como parâmetros clínicos, foram avaliadas as complicações biológicas ocorridas intra e pós cirúrgicas e as preferências do paciente em relação ao tratamento.

4.2.1 Complicações biológicas

No que diz respeito às complicações biológicas relevantes a reportar, que decorreram intra-cirurgicamente, em cinco dos vinte e quatro seios maxilares cirurgicamente intervencionados (20,8%), ocorreu uma perfuração da membrana de *Schneider* (<2 mm). O reparo cirúrgico foi realizado durante o mesmo ato com a colocação de uma membrana de colagénio reabsorvível.

A Figura 52 apresenta a distribuição do lado da perfuração da membrana de *Schneider* em função do enxerto colocado para cada paciente. A perfuração ocorreu três vezes no seio maxilar onde foi colocado o xenoenxerto (25,0%) e por duas vezes no seio maxilar que, posteriormente, foi preenchido com osso autólogo (16,6%).

Quanto ao número de pacientes, a frequência de perfuração da membrana foi de 33,3%, ocorrendo em 4 pacientes, sendo que em um deles ocorreu uma perfuração bilateral

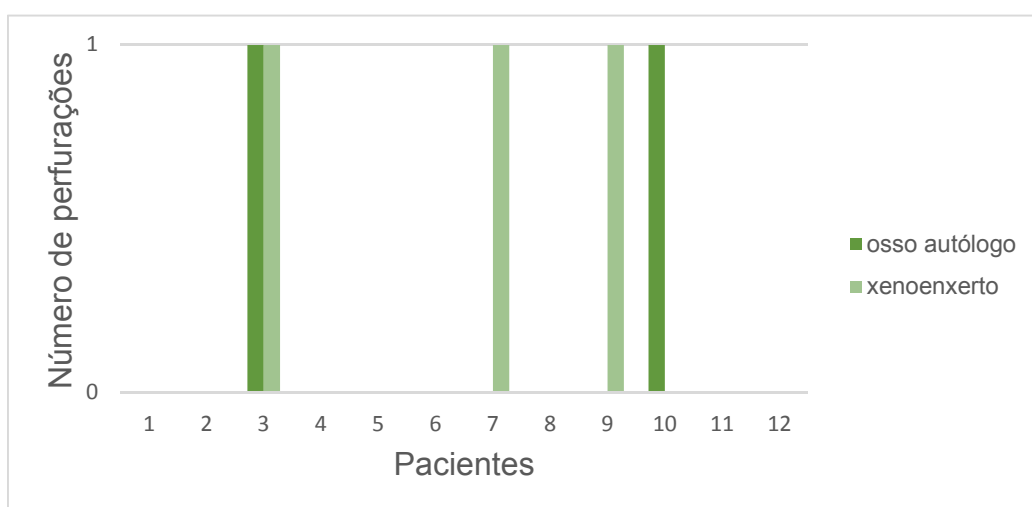


Figura 52 - Ocorrência de perfurações da membrana

A Tabela 9 apresenta a ocorrência de perfuração da membrana de *Schneider* em função do enxerto utilizado no preenchimento do seio maxilar e do paciente em forma de tabela.

Tabela 9 - Ocorrência de perfurações da membrana de *Schneider* em função do enxerto e do paciente

ID	Perfuração da membrana (0=não, 1=Sim)	
	Osso autólogo	Xenoenxerto
1	0	0
2	0	0
3	1	1
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	1
8	0	0
9	0	1
10	1	0
11	0	0
12	0	0
Total	0-10	0-9
	11-2	1-3

4.2.2 Preferências do paciente em relação ao tratamento

No dia da colocação dos implantes dentários, seis meses depois da cirurgia de osteotomia lateral, os pacientes foram questionados, pelo avaliador cego, relativamente ao tratamento preferencial, sendo que as possíveis respostas eram:

- 1) O local aumentado com osso autólogo;
- 2) O local aumentado com o substituto ósseo;
- 3) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente bons;
- 4) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente maus.

Como apresentado na Figura 53, onze dos doze pacientes (91,6%) reportaram que nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente bons e apenas um paciente (8,3%) indicou uma preferência pelo lado do substituto ósseo.

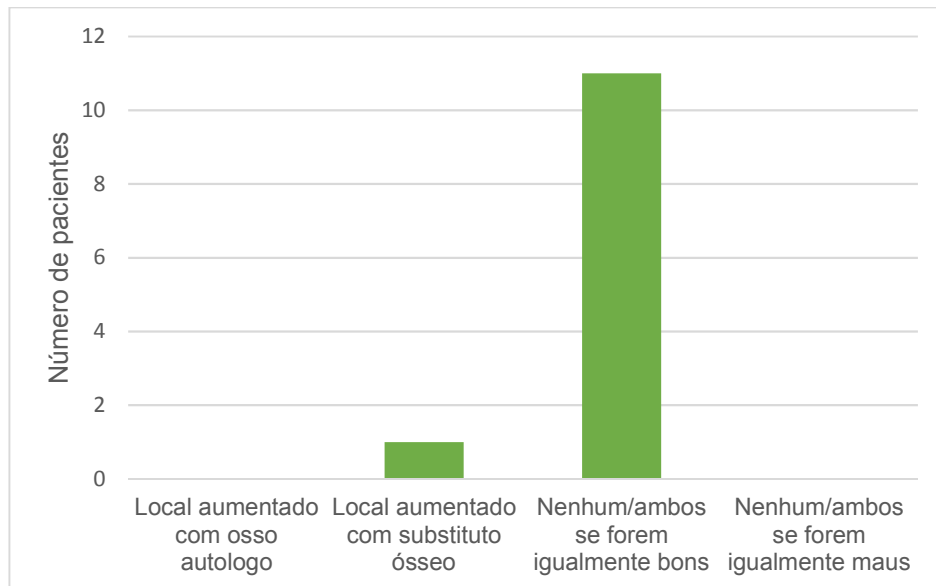


Figura 53 - Preferência de tratamento reportada pelo paciente

Na Tabela 10 observa-se as preferências de tratamento reportadas por cada paciente incluído neste ensaio clínico randomizado, em forma de tabela.

Tabela 10 - Preferência de tratamento reportada pelo paciente

ID	Preferências de tratamento reportadas pelo paciente (0=não, 1=sim)			
	Local aumentado com osso autólogo	Local aumentado com substituto ósseo	Nenhum/ambos se forem igualmente bons	Nenhum/ambos se forem igualmente maus
1	0	0	1	0
2	0	1	0	0
3	0	0	1	0
4	0	0	1	0
5	0	0	1	0
6	0	0	1	0
7	0	0	1	0
8	0	0	1	0
9	0	0	1	0
10	0	0	1	0
11	0	0	1	0
12	0	0	1	0
Total	0	1	11	0

4.3 Análise Histológica e Histomorfométrica

As lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina (H&E) foram realizadas a partir das amostras ósseas, colhidas intra cirurgicamente, com uma trefina na região onde tinham sido realizados os procedimentos de elevação do seio maxilar pela técnica de janela lateral.

Durante o procedimento de colheita do bloco ósseo, tentou-se que o mesmo mantivesse a sua integridade e que estivesse completo, desde o osso basal até à porção mais apical. Em alguns casos verificou-se, ainda, a presença do epitélio ciliado da membrana de *Schneider*.

4.3.1 Análise descritiva dos cortes histológicos

O exame histológico das amostras demonstrou que o tecido ósseo existia em vários estágios de remodelação. Existiam áreas de osso recém-formado dispersas nas quais as componentes celulares são visivelmente ativas. Tanto o enxerto de osso autólogo como o xenoenxerto foram integrados no tecido ósseo recém-formado, ou envolvidos em tecido conjuntivo. Não foram visíveis quaisquer elementos celulares que indiquem inflamação ou reação imune.

Nas Figura 54 e Figura 55 é possível observar a totalidade dos cortes histológicos com uma ampliação de 50x onde é possível observar áreas de tecido conjuntivo imiscuídas com as áreas ósseas. As áreas ósseas apresentam-se como as áreas mais densas e homogêneas, coradas de cor de rosa claro, e com a presença de lacunas ósseas enquanto que a área mais ondulada e com coloração mais heterogênea corresponde à área de tecido conjuntivo.

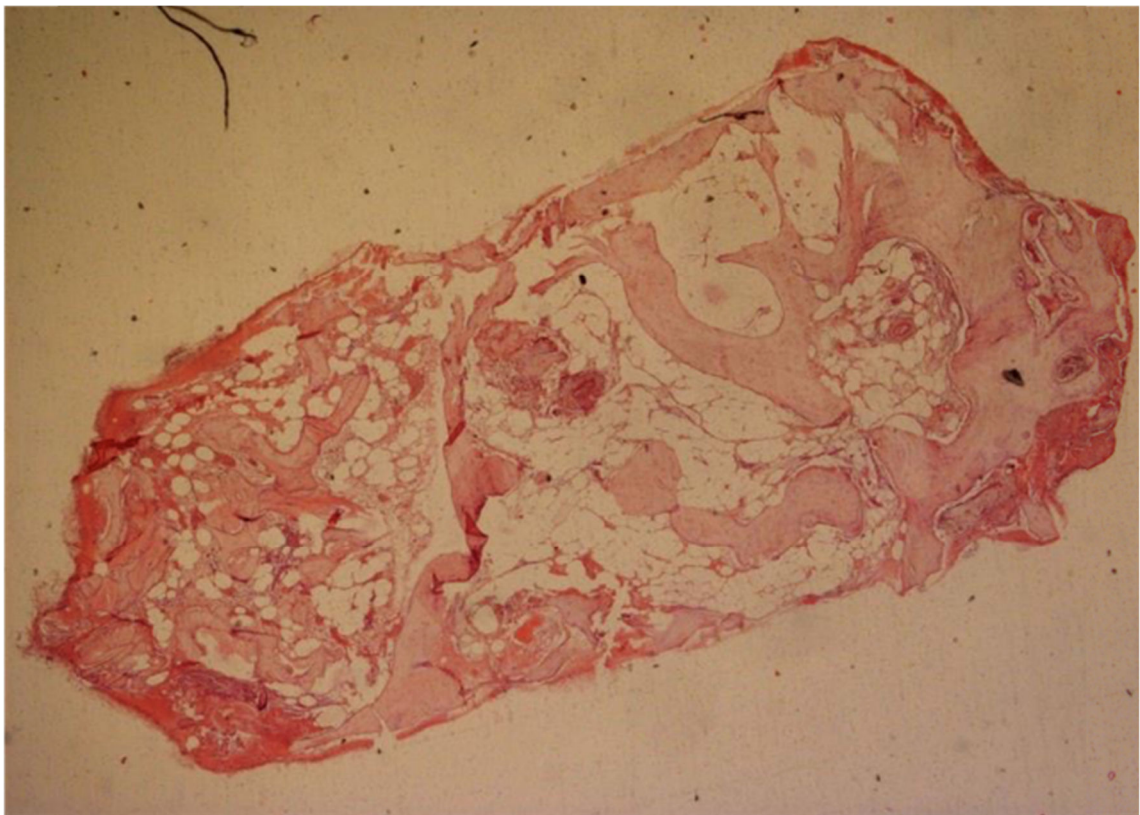


Figura 54 - Exemplo de uma lâmina do lado do seio regenerado com autoenxerto – coloração H&E – 50x

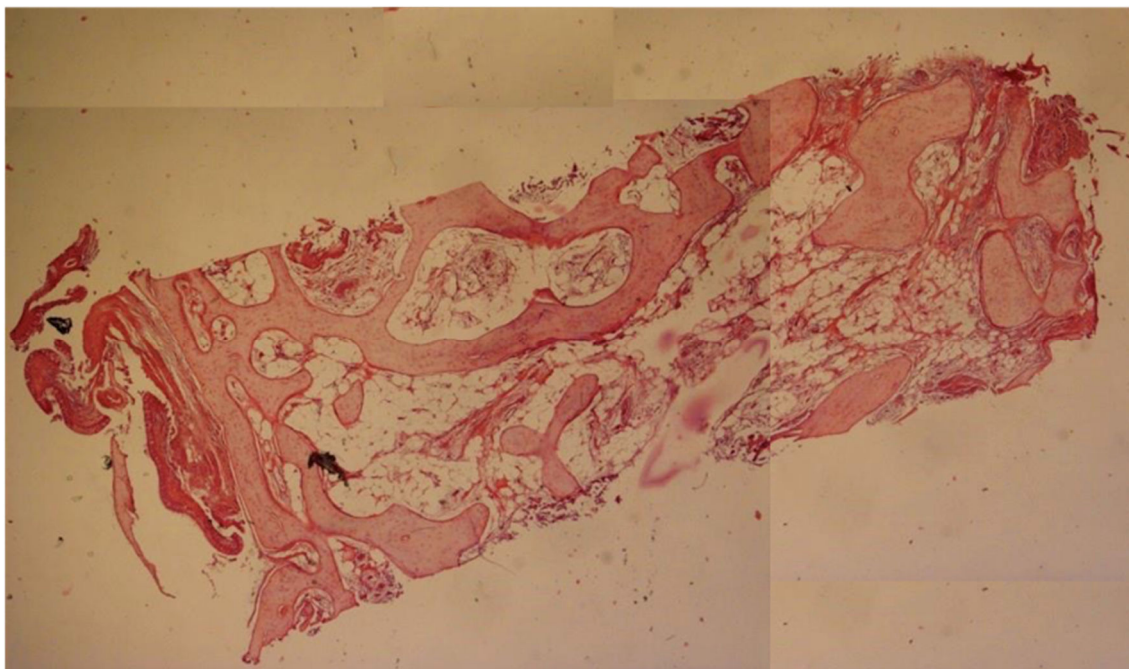


Figura 55 - Exemplo de uma lâmina do lado do seio regenerado com xenoenxerto – coloração H&E – 50x

A Figura 56 apresenta uma ampliação de 400x de uma lâmina do lado regenerado com enxerto autólogo. É possível verificar a reabsorção por parte dos osteoclastos do enxerto de osso autólogo e uma aposição de novo osso, realizada pelos osteoblastos.

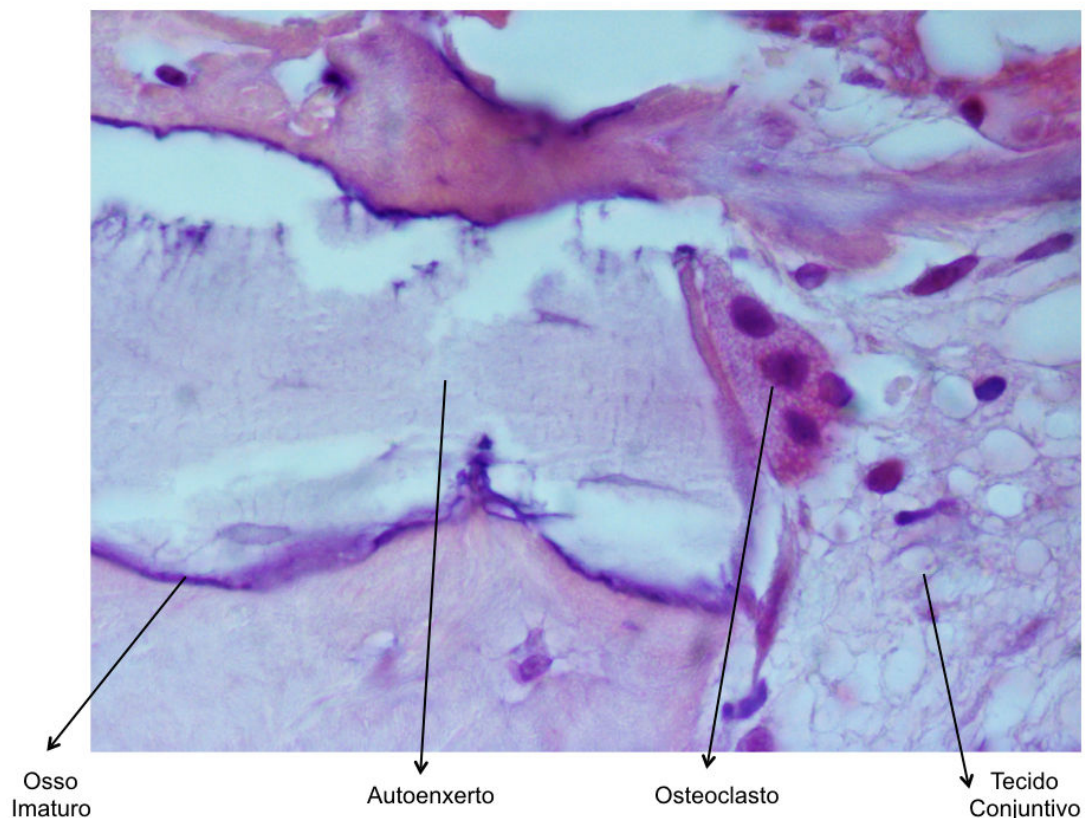


Figura 56 - Lâmina de enxerto de osso autólogo – coloração H&E – 400x

Ao examinarmos o lado do xenoenxerto, com uma ampliação de 200x apresentada na Figura 57, observamos diversas partículas de xenoenxerto, as quais encontram-se unidas ao osso maduro em virtude da presença de osteócitos no mesmo. É, ainda, observada uma matriz de tecido conjuntivo, que circunda parcialmente os fragmentos do enxerto e do osso maduro, bem como a presença de osteoclastos e osteoblastos. As partículas de enxerto residual foram detetadas e identificadas pela sua estrutura típica e pela presença de lacunas vazias, com linhas de separação entre cores e pelo contacto direto com as partículas de tecido ósseo.



Figura 57 - Xenoinxerto – coloração H&E – 200x

Ao efetuar a ampliação de 400x apresentada na Figura 58, é possível observar e confirmar que está a ocorrer uma reabsorção do xenoinxerto por parte dos osteoclastos através da formação de lacunas de Howship e uma deposição de osso imaturo pelos osteoblastos.

Comprova-se, através da presença de osso maduro com osteócitos, que aos 6 meses, uma parte do osso regenerado já se encontra amadurecido.

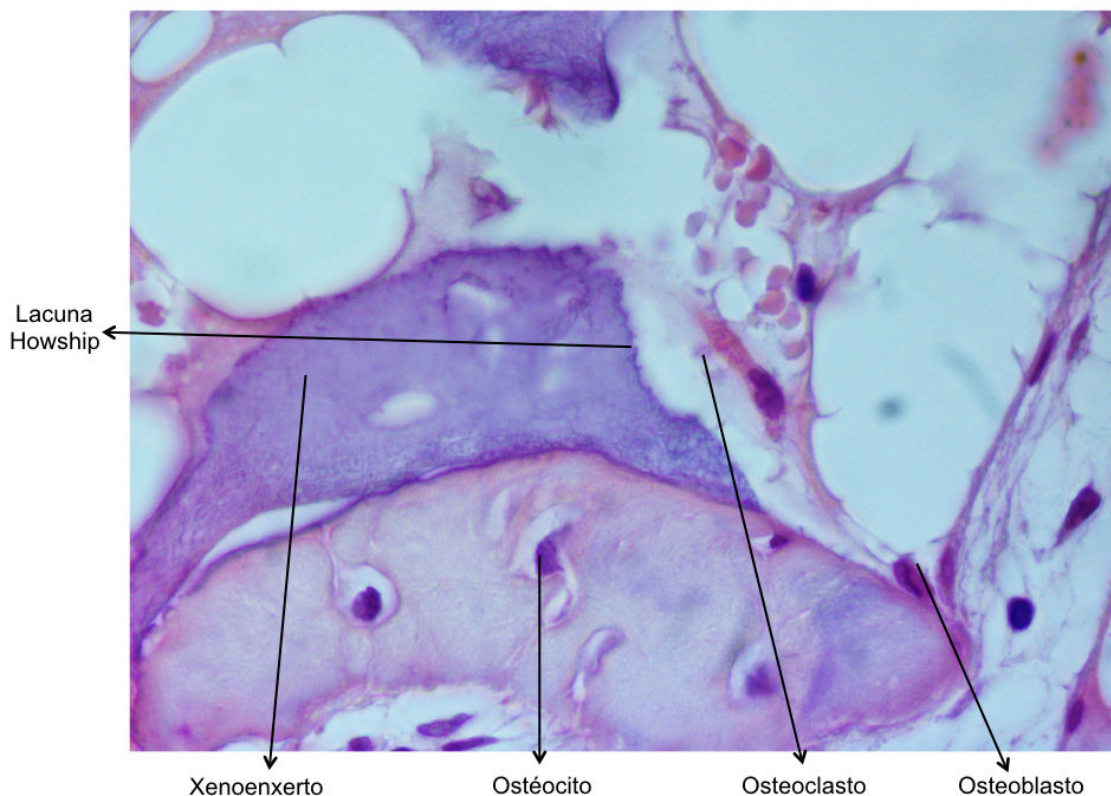


Figura 58 - Lâmina de xenoenxerto – coloração H&E – 400x

Da análise das diversas lâminas com as diferentes ampliações, é possível constatar a presença de osso maduro e de osso neoformado em todas. Da mesma forma, e em todas as lâminas, observam-se fenômenos contrastantes com zonas altamente vascularizadas de neoformação óssea ativa, alternadas com zonas de osso maduro. As zonas de maturidade óssea foram confirmadas visualmente pela presença de áreas ricas em osteócitos.

Nas biópsias foi possível observar zonas ativas onde as partículas residuais de xenoenxerto se encontravam, por um lado, cobertas com osso recém-formado e, por outro, sujeitas a reabsorção por parte de osteoclastos. As partículas de xenoenxerto foram bem incorporadas no osso recém-formado, ocorrendo fenômenos de nova formação óssea nas áreas intersticiais entre as partículas mais afastadas das superfícies do xenoenxerto. No caso do osso autólogo, o mesmo foi quase completamente reabsorvido, observando-se apenas algumas partículas de maiores dimensões completamente integradas com o novo osso formado.

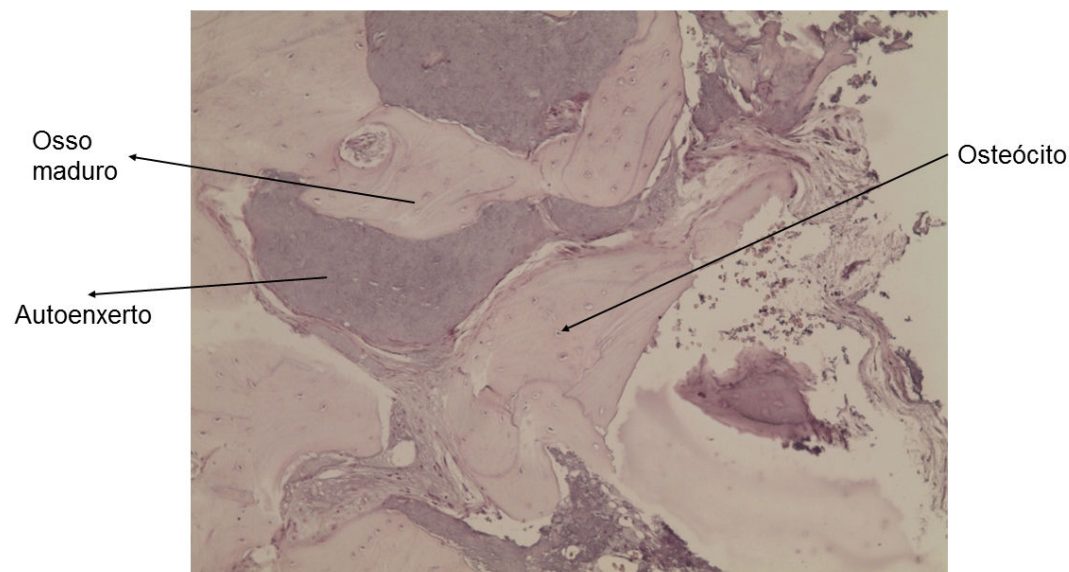


Figura 59 - Lâmina de osso autólogo – coloração H&E – 200x

Os espaços medulares, entre as partículas de osso autólogo e xenoenxerto, apresentavam-se preenchidos por tecido conjuntivo rico em vasos sanguíneos. Finalmente, é de notar mesmo com maiores ampliações que não foram observadas células indicativas de inflamação em nenhum dos enxertos.

4.3.2 Análise estatística dos cortes histomorfométricos

Na análise dos cortes histomorfométricos, foram analisadas 10 lâminas para cada paciente e para cada material. Para cada uma das quais foi calculada a percentagem de osso e a percentagem de tecido conjuntivo presente no corte.

A Tabela 11 mostra os resultados agregados das 10 lâminas para cada paciente e para cada material, no que diz respeito à percentagem de osso e à percentagem de tecido conjuntivo para os dois enxertos ósseos considerados neste estudo.

No que diz respeito ao osso autólogo, é possível observar que a percentagem média obtida para cada paciente (como a média de 10 lâminas) varia entre 49,67% (paciente 1) e 64,07% (paciente 4), sendo que a percentagem média de osso autólogo para os

pacientes da amostra é de 57,31%. A variabilidade das percentagens de osso autólogo nas 10 lâminas de um mesmo paciente foi quantificada através do desvio padrão das 10 observações repetidas para um mesmo paciente, também apresentado na Tabela 11. Os dados indicam que os desvios padrões associados com o osso autólogo variam entre 1,29% (paciente 12) e 7,03% (paciente 2), sendo que o desvio padrão médio na amostra é de 2,91%. Os valores relativamente baixos de desvio padrão indicam que a dispersão dos valores da proporção de osso autólogo obtida de várias lâminas em relação à correspondente proporção média é relativamente baixa, indicando assim que o valor médio é um indicador razoável para caracterizar a proporção de osso autólogo de um paciente.

Para o tecido conjuntivo, as proporções médias são as complementares às proporções médias de osso autólogo. Este resultado era esperado porque a soma das duas percentagens consideradas totaliza 100%. Adicionalmente, também como seria de esperar, o desvio padrão médio das proporções médias de tecido conjuntivo é igual ao desvio padrão médio das proporções médias de osso autólogo.

Similares inferências foram realizadas para o lado de teste (xenoenxerto)

Tabela 11 - Média e desvio padrão da percentagem de osso e de tecido conjuntivo por enxerto e paciente (10 lâminas) - resultados histomorfométricos

ID	Percentagem de osso (%)				Percentagem de tecido conjuntivo (%)			
	Autólogo		Osteobiol MP3		Autólogo		Osteobiol MP3	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
1	49,67	5,33	44,19	1,08	50,33	5,33	55,81	1,08
2	59,15	7,03	57,60	5,94	40,85	7,03	42,40	5,94
3	60,09	2,90	64,15	5,51	39,91	2,90	35,85	5,51
4	64,07	2,79	51,00	5,36	35,93	2,79	49,00	5,36
5	52,35	1,52	57,65	2,14	47,65	1,52	42,35	2,14
6	63,26	2,35	64,19	2,07	36,74	2,35	35,81	2,07
7	59,39	3,27	59,39	2,41	40,61	3,27	40,61	2,41
8	58,16	1,99	55,72	2,40	41,84	1,99	44,28	2,40
9	52,31	1,91	54,96	1,94	47,69	1,91	45,04	1,94
10	55,42	2,22	55,15	2,33	44,58	2,22	44,85	2,33
11	60,55	2,37	56,12	1,75	39,45	2,37	43,88	1,75
12	53,29	1,29	51,98	1,33	46,71	1,29	48,02	1,33
Total (média)	57,31	2,91	56,01	2,86	42,69	2,91	43,99	2,86

4.3.2.1 Percentagem de osso em função do enxerto

A percentagem de osso foi comparada em função do tipo de enxerto (osso autólogo versus xenoenxerto) por intermédio de um teste estatístico para amostras emparelhadas. Como referido no capítulo anterior, este teste estatístico paramétrico assume que os dados provêm de uma distribuição normal. Neste caso, embora uma proporção não tenha naturalmente uma distribuição normal (por exemplo, porque uma proporção varia entre 0 e 1 e a distribuição normal toma valores que variam de menos infinito a mais infinito) se a distribuição dos valores for aproximadamente normal ou, pelo menos simétrica, existe alguma segurança na interpretação do resultado do teste estatístico paramétrico.

Desta forma, realizou-se um teste de normalidade resumida na Tabela 12 para cada um dos grupos considerados: osso autólogo e xenoenxerto. A tabela seguinte mostra os resultados para os testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, para os quais se conclui que, com valores p superiores ao nível de significância estabelecido inicialmente a 5%, não é possível rejeitar a hipótese nula dos testes que afirmam que a amostra provém de uma distribuição normal. Este resultado é válido para os dois grupos considerados.

Tabela 12 - Teste de Normalidade - resultados histomorfométricos

Testes de Normalidade						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estatística	df	Sig.	Estatística	df	Sig.
Osso autólogo	,156	12	,200*	,946	12	,580
Xenoenxerto	,174	12	,200*	,944	12	,553

df – grau de liberdade; Sig – valor p; a - Lilliefors Significance Correction; *. limite inferior do verdadeiro significado.

As Figura 60 e Figura 61 mostram os diagramas Quantil-Quantil para cada um dos grupos, onde se corrobora o resultado obtido para os testes de normalidade, aplicados a ambos os grupos. Como é possível observar pela proximidade dos pontos à reta a negrito, os quantis observados na amostra são muito semelhantes aos quantis esperados, assumindo que a amostra provém de uma distribuição normal. Por isso,

conclui-se que não há razões evidentes (isto é, desvios demasiado grandes) para rejeitar o modelo normal para os dados da amostra.

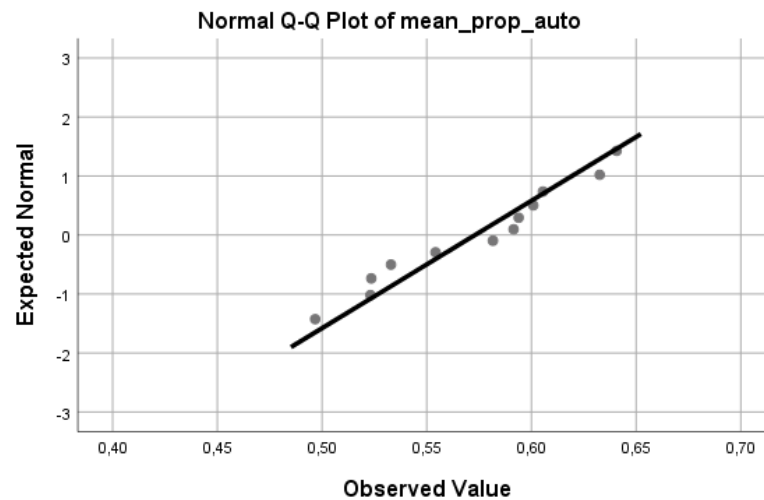


Figura 60 - Diagrama Quantil-Quantil para a proporção de osso no grupo osso autólogo

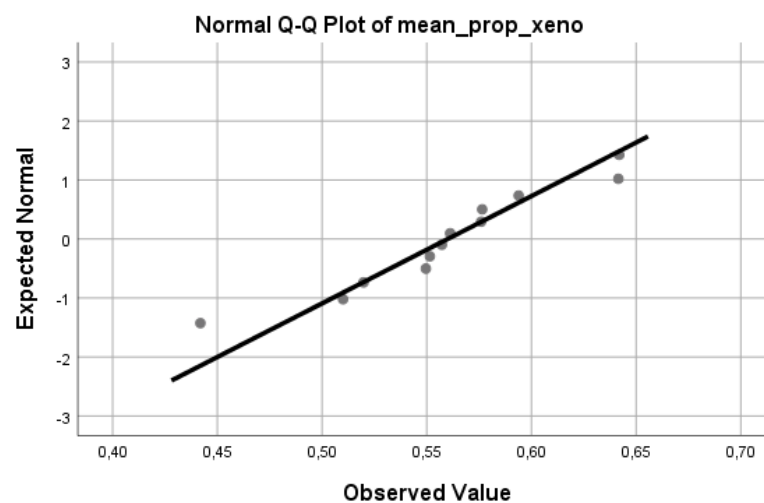


Figura 61 - Diagrama Quantil-Quantil para a proporção de osso no grupo do xenoenxerto

A Tabela 13 apresenta os resultados do teste t emparelhado para comparação das proporções entre grupos. Como é possível observar, a correlação entre a percentagem de osso dos dois grupos apresenta um valor de 0,546 embora, este resultado não seja estatisticamente significativo ($p=0,066$) ao nível de significância de 5%. No entanto, o sinal positivo da correlação indica que pacientes com maior

percentagem de osso no procedimento com autólogo também exibem maior percentagem de osso no procedimento com xenoenxerto.

Como se pode ver na Tabela 13, ao considerar as diferenças emparelhadas, observa-se uma diferença (auto-xeno) média de 1,30 com um desvio padrão de 4,88. Assim, ao realizar o teste estatístico esta diferença média não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,376$). Portanto, concluiu-se com base nesta amostra de 12 pacientes e ao nível de significância de 5%, que não existem diferenças significativas no desempenho do material no que diz respeito aos resultados histomorfométricos. Adicionalmente à realização do teste paramétrico, realizou-se também o teste equivalente não paramétrico, que não assume a normalidade das populações. Como seria de esperar, o teste de Wilcoxon Signed Ranks indicou que a hipótese nula de não existirem diferenças nas proporções médias populacionais não pode ser rejeitada ($p=0,424$), corroborando assim a conclusão obtida pelo teste paramétrico. Esta concordância entre as conclusões dos dois testes estatísticos (o paramétrico e o não paramétrico) era esperada, uma vez que não foi rejeitada a hipótese de normalidade para os dados de ambos os grupos.

Tabela 13 - Teste de amostras emparelhadas - resultados histomorfométricos

Correlações de amostras emparelhadas									
					N		Correlação		Sig.
Par 1	media_prop_auto & media_prop_xeno				12		,546		,066
Teste de amostras emparelhadas									
		Diferenças emparelhadas					t	df	Sig. (2 extremidades)
		Média	Erro Desvio	Erro padrão da média	95% Intervalo de Confiança da Diferença				
					Inferior	Superior			
Par 1	media_prop_auto - media_prop_xeno	1,30	4,88	1,41	-1,81	4,41	,922	11	,376

df – grau de liberdade; t – valor de estatística de teste; sig – valor p

Finalmente, na Figura 62 é possível observar graficamente os valores médios de percentagem de tecido ósseo e de tecido conjuntivo, em função de cada um dos enxertos utilizados. Esta figura representa adicionalmente os intervalos de confiança para os valores médios de cada caso, a 95% de confiança. No que diz respeito à percentagem de osso, a sobreposição dos intervalos de confiança obtidos para cada material, mais uma vez, corrobora o facto de não existirem diferenças significativas entre o desempenho dos materiais. Adicionalmente, a não inclusão do valor de 50% em ambos os intervalos, bem ilustra que a percentagem de osso é significativamente superior à percentagem de tecido conjuntivo, para ambos os materiais.

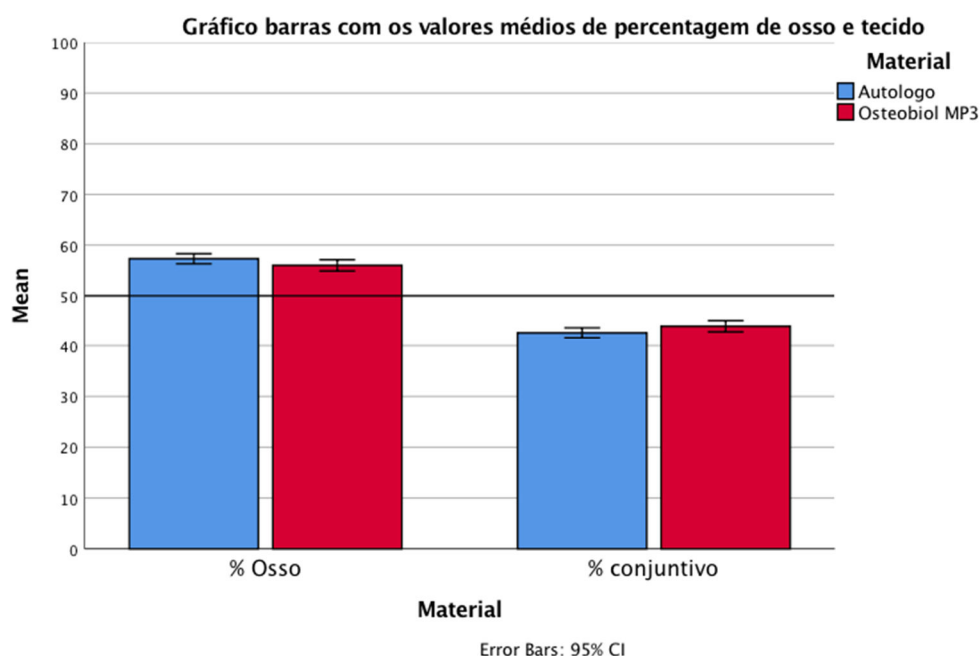


Figura 62 - Percentagem média de osso e de tecido conjuntivo em função de cada um dos enxertos

4.3.2.2 Percentagem de osso em função do enxerto e do paciente

Na secção anterior concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas no efeito global (média das percentagens de osso em 10 lâminas para cada sujeito). No entanto, os resultados histomorfométricos foram também analisados em função do tipo de enxerto e do paciente, para tentar identificar se existiam pacientes para os quais os resultados da comparação entre materiais seriam

diferentes. Para este fim, realizou-se uma análise ANOVA com os dois fatores: material e paciente. Foram ainda consideradas as interações entre o material e o paciente, designadas por paciente e material.

A Figura 63 representa os intervalos de confiança a 95% para a percentagem de osso, considerando cada material e cada paciente, que foram obtidos das observações extraídas das 10 lâminas. Como é possível observar, é evidente que existem pacientes para os quais existem diferenças significativas entre o tipo de enxerto.

Antes de mais, e para uma interpretação adequada da Figura 63, é importante lembrar que sempre que os intervalos de confiança dos dois materiais de cada paciente não se sobrepõem, poderá concluir-se (ao nível de 5%) que as médias são significativamente diferentes. Mais ainda, poder-se-á concluir que a média é significativamente superior para o material que apresente a maior média amostral de percentagem de osso. Tendo em consideração o anteriormente referido, houve 5 pacientes para os quais os intervalos de confiança não se sobrepuseram. Por um lado, para os pacientes 1, 4 e 11, a percentagem de osso autólogo média é significativamente superior do que a do xenoenxerto. Por outro lado, no caso dos pacientes 5 e 9, a percentagem de osso autólogo é inferior à percentagem determinada para o xenoenxerto Osteobiol MP3®. Finalmente, e relativamente aos restantes 7 pacientes, não foram detetadas diferenças entre a média da percentagem de osso dos seios maxilares preenchidos com osso autólogo ou xenoenxerto, concluindo-se para estes pacientes que não houve diferenças histomorfométricas para os dois materiais.

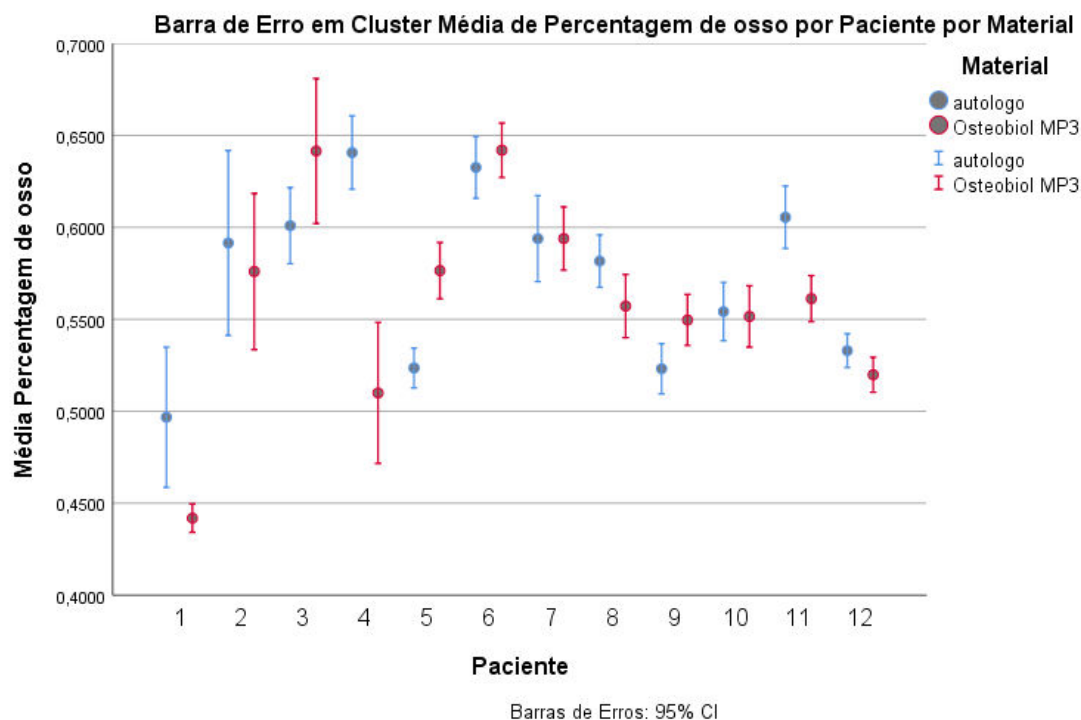


Figura 63 - Resultados histomorfométricos em função do enxerto e do paciente

A Tabela 14 apresenta, de modo resumido, a análise conjunta do efeito do material, do efeito do paciente e das interações entre estes dois efeitos. A análise dos resultados histomorfométricos (Tabela 14) demonstra que existem pacientes (ID) onde são encontradas diferenças entre os enxertos. Todavia, ao analisarmos o efeito global no material, estas diferenças não são significativas.

Como é possível observar, não foi possível verificar um efeito significativo do tipo de enxerto no resultado histomorfométrico ($p=0,376$). Por outro lado, observou-se um efeito significativo do paciente no resultado histomorfométrico ($p=0,029$), indicando assim que o desempenho depende do paciente (e consequentemente das suas características individuais). Finalmente, verificou-se um efeito de interação estatisticamente significativo entre os efeitos material e paciente ($p<0,001$), indicando assim que o resultado histomorfométrico do mesmo material depende também do paciente. De facto, voltando a observar Figura 63, verificaram-se diferentes comportamentos entre os pacientes. A sobreposição dos intervalos de confiança a 95% de confiança associados a cada material, e para cada paciente, demonstra que os intervalos estão sobrepostos em sete pacientes (isto é, não há diferenças entre os materiais). Há, ainda, a acrescentar que em três dos doze casos, a percentagem

média foi superior para o procedimento com osso autólogo e, em dois dos doze casos verificou-se um comportamento inverso (maior percentagem média para o xenoenxerto).

Tabela 14 - Testes de efeitos entre sujeitos - resultados histomorfométricos

Testes de efeitos entre sujeitos						
Variável dependente: Percentagem de osso						
Origem		Tipo III Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
Intercepto	Hipótese	77,045	1	77,045	7595,968	,007
	Erro	,010	1	,010 ^a		
Paciente	Hipótese	,437	11	,040	3,326	,029
	Erro	,131	11	,012 ^b		
Material	Hipótese	,010	1	,010	,849	,376
	Erro	,131	11	,012 ^b		
Paciente * Material	Hipótese	,131	11	,012	10,925	,000
	Erro	,236	216	,001 ^c		

a-MS - Material; b-MS (Paciente * Material); c-MS (Erro); gl – grau de liberdade; F. valor de estatística de teste; Sig – valor p

4.4 Análise Radiológica

Nesta secção exploram-se os valores observados para as Tomografias Computorizadas (TC) inicial e final (6 meses após o procedimento cirúrgico de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral).

4.4.1 Análise descritiva das tomografias computadorizadas

De forma a sistematizar os resultados radiológicos, a Tabela 15 apresenta os valores médios por paciente das alturas ósseas iniciais e aos seis meses observados nas tomografias computadorizadas, bem como a média e desvio padrão por grupos e das diferenças dos grupos.

De forma descritiva, verifica-se um ganho na altura óssea em todos os seios maxilares intervencionados. Desta forma, foi possível a colocação de todos os implantes dentários, com os comprimentos planeados de 9 ou 11 mm de altura.

Ao examinar os valores da altura óssea inicial em função do material de enxerto, observa-se uma altura média para o lado do osso autólogo de 3,19 mm e para o lado do xenoenxerto de 3,06 mm. As alturas ósseas iniciais médias similares demonstram que ambos os grupos se apresentavam equivalentes no início do estudo.

Ao realizar a segunda tomografia computadorizada aos seis meses observou-se uma média da altura óssea igualmente similar em ambos os grupos. A altura óssea final foi de 11,02 mm para o grupo do osso autólogo e 11,76 mm para o lado do xenoenxerto. Ao avaliar as diferenças de altura óssea (avaliação final – inicial), observou-se um ganho médio equivalente para os dois grupos: média de 7,81 mm e desvio padrão de 2,34 mm para o grupo osso autólogo e média de 8,71 mm e desvio padrão de 2,15 mm para o grupo de xenoenxerto.

Tabela 15 - Média e desvio padrão da percentagem de altura óssea por enxerto e paciente - resultados radiológicos das TC iniciais e aos 6 meses

	Altura óssea (mm)					
ID Paciente	Osso autólogo			Osteobiol MP3		
	Média baseline	Valor da média final	Diferença mm (Final – Inicial)	Média baseline	Valor da média final	Diferença mm (Final – Inicial)
1	2,10	11,30	9,2	4,80	10,15	5,4
2	2,60	11,05	8,5	2,85	12,00	9,2
3	3,15	6,80	3,7	2,55	9,65	7,1
4	4,70	10,15	5,5	2,85	11,55	8,7
5	3,30	9,90	6,6	3,60	10,40	6,8
6	1,30	8,83	7,5	1,20	9,83	8,6
7	4,10	16,56	12,5	3,91	15,11	11,2
8	2,59	11,98	9,4	1,54	12,40	10,9
9	3,43	9,86	6,4	2,50	15,00	12,5
10	3,67	13,13	9,5	4,90	12,44	7,5
11	3,88	9,87	6,0	2,67	9,21	6,5
12	3,50	12,63	9,1	3,30	13,40	10,1
Média	3,20	11,02	7,81	3,06	11,76	8,71
Desvio padrão	0,93	2,45	2,34	1,13	2,01	2,15

4.4.2 Comparação em função do enxerto

Ao realizar uma análise detalhada da Tabela 15, conforme o material de enxerto no procedimento do seio maxilar, observa-se um maior aumento com a utilização do xenoenxerto em 9 dos 12 pacientes, equivalente a 75,0% dos pacientes da amostra. No caso dos seios maxilares regenerados com osso autólogo, o valor de altura ganho varia entre um mínimo de 3,7 mm (paciente 3) e um máximo de 12,5 mm (paciente 7), para uma média de 7,8 mm e um desvio padrão de 2,34 mm.

Observa-se no lado do xenoenxerto um ganho médio de 8,7 mm e um desvio padrão de 2,15 mm. Os valores de ganho de altura óssea conseguidos variaram entre um mínimo de 5,4 mm (paciente 1) e um máximo de 12,5 mm (paciente 9).

A Figura 64 expõe de forma gráfica os resultados reportados na Tabela 15 no que concerne o desempenho do material enxerto utilizado em função do paciente.

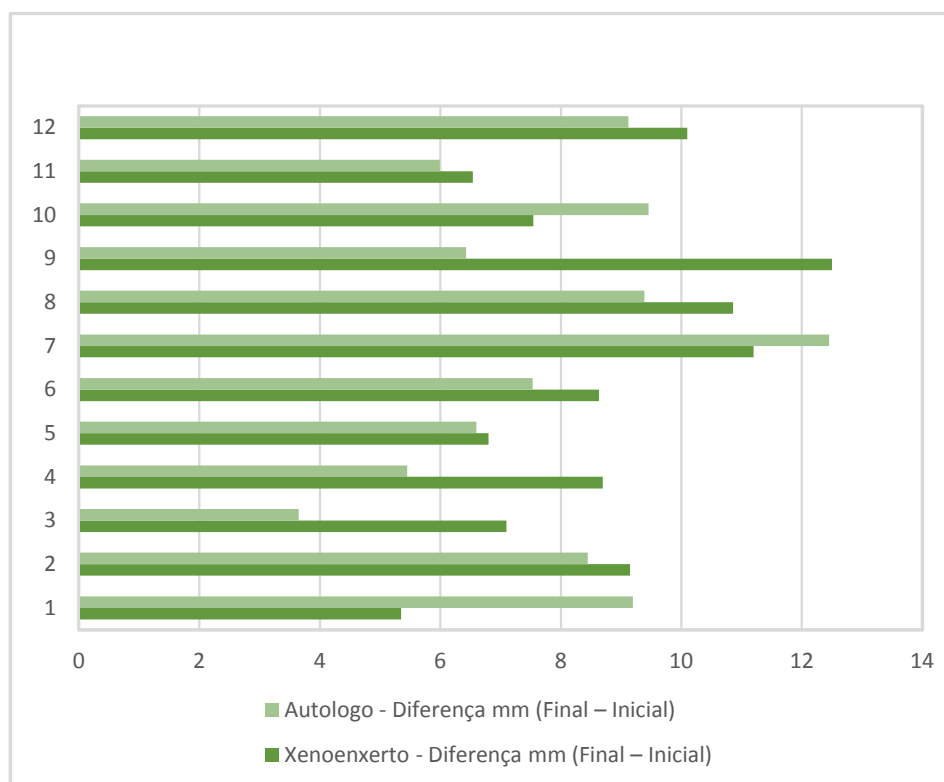


Figura 64 - Diferença entre a altura óssea inicial e aos 6 meses avaliadas nas TC iniciais e finais

O baixo desvio padrão observado nas amostras (2,35 mm no grupo do osso autólogo e 2,15 mm no grupo do xenoenxerto) indica que os valores se encontram todos próximos da média obtida para cada grupo.

A Tabela 16 resume as medidas descritas por cada um dos materiais em cada tempo de observação, denotando-se um ganho ósseo em todos os seios maxilares intervencionados independentemente do material de regeneração óssea utilizado.

Tabela 16 - Medidas descritivas dos resultados radiológicos por enxerto e tempo

Estatísticas de amostras emparelhadas					
		Média	N	Erro Desvio	Erro padrão da média
Par 1	Autólogo (0m)	3,200	12	,928	,268
	Autólogo (6m)	11,017	12	2,453	,708
Par 2	Xenoenxerto (0m)	3,058	12	1,129	,326
	Xenoenxerto (6m)	11,762	12	2,011	,581

4.4.3 Comparação dos resultados radiológicos entre enxertos e o tempo

A Tabela 17 apresenta os resultados do emparelhamento entre a altura inicial e a altura aos seis meses das amostras para cada grupo (osso autólogo e xenoenxerto), na qual se observa uma correlação positiva entre a altura inicial e final em ambos os grupos. A correlação positiva indica que ocorreu um ganho ósseo, independentemente do material utilizado. No lado onde foi utilizado osso autólogo, a correlação tem um valor de 0,298 e no lado do xenoenxerto, a mesma apresenta um valor de 0,149.

A análise entre os valores inicial e final indica que não existe correlação significativa entre os tempos de observação ($p > 0,05$), para ambos os materiais. Esta conclusão indica que o valor do ganho ósseo não depende significativamente do valor inicial, o que sugere a existência de outros fatores determinantes para o ganho ósseo no final da intervenção como, por exemplo, a quantidade de material enxertado.

O desempenho de cada material, ao longo do tempo, foi avaliado por intermédio das diferenças emparelhadas entre os valores de altura inicial e final observados para cada paciente. Como é possível observar na Tabela 17, o aumento de altura média $\pm$ std ao longo do tempo foi de $7,817 \pm 2,350$ para o grupo do osso autólogo e de $8,704 \pm 2,155$ para o grupo onde foi utilizado xenoenxerto, sendo este ganho estatisticamente significativo (teste t, $p < 0,05$) para os dois materiais.

Tabela 17 - Correlações das amostras emparelhadas e teste t para a comparação da altura média dos tempos por intermédio das amostras emparelhadas-resultados radiológicos

Correlações de amostras emparelhadas										
		N		Correlação		Sig.				
Par 1	Autólogo (0m) & Autólogo (6m)		12		,298				,347	
Par 2	Xenoenxerto (0m) & Xenoenxerto (6m)		12		,149				,645	
Teste de amostras emparelhadas										
		Diferenças emparelhadas					t	df	Sig. (2 extremidades)	
		Média	Erro Desvio	Erro padrão da média	95% Intervalo de Confiança da Diferença					
					Inferior	Superior				
Pa r 1	Autólogo (0m) - Autólogo (6m)		-7,817	2,350	,678	-9,310	-6,324	- 11,523	11	,000
Pa r 2	Xenoenxerto (0m) - Xenoenxerto (6m)		-8,704	2,155	,622	-10,074	-7,335	- 13,989	11	,000

O teste *t* utilizado para comparação dos dois tempos é um teste paramétrico que assume a normalidade dos dados. Este pressuposto subjacente ao *t*-test foi testado por intermédio do teste de normalidade Kolmogorov–Smirnov (com a correção de Lilliefors), cujo resultado se apresenta na Tabela 18. Como é possível observar, em nenhum dos casos (tempo, material) é possível rejeitar a hipótese nula de que os dados provêm de uma distribuição normal ($p > 0,05$) validando, assim, o pressuposto de normalidade dos dados e a utilização do teste *t* para a comparação das médias dos grupos. O teste de Shapiro-Wilk (teste de normalidade equivalente ao teste de Kolmogorov-Smirnov, mas introduzindo um ajuste para amostras de pequena dimensão) conduziu às mesmas conclusões estatísticas ao nível de significância de 5%.

Tabela 18 - Teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov para testar a hipótese nula de normalidade dos dados - resultados radiológicos

Teste de Kolmogorov-Smirnov					
		Autólogo (0m)	Autólogo (6m)	Xenoenxerto (0m)	Xenoenxerto (6m)
N		12	12	12	12
Parâmetros normais^{a,b}	Média	3,200	11,017	3,058	11,762
	Desvio Padrão	,928	2,452	1,129	2,011
Diferenças Extremas	Mais Absoluto	,167	,158	,156	,167
	Positivo	,083	,130	,156	,167
	Negativo	-,167	-,158	-,144	-,113
Estatística do teste		,167	,158	,156	,167
Significância Sig. (bilateral)		,200 ^{c,d}	,200 ^{c,d}	,200 ^{c,d}	,200 ^{c,d}

a. A distribuição do teste é Normal; b. Calculado dos dados; c. Correção de Significância de Lilliefors; d. Este é um limite inferior da significância verdadeira

A Figura 65 ilustra a existência de um ganho significativo na altura óssea ao longo do tempo para os dois materiais. Na Figura 65 verifica-se que não existem diferenças relevantes no desempenho dos dois materiais ao longo do tempo. Neste sentido, avaliou-se o ganho de altura em função dos dois fatores simples (tempo e material) e do fator de interação (tempo*material), onde o fator de interação permite testar se o desempenho dos dois materiais ao longo do tempo é igual (em termos estatísticos).

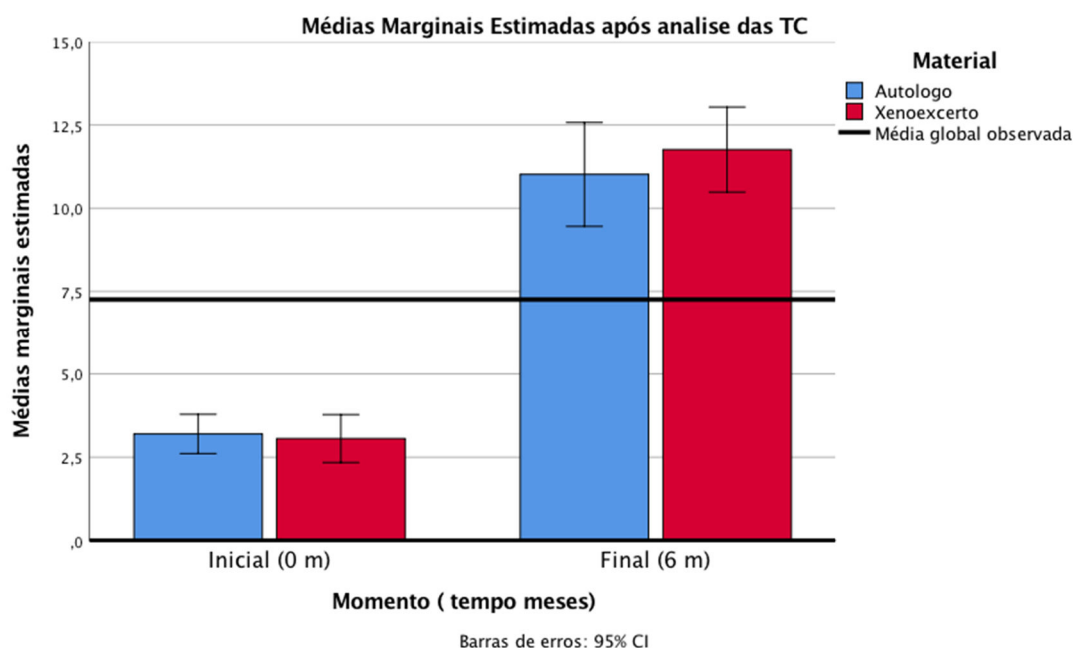


Figura 65 - Médias marginais estimadas após análise das TC para cada um dos grupos (tempo e material).

Esta avaliação foi operacionalizada por intermédio de uma análise estatística, utilizando o teste two-way ANOVA, obtendo-se os resultados apresentados na Tabela 19. Observa-se um efeito significativo dos tempos inicial e final ($p < 0,001$), mas não existe um efeito significativo do material ($p = 0,240$) e não existe interação significativa entre o tempo e o material ($p = 0,261$), indicando que a altura óssea média ganha ao longo do tempo experimental é equivalente para os dois materiais. Por outras palavras, o desempenho dos dois materiais ao longo do tempo é equivalente a um nível de significância de 5%.

Tabela 19 - Resultados da análise two-way ANOVA assumindo esfericidade nos dados.

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
tempo	818,814	1	818,814	240,873	,000
Error(tempo)	37,393	11	3,399		
Material	1,089	1	1,089	1,540	,240
Error(Material)	7,780	11	,707		
Material * tempo	2,363	1	2,363	1,403	,261
Error(Material*tempo)	18,529	11	1,684		

Finalmente, na Tabela 20 apresenta-se a quantificação das diferenças em relação aos efeitos simples tempo e material. Houve um ganho médio e significativo de 8,260 mm em altura ($p < 0,001$) e uma diferença não significativa de 0,301 mm entre materiais ($p = 0,240$), verificando-se que o ganho médio amostral com o xenoenxerto foi ligeiramente superior ao ganho com o osso autólogo.

Tabela 20 - Resultados dos efeitos simples tempo e material na altura.

(I) tempo	(J) tempo	Mean Difference (J-I)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
0 meses	6 meses	8,260*	,532	,000	7,089	9,432
(I) material	(J) material	Mean Difference (J-I)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval for Difference ^a	
					Lower Bound	Upper Bound
Autólogo	Xenoenxerto	,301	,243	,240	-,233	,836

* indica que a diferença média é significativa ao nível de 5%.

Os resultados obtidos considerando a correção de Greenhouse-Geisser (uma correção habitualmente considerada para o caso em que a esfericidade dos dados é rejeitada) conduzem às mesmas conclusões estatísticas. Os pressupostos desta análise foram testados por intermédio do teste de esfericidade de Mauchly (homogeneidade da variância das diferenças) e do teste de normalidade de Shapiro-Wilk, que não rejeitaram nem a esfericidade nem a normalidade dos dados ($p < 0,05$ para todos os casos).

5 Discussão de resultados

Este capítulo apresenta uma discussão exaustiva dos resultados deste trabalho e uma análise comparativa com estudos equivalentes reportados na literatura.

A secção 5.1 inclui as considerações gerais dos resultados do ensaio clínico randomizado de boca dividida, os quais demonstraram não haver diferenças significativas entre os dois tipos de enxertos utilizados na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral.

A secção 5.2 visa validar os pressupostos do desenho e materiais e métodos deste ensaio clínico randomizado através de uma análise comparativa com estudos da literatura científica relevante.

Nas secções seguintes são discutidos os resultados obtidos para as variáveis clínicas (secção 5.3), histológicas e histomorfométricas (secção 5.4) e ganho de altura óssea avaliado por análise radiológica (secção 5.5). A discussão dos resultados deste ensaio clínico randomizado é reportada por uma revisão exaustiva da literatura nos respetivos temas de interesse.

5.1 Considerações gerais

Os resultados gerais do presente estudo demonstraram não haver diferenças significativas entre os dois tipos de enxertos utilizados nos procedimentos de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral. Esta afirmação baseia-se na realização de um ensaio clínico randomizado de boca dividida, desenhado segundo os critérios PICOT (185) e que teve como base responder à questão principal:

“Nos humanos, existirão diferenças clínicas, histológicas, histomorfométricas e radiológicas entre a utilização de dois enxertos ósseos diferentes (osso autólogo e xenoenxerto de origem porcina) na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral após seis meses de avaliação?”

5.2 Validação dos pressupostos

Os ensaios clínicos controlados randomizados duplos cegos são a tipologia de estudo mais indicada para a avaliação de um tratamento, de um medicamento ou de um material, como referido no artigo “*Evidence based medicine and its impact on medical education*” (185). Este ensaio clínico é considerado de tipo IV, segundo a definição da Organização Mundial de Saúde, uma vez que é um ensaio clínico conduzido depois de um material já se encontrar comercializado, enquadrando-se aqui o xenoenxerto porcino Osteobiol MP3® (TecnoSS® Srl, Itália) e a membrana de colagénio Evolution® (TecnoSS® Srl, Itália), biomateriais cerne deste ensaio clínico (205).

A fase IV de um ensaio clínico é de extrema importância considerando que este tipo de ensaio está focado na validação externa, onde é comprovada a eficácia na população geral de um tratamento e/ou de um medicamento num cenário naturalista, e complementa os dados da eficácia que emanam de um ensaio controlado randomizado pré-comercializado (205, 206).

Este é um ensaio clínico randomizado controlado pois está de acordo com o estipulado no livro “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (207), onde se lê: “O trabalho consiste em um ensaio clínico que envolve pelo menos um tratamento de teste e um tratamento de controle, a inscrição simultânea e o

acompanhamento dos grupos testados e controlados e em que os tratamentos a serem administrados são selecionados por um processo aleatório, como o uso de uma tabela de números aleatórios” e com o CONSORT (208). O método escolhido de randomização foi o método dos envelopes opacos, selados e sequenciais, de acordo com números randomizados, gerados usando um *software* de randomização de forma a minimizar o potencial de viés.

Outra das formas de redução de potenciais fatores de viés utilizados foi a realização das cirurgias sempre pelo mesmo cirurgião, o qual deveria tratar ambos os seios na mesma cirurgia, abrindo os envelopes selados que continham os códigos de randomização apenas após o acesso cirúrgico e a elevação das membranas de *Schneider*. Os questionários, sobre a preferência relativa ao lado intervencionado, foram aplicados aos pacientes por um assistente independente e “cego” nas intervenções cirúrgicas. Todas as medições radiológicas e histomorfométricas também foram realizadas por um avaliador “cego” em relação aos materiais utilizados em cada lado. Por fim, um terceiro avaliador “cego” e independente foi encarregado de todos os procedimentos estatísticos.

A opção pela utilização do modelo de boca dividida resultou da capacidade deste modelo remover uma grande parte da variabilidade interindividual nas estimativas do efeito do tratamento (209). É de sobejá importância que ambos os lados apresentem características semelhantes de modo a que as comparações também possam ser semelhantes e que exista uma sequenciação e aleatoriedade cega do tratamento. A utilização deste modelo foi considerada durante a análise estatística (209, 210). Na fase de elaboração do protocolo do estudo foi dada relevância aos critérios de inclusão e exclusão, sobretudo às alturas e espessuras ósseas dos seios maxilares em ambos os lados, de forma a apresentarem características semelhantes.

Em virtude do tipo de desenho do estudo, a amostra foi de 12 pacientes humanos adultos intervencionados cirurgicamente com a técnica de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral. Neste estudo, um dos seios maxilares foi regenerado com xenoenxerto porcino Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) e o outro com osso

autólogo intraoral colhido do ramo da mandíbula ou do mento, sendo posteriormente particulado.

Segundo a definição do termo MeSH (*Medical Subject Headings*) para os materiais biocompatíveis (*Biocompatible Materials*), estes “são materiais sintéticos ou naturais, que não sejam drogas e que são usados para substituir ou reparar qualquer corpo dos tecidos ou função corporal”.

A escolha dos biomateriais utilizados neste estudo, Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) e da membrana Evolution® (Tecnoss® Srl, Itália) e dos implantes osseospeed® (Dentsply®, Suécia) teve por base a disponibilidade e o interesse por parte da Tecnoss, que cedeu os biomateriais, e da Dentsply® que concedeu uma Astra Tech Grant e disponibilizou os implantes e todos os componentes protéticos, bem como a documentação científica já existente sobre estes produtos. Outro dos motivos foi realizar a evolução do ensaio clínico randomizado de boca dividida de Barone A. te al 2005 (169), que misturou o Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) com osso autólogo da crista ilíaca comparando com osso autólogo (crista ilíaca), e no qual questionava nas suas conclusões a real necessidade desta adição.

O Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) é um biomaterial xenógeno de origem porcina, córtico-medular, com uma granulometria entre 600–1000 µm caracterizado pela adição de um gel com 10% de colagénio do tipo I e III à matriz óssea e que se apresenta sobre a forma de seringas pré-preparadas que facilitam a manipulação (211, 212). Os 10% de colagénio presentes no Osteobiol Mp3® facilitam o manuseamento do biomaterial e não alteram a resposta, nem em termos de reabsorção, nem em termos de propriedades osteocondutivas ou de biocompatibilidade; a sua reabsorção inicia-se ao fim de 8 semanas (213).

A mistura de grãos de osso córtico-esponjoso porcino apresenta características de elevada biocompatibilidade e de excelente osteocondutividade (200, 213). Apresenta, ainda, uma grande remodelação por osso autólogo após 6 meses (200).

Do ponto de vista clínico, verifica-se uma melhoria das suas propriedades de manipulação, enquanto que histologicamente, há uma alta taxa de absorção dos grânulos de xenoenxerto, ótima biocompatibilidade e boas propriedades osteocondutivas para todos os procedimentos de regeneração óssea, em particular nos procedimentos de osteotomia lateral do seio maxilar (200, 211, 213, 214).

Outra das características importantes a realçar é que o porco é uma espécie animal com um genótipo semelhante ao humano, daí a sua grande utilização em diversas áreas da medicina (215).

A membrana reabsorvível de colagénio Evolution® (Tecnoss® Srl, Itália) é produzida a partir de 100% de pericárdio equino, com uma consistência semirrígida e uma espessura de 0,4 mm ($\pm 0,1$ mm), com um tempo de reabsorção médio de 4 meses. Desta forma, selecionou-se esta membrana devido ao seu tempo de reabsorção e/ou de remoção, que podem reduzir o risco de infeção, conjuntamente com o encerramento primário sem tensão respeitando os princípios básicos de regeneração óssea (8).

A utilização de uma membrana na parede lateral do seio maxilar é de fundamental importância uma vez que a mesma irá impedir que ocorra uma passagem das células epiteliais para o interior da área enxertada, influenciando a sobrevivência dos implantes, possivelmente devido à quantidade de osso vital ser maior quando é utilizada uma membrana (162, 164, 171, 216, 217).

O osso autólogo foi escolhido como o material de comparação devido às inúmeras publicações científicas que referem que o mesmo é o *gold standard* em virtude das suas propriedades osteogénicas, osteoindutoras e osteocondutoras (140, 170, 171, 180, 200, 202, 211, 217, 218-223, 224).

Devido ao aumento da morbilidade, disponibilidade limitada e alta taxa de reabsorção do enxerto (até 40%), soluções similares com diferentes biomateriais têm sido alvo de inúmeras pesquisas (171).

A recolha do enxerto autólogo foi realizada intraoralmente uma vez que, como descrito na introdução, esta região comparativamente com os locais extra-orais apresenta menor morbilidade, bem como disponibilidade óssea suficiente comparativamente aos enxertos-extra orais para o procedimento de *sinus-lift*. Outra características do osso autólogo é a capacidade de conservar as suas qualidades em termos de densidade, reabsorção mínima após a sua incorporação no local recetor, conduzindo a uma manutenção do volume enxertado (225). A escolha preferencial pelo ramo da mandíbula, sempre que as condições cirúrgicas assim o permitiam, advém dos mesmos factos assim como da menor morbilidade para o paciente e do menor risco de danos nervosos, quando comparada com a sínfise mandibular (8, 9, 97).

É importante referir que, além da quantidade de osso que podemos colher, a qualidade do tecido determina o sucesso do transplante. Por esta razão, foi realizada a tomografia computadorizada prévia (obrigatória no protocolo), fundamental para o planeamento pré-operatório e para indicar a disponibilidade e a qualidade de possível colheita do enxerto ósseo bem como a localização de estruturas anatómicas nobres (ex. localização do canal alveolar) (225).

A opção pelo aparelho piezoelétrico na osteotomia para a colheita dos blocos ósseos deu-se em virtude do mesmo garantir uma osteotomia efetiva com um trauma mínimo ou nulo dos tecidos moles adjacentes e reduzir o risco de lesões no nervo alveolar inferior, ao contrário das brocas, discos ou serras cirúrgicas tradicionais (96, 126, 226). Estas características são cruciais, sobretudo na região do ramo da mandíbula, onde o campo de visão do cirurgião é limitado e a distância das estruturas anatómicas nobres, por vezes, é reduzida (226).

Durante os doze procedimentos de colheita de osso autólogo, a taxa de complicações maior foi de 0%. Nenhuma das complicações principais reportadas na literatura ocorreu na colheita dos blocos do ramo e do corpo da mandíbula (danos no nervo, abertura da incisão, trismo ou fraturas da mandíbula) (8, 9) ou na colheita da região do mento (regeneração óssea incompleta, sensação alterada dos incisivos inferiores mandibulares, necrose pulpar, dano nas estruturas nervosas, dano nas estruturas vascular, abertura da incisão e fratura óssea) (8, 9, 95-97).

Em quatro pacientes foram observados hematomas na face, na região da colheita dos blocos ósseos. Ao dividirmos pela região da colheita, os hematomas foram observados em dois pacientes, onde a colheita ocorreu no mento, e em dois, onde a colheita ocorreu no ramo da mandíbula.

Estes resultados estão de acordo com a literatura que relata que em pacientes com mais de 40 anos o risco de complicações pós-operatórias é 2,4 vezes superior, bem como a morbilidade no local dador (96). No estudo de Sakkas Andreas de 2017 (96) foram reportadas hipoestésias temporárias de 10,4% no nervo mandibular e de 2,8% no nervo lingual.

A utilização do instrumento piezoelétrico, frente aos instrumentos rotatórios para realizar a osteotomia lateral da janela de acesso ao seio maxilar, justifica-se pelo facto de que se encontra descrito na literatura que a possibilidade de perfuração accidental da membrana de Schneider é menor, uma vez que o piezoelétrico apenas corta

tecidos duros. Outra das vantagens é a redução do trauma nos tecidos adjacentes, a redução da hemorragia intraoperatória, a redução do risco de lesão dos vasos, bem como a melhoria da visibilidade intraoperatória (8, 96, 171, 192, 221, 226-230). A maior desvantagem do piezoelétrico frente a um instrumento rotatório é que o mesmo demora mais tempo a realizar a osteotomia, podendo levar ao seu aquecimento (96, 226, 227, 231). Esta diferença de tempo, como observado no estudo de Vercellotti T et al de 2011 (228), tem em média 2 minutos (3 minutos instrumentos rotatórios versus 5 minutos para o piezoelétrico).

Da mesma forma, no estudo de Barone et al. de 2008 (232), não foram encontradas diferenças estatísticas significativas em termos de risco, traumas ou perfurações da membrana de Schneider entre os dois instrumentos comparados. Conclusões semelhantes foram descritas em 2017, na revisão sistemática de Geminiani, A. et al (231), em que os riscos intraoperatórios, incluindo o romper a membrana, não se encontram diminuídos utilizando a cirurgia piezoelétrica, cirurgia sónica, osteótomo ou trefina, quando comparado com a técnica cirúrgica convencional. Cagri Delilbasi e Gokhan Gurler em 2013 (126) referem não ter encontrado diferenças estatisticamente significativas em termos de risco de perfuração da membrana entre a utilização do instrumento piezoelétrico e os instrumentos rotatórios. Por outro lado, o edema e a dor foram significativamente menores quando utilizado o instrumento piezoelétrico.

Num estudo clínico prospetivo de Wallace S et al (229) de 2007, onde foram incluídas apenas cirurgias realizadas numa clínica privada, observou-se uma redução de 27% na ocorrência de perfurações da membrana de *Schneider* quando utilizado o piezoelétrico comparativamente aos instrumentos rotatórios convencionais.

No presente ensaio clínico, nenhum caso de lesão nas artérias ou nos seus ramos major ocorreu durante os procedimentos cirúrgicos de preparação da janela lateral ou de elevação da membrana de *Schneider*. Para isso contribuiu a avaliação da tomografia computadorizada pré-cirúrgica, onde foi avaliada a posição da artéria, conforme descrito na literatura (171).

A utilização do bochecho de clorhexidina prévio às intervenções cirúrgicas advém do facto de esta ser uma medida preventiva para reduzir o risco das infeções e controlo asséptico do campo cirúrgico (8, 125, 173). No mesmo sentido, foi realizada a medicação pré-operatória, com o início da toma do antibiótico antes do procedimento

cirúrgico, como descrito por Tasoulis, G. et al (164). A importância da toma de um antibiótico de largo espectro com início antes da cirurgia advém também do facto de a presença de bactérias, das estirpes estafilococos (*aureus* e *epidermidis*), estreptococos (beta hemolítico, *viridans* e *pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* e enterobactérias (*Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, aeróbios *Enterobacter*, *Enterobacter cloacae*, *Cronobacter sakazakii*), no seio maxilar, no momento da cirurgia, ter sido confirmada por análise microbiológica, e de as mesmas influenciarem significativamente a altura do osso regenerado após a elevação do seio (233).

A realização da tomografia computadorizada inicial e anterior à colocação dos implantes apresenta uma importância fundamental, não só do ponto de vista de possibilitar a medição da altura óssea ganha e padronização dos pacientes, mas sobretudo no planeamento e diagnóstico dos casos. A utilização de uma tomografia computadorizada permite visualizar os seios maxilares, as assimetrias ou as calcificações, a presença de septos, estruturas anatómicas, a existência de alguma patologia, os requisitos estéticos e reconstrutivo e ainda a possibilidade da execução de planeamento pré-cirúrgico virtual (234). Outro dos fatores importantes a analisar nas CT é a altura a que deverá ser realizada a osteotomia paralela ao plano oclusal, de forma à janela poder abrir para dentro do seio maxilar (125).

A localização dos canais alveolares superiores, anterior e posterior, e as suas anastomoses são importantes quando observamos as tomografias computadorizadas pré-cirúrgicas (235). Os diâmetros dos canais alveolares superiores no estudo clínico de Nicolielo, L. F et al de 2014, em 80% dos casos eram menores ou iguais a 1 mm, mas nos outros 20% este diâmetro variava entre 1 e 2 mm, diâmetro este que é suficiente para causar hemorragia e / ou parestesia (235).

A opção da realização do TAC e da colocação dos implantes ao fim de seis meses com a colheita simultânea de uma amostra óssea para histologia e histomorfometria, prendeu-se com os tempos que a maioria dos estudos aplica, conforme descrito por Jensen S. and Terheyden H. em 2009 (138) na sua revisão. Os mesmos autores concluíram que nos estudos incluídos na revisão que relatam procedimentos de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral em dois estágios, o tempo médio de cicatrização antes da colocação dos implantes foi de 6,6 meses nos estudos onde foi utilizado um substituto ósseo e de 5,6 meses nos estudos onde foi incluído osso autólogo (138). Relativamente ao tempo que mediou entre a osteointegração e a

colocação em carga dos implantes foi de 6,5 e 6,6 meses (138). No mesmo artigo, a razão apontada para o menor tempo de espera entre o processo de regeneração óssea e a colocação dos implantes quando é utilizado enxerto de osso autólogo, advém do facto do mesmo apresentar células osteogénicas e fatores de crescimento osteogénico (138). Quando são utilizados substitutos ósseos, o crescimento do osso recém formado encontra-se retardado pela ausência de células osteogénicas e fatores de crescimento osteogénicos próprios, que conduzem a que a colocação dos implantes e a carga dos mesmos deva ser retardada (138).

Vários protocolos de enxerto, com o uso de osso autógeno de locais de dadores intraorais e / ou materiais de substituição óssea estão bem documentados e apresentam baixas taxas de complicações e altas taxas de sobrevivência do implante (138).

A idade dos pacientes incluídos no ensaio clínico variava entre os 42 e os 75 anos, não sendo uma limitação à colocação de implantes, como descrito na revisão sistemática de 2017 de Murali Srinivasan et al (236). Os autores observaram que em pacientes com mais de 65 anos de idade, onde tinham sido colocados implantes dentários, a terapia com implantes é uma opção de tratamento previsível a longo prazo, em termos de sobrevivência do implante e de alterações do osso marginal peri-implantar, com complicações mínimas. Assim sendo, a idade por si só não deve ser um fator limitante à colocação dos implantes dentários (236). Outro estudo de Wolf M. et al de 2014 (201) observou que a idade não apresentava diferenças na formação óssea com um material sintético nano-cristalino do ponto de vista histológico em que ocorre a biodegradação e a formação de novos tecidos ósseos (201). Agurne Uribarri et al em 2017 (195) observaram que as variáveis idade, comprimento do implante, diâmetro ou design, altura do osso alveolar residual, técnica cirúrgica e protrusão do implante no momento da colocação, não tiveram impacto na perda óssea marginal e apical.

A avaliação prévia das patologias presentes nos pacientes é de extrema importância uma vez que as mesmas podem interferir com a capacidade regenerativa e aumentar as taxas de complicações. Uma membrana de *Schneider* espessa ou quistos mucosos grandes podem aumentar o risco ou obstrução do óstio ou de sinusite após a elevação do seio maxilar (237).

Alguns autores consideram como contraindicações absolutas para a colocação de implante na maxila posterior: a realização de quimioterapia e radioterapia para tratamento de tumor recente ou iminente, dependência de drogas ou alcoolismo e discrasias sanguíneas que afetem diretamente o metabolismo ósseo (238). Como contraindicações relativas podem ser consideradas as patologias como diabetes, osteoporose, bruxismo ou doença de Crohn, hábitos comportamentais como o tabagismo, alguns tipos de medicação sistêmica como, por exemplo, os bifosfonatos, entre outros (8, 9, 164, 238). Os bifosfonatos são um medicamento análogo inorgânico do pirofosfato utilizado no tratamento da osteoporose (acumulação de micro fraturas que reduzem a resistência óssea aos traumas ao longo do tempo) ou de tumores malignos com metástases ósseas, os quais atuam através da redução da diferenciação osteoclástica e da indução da apoptose osteoclástica (8, 9).

Os bifosfonatos, por um lado possibilitam que os espaços da remodelação óssea sejam preenchidos com osso novo devido ao seu efeito anti-osteoclástico, diminuem a prevalência de fraturas e aumentam a robustez óssea mas, por outro, causam uma supressão da rotatividade óssea interagindo com o mecanismo de micro reparação óssea e debilitam a vascularização do tecido conjuntivo regenerativo (8, 9).

Os pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos IV encontram-se contraindicados também para operações cirúrgicas avançadas, entre as quais se incluem a colocação de implantes dentários, exodontias e tratamentos periodontais (8, 9).

Os pacientes diabéticos apresentam, em virtude da doença, osteopenia e uma cicatrização óssea retardada devendo a mesma estar controlada previamente à realização de algum tipo de regeneração óssea ou colocação de implantes dentários (8, 9). A diabetes conduz a um aumento da expressão do TNF- α , que é responsável pela apoptose dos osteoblastos e dos seus precursores, influenciando o processo da cicatrização óssea (8, 9). Outros dos fatores responsáveis pelo atraso na cicatrização e falha nos procedimentos cirúrgicos de regeneração óssea são: as deficiências celulares, tais como a infiltração prolongada de células inflamatórias, diminuição da produção de fatores de crescimento e da síntese celular, aumento das atividades proteolíticas, bem como a glicação da proteína não enzimática recorrente que contribui para a formação de um produto final de glicação avançada, que pode ser acumulado em diferentes tecidos como o osso, levando a uma maior perda óssea alveolar (8, 9).

A radiação da cabeça e pescoço, à qual os pacientes que sofreram um tumor são sujeitos como parte do tratamento do mesmo, pode conduzir a uma osteopenia mesmo após um ano, bem como a uma diminuição da atividade dos osteoblastos resultando na diminuição da matriz óssea e tornando os ossos mais propensos a fraturas (8, 9). Outra das sequelas possíveis é a osteradionecrose devido ao dano vascular prolongado causado pela radioterapia, ocorrendo sobretudo na mandíbula onde o fornecimento sanguíneo é menor (8, 9).

No artigo de Van den Bergh, J. P. et al (125) são indicadas como contraindicações absolutas à realização de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral patologias tumorais dos seios maxilares e cirurgia sinusal destrutiva anteriores como, por exemplo, a cirurgia de Caldwell-Luc executada pelo otorrino para desobstrução do ostium.

Ao analisarmos os pacientes incluídos no estudo em termos de patologias e medicação diária, observamos que todas as patologias presentes entram no grupo de patologias que não apresentam contraindicações absolutas aos procedimentos realizados nem a nenhum dos tratamentos efetuados. As patologias consideradas contraindicações absolutas constavam nos critérios de exclusão.

O alcoolismo, em função da má nutrição e de menores hábitos de higiene oral, aumenta a taxa de complicações nos enxertos ósseos, uma vez que aumenta a atividade dos osteoclastos e reduz a proliferação dos osteoblastos, causando atrasos no processo de reparação do alvéolo, bem como a supressão do turnover ósseo, provocando mesmo uma reabsorção óssea (8, 9). Outros efeitos negativos podem ser atribuídos a possíveis efeitos tóxicos diretos do etanol no periodonto e na orofaringe (8, 9); o conjunto destas razões levam a que o alcoolismo seja um fator de exclusão do estudo.

De acordo também com a literatura, neste ensaio clínico foi prescrita a abstinência do consumo de álcool algumas semanas antes dos procedimentos cirúrgicos para minimizar as complicações pós-operatórias (8, 9).

A avaliação dos hábitos tabágicos reveste-se de enorme relevância nos procedimentos de regeneração óssea e de colocação dos implantes, uma vez que na literatura estão descritos os efeitos negativos que provocam na revascularização principalmente em virtude do efeito de vasoconstrição provocado nas artérias,

causando demora na integração do enxerto devido à diminuição do suprimento sanguíneo (8, 9, 239). Outro dos efeitos provocados pelo tabaco é o aumento de duas a três vezes nas taxas de infecções causadas pelas mudanças induzidas na flora oral além dos possíveis fatores de risco para uma debilitada cicatrização das feridas e discência das mesmas (8, 9, 96, 190). Os procedimentos de regeneração óssea são negativamente afetados pelo tabaco, com uma perda da regeneração óssea quatro vezes maior do que nos não fumadores em função da supressão dos estrogénios causada pela expressão excessiva de interleucina-1, interleucina-6 e do fator necrotizante do tumoral TNF- α (8, 9).

Os pacientes com história de tabagismo apresentam maior taxa de falha nos implantes colocados no seio maxilar enxertado. No entanto, não foram encontradas relações com as complicações do procedimento de elevação do seio (8, 9).

É importante lembrar aos pacientes que deixar de fumar tende a diminuir a progressão das doenças periodontais e contribuir positivamente no processo de cicatrização das regenerações ósseas (8, 9).

Em função desta influência, foi dado relevo na recolha inicial dos dados clínicos aos hábitos tabágicos dos pacientes. A amostra, objeto desta tese, apresentava inicialmente 50% de não fumadores, um ex-fumador, 2 pacientes que fumavam menos de 10 cigarros por dia e 3 que fumavam mais de 10 cigarros por dia. Três dos pacientes conseguiram realizar uma cessação tabágica anterior à realização dos procedimentos cirúrgico regenerativo, a qual se mantém até ao momento.

Outro dos fatores a ter em conta é a higiene oral do paciente, uma vez que a presença de placa bacteriana no sulco se traduz numa pontuação maior do que 20% em termos do índice de placa (240) e do índice de hemorragia (241), sendo que o risco de morbilidade pós-operatória pode estar aumentada entre 6,69% a 39,06% comparativamente a pacientes com uma pontuação inferior a 20% (96).

5.3 Parâmetros clínicos

Nesta secção são analisados os resultados obtidos no ensaio clínico randomizado no que diz respeito aos parâmetros clínicos em comparação com estudos equiparáveis reportados na literatura científica relevante.

5.3.1 Complicações biológicas

O procedimento de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral é um procedimento cirúrgico com possíveis complicações intraoperatórias (como perfuração da membrana de *Schneider* e hemorragia da membrana sinusal) e pós-operatórias (hemorragia nasal, infecção da ferida, sinusite, exposição ao enxerto ou da membrana barreira, infecção do enxerto, formação de quistos e deiscência) relatadas na literatura como descrito na introdução, as quais se encontram intrinsecamente associadas à anatomia do seio maxilar, apresentando-se a perfuração da membrana de *Schneider* como a complicação mais comum, podendo variar entre os 0 e os 60% (96, 163, 170, 171, 188-197, 242).

Durante a realização da osteotomia na parede lateral do seio maxilar pode ocorrer perfuração da membrana sinusal, dificultando a elevação da membrana de *Schneider* e originando uma complicação nos procedimentos de elevação do seio maxilar.

A perfuração na membrana de *Schneider* neste ensaio clínico randomizado de boca dividida ocorreu cinco vezes, o que perfaz uma percentagem global de 20,83%. As perfurações foram reparadas intra-cirurgicamente com o auxílio de uma membrana de colagénio, não sendo clinicamente diagnosticada nenhuma complicação pós-cirúrgica incluindo infeções, sinusite ou perda parcial ou total do enxerto.

A percentagem de perfurações na membrana de *Schneider* ocorridas no estudo aqui apresentado encontra-se de acordo ou, em alguns casos, abaixo dos valores reportados na literatura: 19,8% no estudo de Insua A. et al de 2017 (243); 19,8% no estudo de Monje A. et al (244) de 2014; 13% no estudo retrospectivo de Guerrero J. de 2015 (245); 8,2% no estudo de cortes prospetivo de Uribarri A. et al de 2017 (195); entre 0 e os 32% na revisão sistemática de Starch-Jensen, T. et al de 2017 (170); Thoma, D. S. et al (246), numa revisão sistemática realizada para o consensos da EAO em 2015, observaram uma taxa de cerca de 20%; 31,8% no estudo de Almeida Ferreira C, et al (191); 41% no estudo retrospectivo de Nolan P et al de 2014 (193); 25% no estudo de Barone, A (196) de 2006; numa outra revisão de Danesh-Sani A. et al de 2016 foi indicada uma taxa de incidência que variava entre os 20% e 44% (171); na revisão sistemática de Ata-Ali J. et al (165) de 2017 foi observada uma média de 19,5% dos casos, mas que a mesma podia atingir até 58,3%; numa outra revisão

sistemática de 2016 conduzida por Mahmoud Al-Dajani (192), a média de perfurações da membrana foi de 23,5% (3,6% a 41,8%).

No estudo retrospectivo de Lum A. et al de 2017 (14) foram incluídos 167 pacientes que haviam sido submetidos a um procedimento de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral com uma taxa de perfuração da membrana de *Schneider* de 28,1% (14). Foi também detetada uma associação entre a perfuração de membrana e a presença de uma membrana mais fina ($0,84 \pm 0,67$ mm) em comparação com pacientes sem perfuração de membrana ($2,65 \pm 4,02$ mm) (14). Outra das conclusões do mesmo estudo foi que a perfuração da membrana de *Schneider* está associada a alturas ósseas residuais menores ($2,78 \text{ mm} \pm 1,37 \text{ mm}$ vs. $4,21 \text{ mm} \pm 2,09 \text{ mm}$) (14).

A importância da manutenção da membrana Schneideriana advém do facto de que uma perfuração ou o dano pode levar à migração do enxerto, contaminação bacteriana do enxerto, sinusite aguda ou crónica (96, 125, 165, 189, 194, 247). É importante referir que na revisão de Al-Dajani de 2016 (221) foi detetado que a perfuração da membrana de *Schneider* duplicou o risco de incidência de sinusite ou infeções. No entanto, tanto a perda óssea marginal em relação ao implante quanto à reabsorção do enxerto ósseo não foram aumentadas pela perfuração da membrana de *Schneider*.

No estudo retrospectivo de Almeida Ferreira C. et al de 2017 (191) observou-se que, mesmo em grandes perfurações da membrana, a taxa de sobrevivência dos implantes não apresentou diferença estatisticamente significativa comparando com os casos onde a perfuração não ocorreu.

No entanto, como reportado por Ata-Ali J et al 2017 (165), uma membrana de *Schneider* intacta é desejável para garantir uma melhor vascularização, estabilidade do enxerto e condições ambientais para a maturação dos materiais de enxerto ósseo inseridos (165).

Existem alguns fatores descritos na literatura que podem aumentar o risco de ocorrer uma perfuração da membrana de *Schneider* que incluem: variações anatómicas, presença de septos, espessura da membrana de *Schneider*, morfologia do pavimento nasal, infeções, cirurgia a sinusite prévia e a experiência do cirurgião (171, 192, 197, 243, 244, 248).

Na revisão de Danesh-Sami A. et al (171) é descrito um artigo de Cho et al. de 2001 onde foi estudada a relação entre a prevalência de perfuração da membrana de

Schneider e a largura do seio, demonstrando que o risco de perfuração é mais elevado (62,5%) quando a membrana foi elevada nas regiões anteriores e estreitas e onde as paredes laterais e medianas do seio apresentam um ângulo menor que 30°. Este risco diminui para 28,6% quando se aproxima da parte do medial (30°- 60°) e torna-se zero quando atinge a região posterior (>60°).

No estudo de Sakkas Andreas de 2017 (96) não foi observada nenhuma correlação direta entre a perfuração da membrana com o resultado final do tratamento ou perda do enxerto. Semelhantes conclusões foram obtidas por Monje, A. et al em 2016 (16) que, na sua revisão sistemática, apontou que uma perfuração da membrana não está relacionada com um aumento das complicações pós-operatórias ou com a diminuição da taxa de sobrevivência dos implantes.

Para prevenir as perfurações da membrana de *Schneider*, deve ser realizada uma avaliação metódica do tamanho e posição dos septos, da presença de patologias do seio maxilar, de possíveis comunicações oro-antrais e da espessura da parede óssea lateral, da crista residual e da membrana anteriormente à cirurgia (171, 192, 244, 249). O estudo clínico de Dragan E. et al (188) de 2017, realizado a partir de CBCT, observou que a localização dos septos apresenta maior prevalência na região posterior do que nas regiões anteriores e médias. Ao observar a orientação espacial do septo, destacou que a maioria dos septos (81,2% nos pacientes dentados, 53% nos pacientes edêntulos) eram oblíquos (188).

Noutro estudo clínico, também realizado através de CBCT por Tadinada A. et al (197) em 2016, observou-se uma presença de septos de 59,7% superior aos valores descritos na literatura, que variam entre os 13% e os 35%.

No caso da existência de septos, a forma da janela deve proporcionar um melhor acesso aos instrumentos cirúrgicos e tentar que sejam incluídos na mesma, de modo a minimizar o risco de perfuração e melhorar a visão do local cirúrgico quando a membrana for levantada (171).

Na revisão sistemática de Wen S et al em 2013 (249), a presença dos septos maxilares foi considerada uma das maiores causas para ocorrer uma perfuração da membrana de *Schneider*. Nesta mesma revisão sistemática, os autores observaram uma presença média de 20% a 35% de septo, apresentando-se mais septos unitários do que septos múltiplos. Relativamente à posição dos septos, nos transversais

observaram-se com maior frequência do que nos septos sagitalmente orientados (249).

No estudo de Insua A et al (243) de 2017 é descrito que aparentemente a espessura da membrana de *Schneider* está relacionada com a sua perfuração durante a cirurgia, apresentando-se uma maior tendência para a perfuração em membrana com uma espessura entre 1 mm e 1,5 mm. Os mesmos autores sugerem que o aumento da taxa de perfuração da membrana de *Schneider* pode estar mais relacionado com as mudanças induzidas pelas condições inflamatórias, as quais promovem uma alteração da espessura e do epitélio na referida membrana. Acrescentam, ainda, que uma membrana mais espessa, mas com danos epiteliais e uma inflamação crónica, pode ser mais propensa à perfuração do que uma membrana mais fina, mas saudável e que apresente uma camada epitelial intacta (243). Pacientes com doença periodontal e pacientes fumadores são sujeitos a maior tendência para apresentar uma membrana com maior espessura (16).

O estudo clínico realizado a partir de CBCTs por Yang S et al em 2012 (189) observou uma espessura média que aumentava na região do primeiro pré-molar ($1,69 \pm 0,71$ mm), para o segundo pré-molar ($1,50 \pm 0,72$ mm), para o primeiro molar ($1,77 \pm 0,78$ mm) até atingir a sua espessura máxima na região do segundo molar ($1,89 \pm 0,85$ mm).

No estudo retrospectivo de Monje, A. et al. de 2014 (244) concluiu-se que a parede lateral do seio maxilar tende a aumentar de espessura de 5 mm até 15 mm entre o segundo pré-molar e o segundo molar, apresentando também influência na sua espessura a presença de dentes adjacentes à crista óssea edêntula e a idade. Os mesmos autores recomendam que cada caso deva ser particularmente estudado de forma a prever possíveis complicações devido a variações anatómicas (244).

Thomas von Arx et al em 2014 (250) realizaram um estudo retrospectivo com 67 pacientes, onde pretendiam avaliar os possíveis fatores de risco para a perfuração da membrana de *Schneider* na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral ou pela técnica cristal. Os autores concluíram que as perfurações na membrana variavam conforme o fator analisado, não se observando nenhuma diferença estatisticamente significativa: 46,2% para os fumadores versus 23,4% para os não fumadores; 32% para a colocação simultânea do implante versus 18,5% quando o implante era colocado em duas fases cirúrgicas; 41,2% quando abordada em simultâneo a região

do molar e pré-molar versus 16,7% na região dos pré-molares versus 26,2% na região dos molares; 42,9% com a presença de septos versus 23,8% quando os septos não estavam presentes; 34,2% quando a altura óssea residual era ≤ 4 mm versus 20,5% quando a altura óssea residual era >4 mm (250).

O tratamento de uma perfuração consiste em proporcionar uma cobertura estável da área perfurada para conter o material de enxerto (171). O primeiro passo no tratamento de uma perfuração é elevar a membrana circundante para reduzir a tensão sobre a região e evitar o aumento da perfuração. Posteriormente, o tamanho e a posição da área devem ser avaliados (171). Se a perfuração for pequena, existe a hipótese da mesma se autorregenerar por formação de um coágulo ou folheto da membrana de *Schneider* (171). No caso da perfuração ser relevante (>5 mm), deve ser tapada por uma membrana reabsorvível estável que sirva de barreira entre o seio e o material de enxerto (171). No caso da perfuração ser extensa (>10 mm), recomenda-se a utilização de uma membrana grande reabsorvível estabilizada, que se estende sobre a parede lateral (171).

A repetição do procedimento cirúrgico pode ser equacionada, devendo o segundo procedimento ser realizado nunca antes das 6 a 8 semanas após a primeira tentativa cirúrgica (125).

A incidência de sinusites pós-cirúrgicas pela técnica de osteotomia lateral é de 12,1%, à exceção de 1,3% dos pacientes que necessitam de cirurgia, os restantes casos resolvem-se com um antibiótico (251). Num outro estudo, as taxas de sinusite pós-operatórias reportadas foram de 4,2% (4 em 94 pacientes), obrigando a tratamento médico e observando-se um maior risco nos pacientes que sofrem de sinusite crónica e nos casos em que uma grande quantidade de enxerto foi utilizada na elevação do seio maxilar (252).

A ausência de complicações pós-cirúrgicas obtidas no ensaio clínico objeto desta tese, mesmo nos casos onde ocorreu um rompimento da membrana de *Schneider*, estão de acordo com o estudo clínico de Kyle Shiffler de 2015 (247), onde também não foi detetada nenhuma influência de complicações pós-operatórias em casos de pequenas perfurações da membrana de *Schneider* reparadas intra cirurgicamente com uma membrana de colagénio, procedimento de reparação idêntico ao utilizado no presente ensaio clínico randomizado.

No estudo clínico retrospectivo de Linda Schwarz et al de 2015 (253), com uma amostra de 300 pacientes com uma média de idade de 56 anos e com 407 cirurgias de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral realizadas, a perfuração da membrana de *Schneider* ocorreu em 35 casos (8,6%). Estas perfurações foram significativamente associadas à presença de septos no seio maxilar com mais de 3,5 mm de altura (odds ratio [OR]=4,8; p=0,002), a uma diminuição da altura óssea basal residual (OR = 0,01; p <0,001) e aos hábitos de tabagismo (OR=4.8; p =0,002) (253). Os hábitos tabágicos influenciaram também as taxas de sinusite pós-operatória (OR=12,3; p <0,001) e deiscência da ferida (OR=16,1; p=0,005) (253). Neste estudo foi também reportado que nos casos de perfuração da membrana sinusal existiu uma maior probabilidade de ocorrência de uma sinusite pós-operatória (OR=10,5; p<0,001). Adicionalmente, a probabilidade de ocorrência de deiscências da ferida cirúrgica aumentou com o tamanho do retalho (OR=3; p <0,001) (253). No estudo de Barone A et al em 2006 (196) também se observou uma maior probabilidade de infeções no seio maxilar nos pacientes fumadores.

Resultados opostos foram descritos por Nolan P. et al em 2014 (193) no seu estudo retrospectivo. Foram realizadas 359 elevações de seio maxilar em 208 pacientes, concluindo que a perfuração da membrana (40 dos casos) não era influenciada pela idade ou género, e que o uso de antibióticos foi significativamente maior em termos estatísticos para sinusite pós-operatória, ocorrências de infeções e falha no enxerto. No caso de ocorrer uma perfuração da membrana, a mesma acarreta uma diminuição da regeneração óssea apical conseguida, conforme reportado por Uribarri, A. et al em 2017 (195).

5.3.2 Preferências do paciente em relação ao tratamento

Ao observar as preferências do paciente em relação ao tratamento, constata-se que onze dos doze pacientes referiram que nenhum ou ambos os tratamentos foram igualmente bons. Apenas um paciente referiu preferir o lado do substituto ósseo. Ao aprofundarmos o motivo da sua preferência, constatou-se que o paciente preferiu este lado uma vez que achou ter sido mais rápido o finalizar do procedimento cirúrgico. Esta constatação poderá dever-se ao facto de a colocação do biomaterial em seringas pré-hidratadas ser mais fácil.

A utilização de seringas como dispositivo para facilitar a colocação do enxerto encontra-se descrito na literatura, apresentando-se descrita a opção da utilização de seringas esterilizadas cortadas de forma a poder transportar o enxerto da preferência do cirurgião (254).

Não é de mais repetir que este é um procedimento seguro, com baixo nível de complicações e com resultados previsíveis (255). Como Tepper, G. et al em 2003 (256) demonstram no seu estudo clínico, o procedimento e elevação do seio maxilar por osteotomia lateral não altera a voz do paciente e o volume ocupado pelo enxerto não interfere nas funções do seio maxilar (95).

5.4 Análise histológica e histomorfométrica

A análise histológica e histomorfométrica reportada neste ensaio clínico randomizado realizado em humanos reveste-se de fundamental importância e de inerentes dificuldades, como descrito por Meraw OH em 2003 (75), que considerou que a análise histológica pode ser considerada o *gold-standard* para a avaliação da regeneração óssea. Este autor alertou ainda para as dificuldades em obter materiais histológicos de pacientes humanos, principalmente de lesões padronizadas para ROG e indicou que na impossibilidade de obter material humano, apesar das diferenças existentes, estudos deste tipo em animais poderiam trazer alguma informação útil (75).

A opção pela técnica que usa hematoxilina e eosina (H&E) advém do facto de ser uma coloração de rotina para este tipo de procedimentos histológicos por marcar, contrastar e diferenciar bem os tecidos estudados, bem como os materiais enxertados. A técnica de H&E permite uma análise completa da morfologia dos tecidos estudados, bem como uma análise pormenorizada aos tipos celulares envolvidos na regeneração óssea, como foi possível verificar nas imagens deste trabalho. Salienta-se ainda que os especialistas do grupo que integra este estudo apresentam uma grande experiência na sua utilização e que vários outros estudos similares a utilizam, o que permite uma comparação dos resultados mais direta e abrangente (199, 200, 202, 257, 258).

Desta forma, a técnica H&E permitiu a observação dos resultados histológicos onde, na maioria das biópsias, foi possível verificar a existência de vários estágios de remodelação dos tecidos conjuntivos moles e ósseos avaliados, tanto a nível tecidual, como a nível celular. Nos locais onde foi utilizado o xenoenxerto, eram mais visíveis os sinais de remodelação com células gigantes multinucleadas (osteoclastos) e células formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) que cobriam grandes superfícies de partículas do xenoenxerto, no qual era possível visualizar uma aposição de novo osso lamelar por osteoblastos e, conseqüentemente, osteócitos aprisionados em lacunas ósseas. Estas zonas altamente vascularizadas e de formação óssea ativa alternavam-se com zonas de tecido ósseo maduro. Era também possível verificar em ambos os enxertos utilizados partículas de enxerto bem incorporadas no tecido ósseo recém-formado.

Em nenhum dos enxertos utilizados foram observados sinais de inflamações ou infecção devido à ausência de células (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos, entre outros) e tecidos inflamatórios (vasos sanguíneos dilatados e evidências de edema tecidual com acúmulo de líquidos). Esta informação apresenta-se de forma oposta ao que por vezes ocorre com o osso cortical bovino, sulfato de cálcio, hidroxipatite coralina e vidro bioativo (169). Por exemplo, no ensaio clínico randomizado de boca dividida de Kolerman et al de 2017 (259), no qual os seios maxilares foram enxertados com material aloplástico (fosfato de cálcio bifásico), observaram-se evidências de um infiltrado inflamatório leve e crônico, que inclui principalmente linfócitos e células gigantes multinucleadas. Esta ausência de sinais de inflamação ou infecção, quando utilizado o Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) como material regenerativo no seio maxilar, foi confirmada também por outros autores (169, 200).

Ao observarmos as amostras da crista alveolar para apical, observamos menores quantidades de enxerto ósseo residual na região apical, provavelmente imputável à mitigação do potencial osteocondutor e ao menor suprimento sanguíneo como descrito por Andresi Bassi et al em 2015 (156).

A presença de sinais de uma reabsorção/aposição de novo osso maior nos locais onde foi utilizado o xenoenxerto poderá advir do facto de este não apresentar as mesmas propriedades osteogénicas que se encontram presentes no osso autólogo.

Estes resultados foram confirmados por Silvestri, M. et al (211) e por Barone A et al em 2012 (200). Este último autor também relata uma alta taxa de reabsorção dos grânulos de xenoenxerto (Osteobiol MP3®, TecnoSS® Srl, Itália), apresentando-se os fragmentos circundados por osso autólogo e tecidos recentemente vascularizados, demonstrando assim uma excelente biocompatibilidade e osteocondutividade (211). O estudo de Pagliani, L. et al de 2012 observou, histologicamente, as propriedades osteocondutivas do material, com a presença de reabsorção osteoclástica, o que corrobora o observado neste ensaio clínico (212).

A observação de enxerto residual, ao utilizar xenoenxertos bovinos, ao longo do tempo, é uma das principais desvantagens descritas na literatura, uma vez que a reabsorção é lenta e em muitos casos incompleta, mesmo após muitos anos, o que faz com que um considerado volume de enxerto não seja substituído por osso vital novo (88). Daí que outros tipos de xenoenxertos, como Osteobiol MP3® (TecnoSS® Srl, Itália), que apresentam grande capacidade de reabsorção e deposição de novo osso, possam fazer parte do avanço nas técnicas regenerativas de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral.

O osso autólogo transplantado foi quase completamente absorvido, podendo-se presumir que os locais ainda em remodelação, presentes ao fim de seis meses, podem ser uma consequência de um tamanho maior de partículas do osso autólogo triturado, as quais levem mais tempo a serem remodeladas.

Esta reabsorção mais rápida que ocorre no grupo do osso autólogo é comprovada por Starch-Jensen, T. et al (170) que, na sua meta-análise de 2017, encontrou uma proporção significativamente maior de osso mineralizado durante a fase de cicatrização precoce, quando o osso autógeno era usado como material de enxerto em comparação com vários substitutos ósseos utilizados isoladamente ou em combinação com ossos autógenos. No entanto, após um período de cicatrização de mais de 9 meses, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes modalidades de tratamento.

Podemos concluir, tal como descrito na literatura, que o tempo de reabsorção do osso autólogo parece ser mais rápido do que para os biomateriais aloplásticos e os xenoenxertos (260).

O termo "histomorfometria" define a descrição quantitativa da morfologia das estruturas histológicas em secções de tecido (261).

A histomorfometria estática, a qual foi empregue neste estudo, envolve a identificação de componentes celulares do tecidos para a medição de comprimento (mm), áreas (mm²) e / ou contagens de células (# /mm ou # /nm) (261).

A importância do estudo histomorfométrico, no caso de ensaios de elevação do seio maxilar, onde são empregues materiais/técnicas regenerativas, prende-se com o facto de os resultados histomorfométricos poderem indicar medidas precisas da quantidade e da qualidade do osso recém-formado, enxerto residual, tecidos conjuntivos moles, etc. Com base nesses dados, é avaliado o sucesso da regeneração óssea e do material de enxerto (261, 262). Para Corbella, S. et al (260), a análise histomorfométrica representa o *gold-standard* para estimar a quantidade de nova formação óssea nos locais enxertados.

A relevância para a análise histológica e histomorfométrica da realização deste ensaio clínico randomizado seguindo o método da boca dividida onde o xenoenxerto foi comparado com o *gold standard* (osso autólogo), advém do facto de os estudos histomorfométricos de elevação do seio maxilar mostrarem que a quantidade de osso novo, partículas de enxerto residual e componentes do tecido mole (medula óssea ou tecido conjuntivo, ou ambos) não são os mesmos com diferentes biomateriais como referido por Danesh-Sani A. et al (171).

A opção pela não leitura do enxerto ósseo residual deveu-se principalmente pelo pouco acrescento que esta informação traria para este trabalho, já que o mais importante é a quantidade de tecido ósseo necessário para a interface da estabilidade de osteointegração dos implantes, e não a origem do mesmo, se residual, neoformado ou mesmo enxertado. Devem-se considerar ainda as dificuldades na mensuração da diferença entre o enxerto residual e o osso recém-formado, independentemente da técnica histológica utilizada. No grupo intervencionado com xenoenxerto com a grande quantidade de interface óssea / biomaterial, tornava-se quase impossível distinguir o enxerto residual e o recém-formado, o que por sua vez inviabilizava a medição correta do enxerto ósseo residual. No grupo onde foi utilizado osso autólogo, a opção foi a mesma, uma vez que o mesmo tinha sido quase completamente reabsorvido ou apresentava uma interface óssea extremamente estreita. Ou seja, a fusão e o embricamento dos tecidos conjuntivos duros é de tal magnitude que seria

uma tarefa pouco precisa delimitar este limite na histomorfometria. Estes factos são corroborados por Corbella S. et al (260) na sua revisão sistemática e por Silvestri M. no seu ensaio clínico randomizado controlado multicêntrico no qual utilizou o Osteobiol MP3® (211).

Silvestri M et al em 2013 (211) reportou no seu ensaio clínico que a utilização de enxerto porcino com colagénio (Osteobiol MP3® TecnoSS® Srl, Itália) parece ativar as unidades metabólicas ósseas por deposição e aposição de nova matriz e mineralização subsequente, formando uma interface de difícil diferenciação.

Este facto de uma interface difícil ser delimitada foi comprovado no estudo retrospectivo de Ramirez-Fernandez, M. P. et al de 2013 (215), que observou histologicamente uma amostra de 15 pacientes e demonstrou, após realizar uma análise elementar, uma relação cálcio (Ca)/ fosfato (PO_{43-}) relativamente elevada nos biomateriais residuais ($2,46 \pm 0,16$) e na interface óssea ($2,00 \pm 0,48$) em relação ao osso ($1,97 \pm 0,36$), sugerindo que existe, na interface, uma difusão gradual dos iões Ca do biomaterial para o osso recentemente formado, como parte do processo de reabsorção do biomaterial.

A principal razão para a reabsorção ainda não é conhecida, mas os autores sugerem que o colagénio influencia a atividade celular e molecular, induzindo a adesão dos osteoclastos à superfície do biomaterial (211, 215). Encontra-se descrito na literatura científica (215) que o colagénio tipo I pode estimular o fenótipo osteoblástico, provavelmente através da interação natural do colagénio, e que a presença deste desempenha um papel fundamental na iniciação da reabsorção. Como consequência da atividade da reabsorção, a presença de Ca extracelular pode estar envolvida na estimulação dos osteoblastos, uma vez que o Ca extracelular moderadamente elevado é um sinal de quimiotaxia e de proliferação para os osteoblastos que estimula a diferenciação pré-osteoblástica (215).

Esta ação do colagénio revela-se de enorme importância uma vez que no estudo clínico de Tete, S. et al de 2014 (202), onde foi utilizado um enxerto de osso porcino (Gen-Os®, TecnoSS®, Turin, Itália), a reabsorção do enxerto aos seis meses era mínima e em alguns casos inexistente. Semelhantes resultados foram apresentados por Orsini, G. et al em 2006 (263).

Outros autores (211, 215, 217) encontraram resultados em conformidade com o presente ensaio clínico randomizado, onde foi observado um grande crescimento de osso novo entre as partículas, com sinais de reabsorção ativa do enxerto ósseo, osso autólogo em redor do enxerto ósseo residual, sendo que a mistura destas estruturas é de difícil distinção, bem como, tecidos recentemente vascularizados. Por fim, não foram observados sinais de inflamação ou reações de corpo estranho. Corroborando estas conclusões, Ramirez-Fernandez, M. P. et al (215), após 9 meses, observaram também uma reabsorção substancial do material enxertado.

Os resultados do presente ensaio clínico estão de acordo com os reportados na literatura, demonstrando que o xenoenxerto porcino pré-hidratado possui uma boa osteocondutividade permitindo uma comparação fiável com os biomateriais mais estudados e mais comumente usados (xenoenxerto bovino desmineralizado) (211). Ao observarmos globalmente os valores das análises histomorfométricas de todas as amostras examinadas, notamos que a média da percentagem de tecido ósseo/tecido conjuntivo é semelhante tanto para o grupo de osso autólogo (57,31%/ 42,69%) como para o grupo do xenoenxerto (56,01%/ 42,99%). Estes valores, como descritos na introdução (subcapítulo 1.2), estão de acordo com o que é expectável encontrar num osso fisiologicamente normal, que é constituído por uma parte de matriz extracelular mineralizada com cerca de 50% e por uma parte orgânica com os restantes cerca de 50% (18).

Valores semelhantes foram observados por Barone A. em 2012(200) no estudo prospetivo realizado em 24 pacientes onde, ao realizar a histologia dos seios maxilares enxertados com 100% de Osteobiol MP3®, a percentagem média de novo osso formado foi de $43,9 \pm 18,6\%$, a percentagem média de material de enxerto residual foi de $14,2 \pm 13,6\%$ e a percentagem média de tecido conjuntivo foi de $41,8 \pm 22,7\%$. Noutro ensaio clínico de boca dividida do mesmo autor (219), publicado em 2013, que comparou o efeito de colocar uma membrana de colagénio na parede lateral vs. não colocar, e onde ambos os seios maxilares foram preenchidos com Osteobiol MP3®, este autor reportou que no grupo onde foi utilizada uma membrana na parede lateral verificou-se uma percentagem média de tecido conjuntivo de $50,6\% \pm 18,7\%$, uma percentagem total de osso de $49,4\% \pm 18,7\%$ e uma percentagem

de enxerto residual de $18,4\% \pm 20,3\%$. No lado de teste (quando não utilizada membrana na parede lateral) a média de tecidos conjuntivos foi de $59,3\% \pm 15,4\%$ e a percentagem total de osso foi de $40,7\% \pm 15,4\%$ e $12,6\% \pm 12,4\%$ de partículas de enxerto residual (219). Os dados reportados neste estudo são inferiores aos encontrados na presente investigação. Na série de casos de Pagliani, L. et al (212), os valores totais de osso formado também foram inferiores ($42,3 \pm 9,7\%$) aos reportados no presente ensaio clínico.

Por outro lado, existem estudos que reportam valores levemente superiores. Por exemplo, no ensaio clínico de boca dividida de Barone A. et al de 2005 (169), onde foi utilizado 100% de osso autólogo da crista ilíaca, a média total de volume ósseo foi de $70\% \pm 19,9\%$. Já no lado de teste (xenoenxerto Osteobiol MP3® + osso autólogo numa mistura de 1:1) a média total de volume ósseo foi de $67\% \pm 14,9\%$.

A média da percentagem de tecido ósseo/tecido conjuntivo que obtivemos para o osso xenoenxerto porcino (Osteobiol MP3®) é semelhante à maioria dos estudos descritos na literatura, como é possível observar na Tabela 21 da revisão sistemática/ meta-análise de Corbella S. et al de 2016 (260).

Ao analisarmos a Tabela 21, observamos que relativamente ao tempo que decorre (ensaio clínico com dois e cinco meses ou com mais tempo, seis meses de cicatrização), a percentagem de novo osso tende a aumentar, encontrando-se nos estudos com tempo de observação similar percentagens de volume total de osso e de tecido conjuntivo similares ao observado na presente investigação.

Tabela 21 Estudos que utilizaram xenoenxerto porcino - tabela retirada da meta-análise de Corbella S. et al de 2016 (260)

Autores	Ano	Tempo de cicatrização	Nº	Novo volume ósseo		Enxerto residual		Percentagem de volume ósseo total (novo vol. ósseo + enxerto residual)		Tecido conetivo	
				Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Menos de 6 meses de tempo de cicatrização											
Cassetta et al.	2015	2	5	21,6	3,4	22,3	3,5	43,9	2,6	56,1	3,2
Orsini et al.	2006	5	10	36	2,8	31	1,6	67	210	38	1,6
Total			15	31,2	3	28,1	2,2	59,3	2,28	44	2,1
Seis meses de tempo de cicatrização											
Barone et al.	2012	6	24	43,9	18,6	14,2	13,6	57,5	5,67	41,8	22,7
Scarano et al.	2011	6	77	31,4	2,6	37,6	2,2	69	2,19	34,3	3,1
Iezzi et al.	2012	6	12	31,8	2,9	33,1	1,9	64,9	2,19	38,7	2,7
Total			113	34,1	6	32,2	4,6	66,3	3,26	36,4	7,2
Total geral			128	33,8	5,7	31,7	4,3	65,5	3,16	37,3	6,6

Tabela 22 Estudos que utilizaram osso autólogo - tabela retirada da meta-análise de Corbella S. et al de 2016 (260)

Autores	Ano	Tempo de cicatrização	Biomaterial	Nº	Novo volume ósseo		Enxerto residual		% volume ósseo total (novo vol. ósseo + enxerto residual)		Tecido conetivo		
					Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)	
Menos de 6 meses de tempo de cicatrização													
John & Wenz	2004	3-8	Osso autólogo (mento)	4	53,5	2,5	1,8	2,2	55,3	2,17	44,8	3,2	
Consolo et al,	2007	4	Osso autólogo	4	26,0	5,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Consolo et al,	2007	5	Osso autólogo	4	29,2	4,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Consolo et al,	2007	4	Osso autólogo + PRP	4	43,3	9,1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Consolo et al,	2007	5	Osso autólogo + PRP	4	39,3	5,7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Crespi et al (1)	2007	5	Osso autólogo (crista ilíaca)	6	34,0	21,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Crespi et al, (1)	2007	5	Osso autólogo (calote craniana)	10	67,9	16,1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Schmitt et al,	2013	5	Osso autólogo	12	42,7	2,1	NA	NA	42,7	2,1	57,2	2,1	
Cassetta et al,	2015	2	Osso autólogo	6	23,2	3,0	16,4	3,8	39,6	2,61	60,4	2,3	
Total				54	42,6	8,1	10,6	3,2	53,2	3,361	55,8	2,4	

Seis meses de tempo de cicatrização													
Xavier et al,	2015	6	Osso autólogo	15	8,3	3,4	36,1	12,8	44,4	4,02	55,6	14,5	
Szabo et al,	2005	6	Osso autólogo	40	38,3	7,4	NA	NA	38,3	7,4	NA	NA	
Khairy et al,,	2013	6	Osso autólogo	5	39,5	7,4	NA	NA	39,5	7,4	NA	NA	
Scarano et al,	2006	6	Osso autólogo	16	40,01	3,2	18,0	2,3	58,01	2,35	40,0	2,1	
Zerbo et al,	2004	6	Osso autólogo (mento)	5	41,0	10,0	36,0	10,0	77	4,47	NA	NA	
Total				81	33,3	6,0	28,2	7,7	61,5	3,70	47,5	8,1	
Mais de seis meses de tempo de cicatrização													
Tosta et al,	2013	9	Osso autólogo	15	38,6	7,5	NA	NA	38,6	7,5	60,6	7,2	
Hallman et al,	2002	6-9	Osso autólogo	11	37,7	31,3	NA	NA	37,7	31,3	NA	NA	
Suba et al,	2006	6,5	Osso autólogo	17	34,7	11,9	8,2	1,7	42,9	3,69	NA	NA	
Simunek et al,	2008	9	Osso autólogo	8	49,2	3,1	0,3	0,5	42,5	1,90	50,5	3,5	
Total				51	38,8	13,4	5,7	1,3	44,5	3,83	57,1	5,9	
Total geral				186	37,5	8,6	13,3	3,7	51	3,51	54,4	5,0	

Ao observarmos a Tabela 22, a qual foi extraída, traduzida e adaptada a partir da revisão sistemática/meta-análise de Corbella S. et al de 2016 (260) e onde se utilizou 100% de osso autólogo, com seis meses de seguimento, nota-se que em dois dos cinco estudos, a média da percentagem de tecido ósseo/tecido conjuntivo obtida está em linha com os nossos resultados. Nos outros três estudos é ligeiramente inferior, sendo que num deles (Xavier et al,) o pouco volume ósseo formado ($8,3 \pm 3,4$) suscita uma cuidadosa interpretação dos resultados visto ser o estudo onde menos osso se formou independentemente do tempo de observação. Na mesma tabela é possível também observar que quanto maior é a medida do tempo de observação, menor é a quantidade de enxerto ósseo residual verificada.

Com o objetivo de comparar os resultados da presente pesquisa com outros materiais ou combinação de materiais utilizados no preenchimento do seio maxilar pela técnica de osteotomia lateral, adaptou-se a tabela presente na revisão sistemática de Danesh-Sani S. A. et al de 2017 (264) (Tabela 23). Na análise desta Tabela 23 é importante ter em consideração os grandes desvios padrões reportados pelo autor, o que demonstra uma grande variabilidade dos resultados presentes na literatura.

De forma geral observa-se, ao longo do tempo, um aumento do volume ósseo para todos os grupos de materiais, à exceção dos estudos onde foi utilizada a mistura de osso autólogo mais plasma rico em plasma (PRP).

Nos estudos com um tempo de cicatrização semelhante ao ensaio clínico randomizado aqui representado (4,5 – 9 meses), foi observada uma percentagem média de tecido ósseo/tecido conjuntivo similar, com a exceção dos estudos onde foi utilizado aloenxerto, aloenxerto misturado com xenoenxerto e autoenxerto com PRP, os quais apresentaram maior quantidade de tecido conjuntivo e/ou menor quantidade de tecido ósseo. Estas análises podem ser detalhadamente observadas na Tabela 23. Similares conclusões foram descritas na revisão sistemática de Cordella et al de 2016 (260) que observou que a quantidade média de novo osso formado e de enxerto ósseo residual não foi significativamente diferente para xenoenxerto bovino e xenoenxerto porcino, quando comparados com os biomateriais aloplásticos.

Outra das conclusões que é possível inferir, como já anteriormente descrito (28), é que os materiais substitutos de osso não são tão efetivos quanto o osso autólogo, quando usados isoladamente ou em combinação com o próprio osso autólogo.

A revisão sistemática relatada está em concordância com o que outros autores já haviam descrito para a utilização do PRP ou plasma rico em fatores de crescimento (PRF), os quais têm sido usados como fontes de potenciais fatores de crescimento que teoricamente podem acelerar a cicatrização óssea. No entanto, ao analisarmos a literatura, não é possível obter evidências científicas para comprovar que o uso de PRP ou PRF na cirurgia de elevação sinusal tem melhorias positivas na regeneração do enxerto ósseo, especialmente em termos de resultados clínicos e de eficácia. Por fim, misturas como o P-PRP plus com b-TCP ou PRF plus com b-TCP não são superiores ao b-TCP isolado (221, 257, 265).

Tabela 23 Comparação dos resultados consoante o material usado e o tempo de observação - tabela retirada da revisão sistemática de Danesh-Sani S. A. et al de 2017 (264)

Tempo de cicatrização	Número de sinus	Novo volume ósseo		Enxerto residual		Percentagem de volume ósseo total (novo vol. ósseo + enxerto residual)		Tecido conetivo	
		Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)
Estudos que utilizaram osso autólogo									
≤ 4,5	27	19,31	26,5	18,39	3,18	37,7	5,45	68,74	24,27
4,5 - 9	226	43,15	59,23	17,73	33,41	60,88	9,62	47,57	40,44
≥ 9	109	44,28	59,3	0,3	0,5	44,58	7,73	55,45	22,92
Estudos que utilizaram aloenxerto									
≤ 4,5	51	30,99	46,06	34,47	36,34	65,46	9,08	24,12	41,9
4,5 - 9	218	25,02	55,36	25,32	34,36	50,34	9,47	50	63,75
≥ 9	115	32,69	23,48	14,88	27,02	47,57	7,12	50,6	11,67
Estudos que utilizaram material aloplástico									
≤ 4,5	25	17,59	28,55	27,73	60,85	45,32	9,46	46,89	8,13
4,5 - 9	421	29,27	20,01	25,85	26,42	58,12	6,81	43,41	31,26
≥ 9	117	32,45	45,75	28,72	20,41	61,17	8,13	42,7	9,94
Estudos que utilizaram xeno enxerto									
≤ 4,5	184	19,38	29,43	35,2	40,15	54,58	8,34	41,11	31,81
4,5 - 9	604	26,82	26,54	29,33	46,74	56,15	8,56	44,86	21,26
≥ 9	163	29,14	18,64	25,39	49,47	54,53	8,25	44,86	21,26
Estudos que utilizaram xeno enxerto + osso autólogo									
≤ 4,5	38	19,17	22,31	24,71	17,13	43,88	6,28	50,99	17,87
4,5 - 9	338	32,7	48,35	22,76	43,83	55,46	9,60	47,39	35,59
≥ 9	47	34,61	29,68	23,3	30,02	57,91	7,73	46,5	17,83

Estudos que utilizaram material aloplástico + osso autólogo									
≤ 4,5	28	26,98	16,37	20,76	10,69	47,74	5,20	52,76	
4,5 - 9	98	28,33	22,35	23,5	29,33	51,83	7,19	48,32	15,93
≥ 9	61	34,28	24,91	17,56	36,08	51,84	7,81	49,19	20,59
Estudos que utilizaram aloenxerto + xeno enxerto									
4,5 - 9	27	14,52	24,11	25,33	33,93	39,85	7,62	57,70	44,99
≥ 9	10	15,54	12,01	16,30	11,32	31,86	4,83	64,44	22,83
Estudos que utilizaram osso autólogo + PRP									
≤ 4,5	28	22,74	36,77	19	-	19	-	76	-
4,5 - 9	16	21,03	25,76	-	-	-	-	-	-

Ao compararmos os resultados deste ensaio clínico com outros estudos similares presentes na literatura onde foram utilizados outros tipos de biomateriais, observamos que o xenoenxerto porcino (Osteobiol MP3®) obteve semelhantes resultados em comparação com os seguintes biomateriais:

- 1:1 Osso autólogo com aloenxerto
 - Numa proporção 1:1 promove 41,03 (12,87)% de tecido mineralizado, 49,00 (14,32)% de tecido não mineralizado e 9,83 (7,77)% de enxerto residual (266).
- 1:1 Osso autólogo com xenoenxerto
 - Numa proporção 1:1 promove tecido mineralizado (34,50 [13,18]% e não mineralizado 43,79 [19,90]%, partículas de enxerto residual (21,71 [17,88]%) (266).

Com resultados superiores encontra-se:

- β -TCP
 - novas formações ósseas foram $33,40 \pm 10,43\%$; área residual de partículas do enxerto foram $28,98 \pm 7,94\%$; percentagens de área de tecido mole foram $36,21 \pm 10,59\%$, (257).
- P-PRP + β -TCP
 - novas formações ósseas foram $34,83 \pm 10,12\%$; área residual de partículas do enxerto foram $32,66 \pm 7,46\%$; percentagens de área de tecido mole foram $36,19 \pm 13,94\%$ (257).
- PRF + β -TCP
 - novas formações ósseas foram $32,03 \pm 6,34\%$; área residual de partículas do enxerto foram $32,66 \pm 7,46\%$; percentagens de área de tecido mole foram $35,31 \pm 10,81\%$, (257).

Com resultados inferiores encontram-se os seguintes biomateriais:

- ácido láctico-co-glicólico e hidroxiapatite:
 - 44,45% para o total de volume ósseo (267).
- fosfato de cálcio bifásico

- O osso recentemente formado foi de 24,0%; os valores de partículas de enxerto residual foram de 25,4%; os valores do tecido conjuntivo foram de 50,6%. O valor osteocondutivo foi de 26,7% para o alloplasto (259).
- Osso bovino desmineralizado (Bio-Oss®, Geistlich Pharma®)
 - 44,10% (total de volume ósseo) (267).
- Aloenxerto (Puros®, Zimmer Dental®)
 - Um valor médio de 39,54%±0,05% de tecido mineralizado, 51,89%±0,04% de tecido não mineralizado e 8,65%±0,06% de partículas remanescentes (268).
- Aloenxerto liofilizado
 - Apresentou um valor médio de 31,96%±0,08% de tecido mineralizado, 47,73%±0,04% de tecido não mineralizado e 18,91%±0,09% de partículas remanescentes (268).
 - O osso recentemente formado 27,5% FDA; os valores de partículas de enxerto residual foram de 12,5%; os valores do tecido conjuntivo foram de 60,0%. O valor osteocondutivo foi de 52,6% (259).

Em comparação, relativamente à mistura de xenoenxerto com osso autólogo com a mistura de osso autólogo com aloenxerto, este último mostra um *turnover* mais rápido e uma diminuição mais rápida da ação biológica após 6 meses (266).

Ao comparar os resultados obtidos neste ensaio clínico randomizado com os de estudos onde foram utilizados promotores de crescimento, observa-se que os mesmos são semelhantes aos aqui obtidos. Na Tabela 24, extraída da revisão sistemática de Correia F. et al de 2017 (269), encontram-se os resultados dos estudos onde foram utilizados promotores de crescimento, o que permite concluir que a utilização destes promotores não traz vantagens adicionais significativas frente ao xenoenxerto porcino utilizado neste estudo.

Tabela 24 Influência a nível histomorfométrico da utilização de medicina regenerativa na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática de Correia F. et al de 2018 (269)

Autores	Ano	Tempo de cicatrizaçã	Biomaterial	Material de cobertura da janela lateral	Nº	Novo volume ósseo		Enxerto residual		% volume ósseo total (novo vol. ósseo + enxerto residual)		Tecido conetivo	
						Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)
Butz et al,	2011	Gp(A): 2; Gp(B):4; Gp(C):6; Gp(D): 9	PepGen P-15 Putty	Titânio	Gp(A): 5 p; 5 s; 5 b; Gp(B): 6 p; 6 s; 6 b; Gp(C): 6 p; 6 s; 6 b; Gp(D): 6 p; 6 s; 6 b;	Gp(A): 21,3 Gp(B):21,9 Gp(C): 28,5; Gp(D):29,8	Gp(A): 2,3; Gp(B): 8,9; Gp(C): 6,9; Gp(D):11,8	Gp(A): 24,4; Gp(B): 20,2; Gp(C):26, ; Gp(D): 30,3	Gp(A): 5,5; Gp(B): 8,2; Gp(C): 8,2; Gp(D):16,7;	Gp(A): 54,3; Gp (B): 57,9; Gp(C): 45,2; Gp(D): 39,9	Gp(A): 6; Gp (B): 12,1; Gp(C): 10,7; Gp(D): 20,4	Gp(A): 45,7; Gp(B): 42,1; Gp(C):54,8; Gp(D): 60,1	Gp(A): 6,0; Gp(B): 12,1; Gp(C): 10,7; Gp(D): 20,4;

Corinaldesi et al,	2013	4	Gp(A): rhBMP-7 e BBM; Gp(B): BBM;	Colagénio	Gp(A): 18 p; 9 s; Gp(B): 18 p; 9 s;	Gp(A): 6,55; Gp(B): 19,88	Gp(A): 4,75; Gp(B): 6,79;	Gp(A): 27,66; Gp(B): 43,0;	Gp(A): 4,74; Gp(B): 4,89;	Gp(A): 34,21; Gp(B): 62,88	Gp(A): 6,7; Gp(B): 8,4	Gp(A): 34,21; Gp(B): 62,88	Gp(A): 6,7; Gp(B): 8,4
Fuerst et al,	2009	6	ABC (crista ilíaca e mento) e BBM	NA	12p; 22s	17,9	4,6	19,4	10,1	37,3	11,1	37,3	11,1
Gonshoret al,	2011	3 ou 4	Gp(A): ACBM; Gp(B): CA	Não utilizada	Gp(A): 7 p; 7s; 14 b; Gp(B): 14 p; 14s; 14b	Gp(A):32, 5; Gp (B): 18,3	Gp(A): 6,8; Gp (B): 10,6	Gp(A): 4,9; Gp(B): 13,4;	Gp(A): 2,4; Gp(B): 13,4;	Gp(A): 37,4; Gp(B): 44,1	Gp(A): 7,2; Gp(B): 17,1	Gp(A): 62,6; Gp(B): 55,9;	Gp(A): 7,2; Gp(B): 17,1;
Kaigler et al,	2015	4	Gp(A): terapia de células estaminais + β -TCP; Gp(B): β -TCP;	colagénio	4	NA	NA	NA	NA	Gp(A): 49; Gp (B):43	Gp(A): 0,72; Gp (B): 0,81	Gp(A): 61,0; Gp(B):57,0	Gp(A): 0,72; Gp(B):0,8
Pasquali et al,	2014	6	Gp(A): xenoenxerto + BM (crista	colagénio	Gp(A): 8 p; 8 s; 8 b;	Gp(A):55, 15; Gp(B):27, 30	Gp(A): 20,95; Gp(B):5,5 5	Gp(A): 6,32; Gp(B): 22,79	Gp(A): 12,03; Gp(B):9, 60	Gp(A): 61,47; Gp(B): 50,09	Gp(A): 24,2; Gp(B): 11,0	Gp(A): 38,53; Gp(B): 49,90;	Gp(A):24 ,; Gp(B):11 ,0

			ilíaca) com metodoBM AC; Gp(B): xenoenxert o		Gp(B) : 8 p; 8 s; 8 b								
Payer et al,	201 4	3 e 6	Gp(A): BM (tíbia) e BBM (Bio- Oss®); Gp(B): BBM (Bio-Oss®);	colagénio	Gp(A) : 6 p; 6 s; 12 b; Gp(B) : 6 p; 6 s; 11 b	3 meses: Gp(A): 10,3; Gp (B): 9,45; 6 meses: Gp(A): 14,17; Gp(B): 10,41	3 meses: Gp(A):11, 83; Gp (B): 4,15; 6 meses: Gp(A): 3,59; Gp(B):5,2 5	3 meses: Gp(A): 16,4; Gp(B): 15,0; 6 meses: Gp(A): 20,26; Gp(B): 17,89	3 meses: Gp(A): 18,59; Gp(B): 15,06; 6 meses: Gp(A): 11,32; Gp(B): 9,63	3 meses: Gp(A): 26,76; Gp(B): 24,51; 6 meses: Gp(A): 34,43; Gp(B):28, 30	3meses: Gp(A):22 ,0; Gp(B): 13,2; 6 meses: Gp(A): 11,9; Gp(B):11 ,0	3 meses: Gp(A): 73,24; Gp(B): 75,49; 6 meses: Gp(A):65, 57; Gp(B): 71,7	3 meses: Gp(A): 22,0; Gp(B):13 ,2; 6 meses: Gp(A): 11,9; Gp(B): 11,0
Rickert et el,	201 1	3	Gp(A): BBM (Bio-Oss®) + células estaminais monocelula res (crista ilíaca); Gp(B): BBM + osso autólogo	colagénio	Gp(A) : 12 p; 12 s; 12 b; Gp(B) : 12 p; 12 s; 11 b;	Gp(A): 18,9; Gp(B): 13,1	Gp(A): 7,4; Gp(B):6,2;	Gp(A): 29,0; Gp(B): 26,4	Gp(A): 9,7; Gp(B): 7,3;	Gp(A): 47,9; Gp(B): 39,5;	Gp(A): 12,20; Gp(B): 9,58	Gp(A): 52,4; Gp(B): 5,41	Gp(A):5, 9; Gp(B): 7,6;

Sauerbier et al,	2010	3	Gp(A): FICOLL + BBM; Gp(B): BMAC + BBM;	colegénio	Gp(A): 11 p; 6 s; 11 b; Gp(B): 12 p; 12s; 26 b;	Gp(A): 15,5%; Gp (B): 19,9%;		Gp(A): 19,7%; Gp(B): 31,9%;		Gp(A): 35,2%; Gp (B): 51,8%;		Gp(A): 64,8%; Gp(B): 48,2%;	
Shayesteh et al,	2008	3	MSCs adulto carregado num esqueleto bifásico	colagénio	6 p; 8 s; 30 b;	NA	NA	NA	NA	41,34		58,66	
Springer et al,	2006	Gp(1): 12-30; Gp(2A): 84; Gp(2B): 84;	Gp (1): células derivadas de periósteo (ângulo mandibular) + matriz de colagénio; Gp (2A): osteoblasto autólogo (tuberosida	Não utilizada	Gp(1): 12 s; 30 b; Gp(2 A): 3 s; 3 b; Gp(2 B): 5 s; 5 b;	Gp(1): 38%; Gp(2A): 32 %; Gp(2B): 25 %;		Gp(1): não foi utilizado enxerto; Gp(2A): 11%; Gp(2B): 13%;		Gp(1): 38%; Gp(2A): 43%; Gp(2B): 38%;		Gp(1): 62%; Gp(2A): 57%; Gp, (2B): 62%;	

			de maxilar) + xenoenxerto (bio- Oss®); Gp (2B): BBM										
Wildburger et al,	2014	3 e 6	Gp (A): MSCs de BM concentrada (crista superior ilíaca superior) aspirado BBM misto; Gp (B): BBM;	colagénio	7p; 14s	3 meses: Gp(A): 7,14; Gp(B): 11,89; 6 meses: Gp(A): 13,53; Gp(B): 13,95	3 meses: Gp(A): 4,14; Gp(B): 6,24; 6 meses: Gp(A): 5,47; Gp(B): 8,57;	3 meses: Gp(A):42, 67; Gp(B): 34,99; 6 meses: Gp(A):36, 27; Gp (B): 39,51	3 meses: Gp(A): 3,57; Gp(B): 11,89; 6 meses: Gp(A): 7,87; Gp (B): 9,3;	3 meses: Gp(A): 49,81; Gp (B): 46,88; 6 meses: Gp(A):49, 8; Gp(B): 53,46	3 meses: Gp(A): 5,5; Gp (B):13,4; 6 meses: Gp(A): 9,6; Gp(B):12, 6	3 meses: Gp(A): 50,19; Gp(B): 53,12; 6 meses: Gp(A):50, 2; Gp(B): 46,54	3 meses: Gp(A): 5,5; Gp(B): 13,4; 6 meses: Gp(A): 9,6; Gp(B):12, 6

Legenda:

p- pacientes

s- sinus

b- biopsia

BBM- osso bovino mineralizado

MSC- células estaminais mesenquimais

CGF- concentrado de fatores de crescimento

BMAC – medula óssea aspirada concentrada

β –TCP- beta- tricálcio fosfato

ABC- células ósseas autólogo em cultura expandida

ACBM- matriz óssea celular de aloenxerto

CA – aloenxerto convencional

BM- medula óssea

Embora no estudo global não tenham sido encontradas diferenças significativas no desempenho da eficácia do material, observou-se um efeito significativo do paciente ($p=0,029$) em função das suas características, independentemente do material e o efeito de interação paciente vs. material é estatisticamente significativo ($p<0,001$), indicando que o desempenho do material depende do paciente.

Esta observação estatística permite concluir que a amostra dos pacientes é heterogênea o que, por inferência, aumenta a variabilidade externa do estudo, uma vez que no global os dois materiais apresentam comportamentos semelhantes apresentando, contudo, pequenas diferenças ao nível do paciente.

No estudo e a nível dos pacientes, as diferenças encontradas foram de variabilidade nos pacientes 1, 4 e 11 com uma percentagem de osso autólogo média significativamente superior e, no caso do paciente 5, com a mesma percentagem reportada a ser maior para o xenoenxerto (Osteobiol MP3®). Esta diferença poderá advir do local da recolha e do tamanho da amostra histológica colhida, a qual continha uma maior quantidade de osso residual presente, uma vez que a crista óssea é o local de maior fonte de células mesenquimais estaminais envolvidas na angiogénese (270, 271).

Realizou-se uma análise estatística exploratória de forma a relacionar com outros fatores envolvidos, como a idade ou género (“mulheres de idade avançada exibem uma capacidade de regeneração óssea mais pobre após o aumento do seio do que os pacientes jovens”) (271) ou com uma perfuração da membrana de *Schneider* não sendo possível retirar nenhuma conclusão. No estudo de Froum S. et al de 2013 (272), onde foi abordada a questão da influência de uma perfuração da membrana de *Schneider*, observou-se uma diferença na percentagem média de osso vital estatisticamente significativa quando a membrana do seio maxilar foi perfurada e reparada ($26,3\% \pm 6,3\%$) ou quando a mesma não foi perfurada ($19,1\% \pm 6,3\%$), não sendo estas diferenças traduzidas de forma estatisticamente significativa na sobrevivência dos implantes (95,5% quando perfurada a membrana vs. 100% quando não perfurada).

No ensaio clínico de Wolf, M. de 2014 (201), onde pretendia analisar o efeito da idade na formação óssea, observaram-se resultados semelhantes sem diferenças estatisticamente significativas para ambos os grupos (grupo 1- 41 e os 52 anos; grupo 2- 66 e os 71 anos). A análise histomorfométrica apresentou os seguintes resultados:

a percentagem média de osso recém-formado no grupo 1 foi de $22,27\% \pm 4,31\%$ e de $20,57\% \pm 6,95\%$ no grupo 2; a percentagem de enxerto ósseo residual média no grupo 1 foi de $39,13\% \pm 8,86\%$ e no grupo 2 de $39,28\% \pm 11,58\%$; a percentagem média de tecido conjuntivo no grupo 1 foi de $38,59\% \pm 9,97\%$ e no grupo 2 de $40,15\% \pm 10,93\%$ (201). Observando os resultados de forma agrupada, a análise das quantidades médias de osso recém-formado foram de $21,42\% \pm 5,70\%$, de $39,27 \pm 10,21\%$ de tecido conjuntivo e de $39,21 \pm 10,03\%$ de enxerto ósseo residual (201).

5.5 Análise radiológica

O estudo radiológico através das tomografias computadorizadas (TC) e das tomografias computadorizadas de feixe cónico (CBCT) reveste-se de enorme importância, não só no estudo e planeamento dos casos clínicos, mas também porque permite medir as mudanças a nível ósseo ao longo do tempo e, com isso, garantir a previsibilidade da elevação do seio maxilar (262). As CBCT e o software de imagem médica são ferramentas fidedignas para analisar o comportamento dos biomateriais após os procedimentos de elevação do seio maxilar (222). Conclusões semelhantes foram referidas por Mazzocco, F. et al em 2015 (273).

Analisando os resultados obtidos do ponto de vista radiológico, e confirmados histológica e histomorficamente, concluiu-se que ambos os enxertos ósseos utilizados foram submetidos a fenómenos de reabsorção osteoclástica e de consolidação do enxerto, congruente com o descrito por Bassi et al. em 2015 (156).

Nos controlos radiográficos realizados com radiografias 2D (ortopantomografia e radiografias periapicais), verificou-se que o material do enxerto se tornou progressivamente mais evidente e consolidado ao longo do tempo, facto que advém da remineralização óssea (156).

Clinicamente, o volume de osso regenerado garantiu a estabilidade dimensional do enxerto e a colocação dos implantes dentários com um comprimento de 9 ou 11 mm na posição 3D definida no planeamento pré-cirúrgico, uma vez que a altura óssea média aos 6 meses foi de 11,02 mm para o grupo do osso autólogo e de 11,76 mm para o grupo do xenoenxerto.

De uma forma global, foi observada uma média de ganho geral de 8,26 mm, com uma mediana de 8,54 mm. O valor máximo conseguido de aumento foi de 12,5 mm e o mínimo de 3,7 mm.

Com a análise dos ganhos estatisticamente significativos (t-test, $p < 0,05$) aos seis meses em cada um dos dois grupos enxertados, para os quais a média de altura inicial era similar, com 3,20 mm para o grupo do osso autólogo e 3,06 mm para o grupo do xenoenxerto, constatou-se uma média de $7,817 \pm 2,350$ mm e uma mediana de 8,0 mm para o grupo do osso autólogo e uma média de $8,704 \pm 2,155$ mm com uma mediana de 8,7 mm no grupo do xenoenxerto.

Sendo verdade que ocorreu um ganho de altura óssea, independente do material utilizado e estatisticamente comprovada pela correlação positiva, é também verdade que se observou um maior aumento com a utilização do xenoenxerto; em 9 dos 12 pacientes, equivalente a 75% da amostra.

Do ponto de vista estatístico, ao correlacionar os valores iniciais e finais, não se verificou uma correlação significativa entre os tempos de observação ($p > 0,05$) para ambos os materiais, nem diferenças relevantes no desempenho dos dois materiais ao longo do tempo.

Outra das conclusões estatísticas foi que o desempenho dos dois materiais ao longo do tempo é equivalente, com um nível de significância de 5%, não existindo um efeito significativo do material ($p = 0,240$) ou para a interação significativa entre tempo e o material ($p = 0,261$).

Esta conclusão indica que o valor do ganho ósseo não depende significativamente do valor inicial, o que sugere a existência de outros determinantes para o ganho ósseo no final da intervenção como, por exemplo, a quantidade de enxerto colocado, a forma anatómica do seio maxilar ou a capacidade do cirurgião de conseguir realizar uma elevação apropriada da membrana de *Schneider*.

Do ponto de vista clínico, é expectável conseguir um maior aumento com a utilização de biomateriais do que com a utilização de osso autólogo, uma vez que se elimina a limitação relativa à quantidade de enxerto disponível e que se consegue colher.

É importante também referir que o objetivo do procedimento cirúrgico subjacente a esta tese é conseguir altura óssea para a colocação de implantes de comprimento padrão (> 8 mm).

Resultados congruentes com os obtidos neste estudo são reportados no estudo de rede Bayesian de Merli M. et al de 2016 (274) que relatou um ganho médio do osso vertical de $7,44 \pm 1,95$ mm, valores semelhantes aos obtidos no grupo do osso autólogo e inferiores aos obtidos no grupo do xenoenxerto.

Aos compararmos com a série de casos de Pagliani, L. et al de 2012 (212) que utilizou xenoenxerto porcino Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) e observou um ganho ósseo médio de $9,6 \pm 3,8$, verificamos que estes resultados são superiores aos obtidos neste ensaio clínico.

Comparando os resultados radiológicos com estudos que utilizaram diferentes materiais e origens de enxerto, encontram-se resultados distintos na literatura. Por exemplo, o ensaio clínico de Carlo Mangano et al de 2015 (275) observou um ganho de $6,85 \pm 0,60$ mm ao fim de 6 meses utilizando uma mistura de 30% de HA com 70% de betaß-TCP, em linha com os nossos resultados.

Por outro lado, Alexander T. Sverzut et al (276) no seu ensaio clínico utilizou cimento de fosfato de cálcio e obteve um ganho de altura óssea de 10,1 mm. No ensaio clínico de 2015 de Panagiotou D et al (277), onde foram utilizados dois tipos de xenoenxerto bovino, observou-se um aumento ao fim de 8 meses de $10,22 \pm 2,46$ para um dos grupos e de $11,70 \pm 1,52$ para o outro grupo. Ou seja, obtiveram um aumento superior. Aumentos de altura óssea que excedem o comprimento do implante a ser colocado resultam em aumentos que não serão utilizados e que tendem ao longo do tempo a reabsorver-se novamente, como observado no ensaio clínico de 2016 conduzido por Mordenfeld, A. et al (278), no qual a altura óssea após o procedimento foi de $14,8 \pm 2,3$ (12,1–18,0) com a utilização de Bio-Oss® e com Bone Ceramic® de $14,7 \pm 2,2$ (11,1–18,3). Aos cinco anos de seguimento, observou-se uma perda de altura óssea de $-1,0$ (0,7) no grupo do Bio-Oss® e de $-1,4$ (1,2) no grupo do Bone Ceramic®.

Ao comparar a altura óssea ganha em estudos onde o enxerto ósseo foi misturado com algum tipo de promotor de crescimento celular, observam-se resultados muito similares aos obtidos no presente ensaio clínico sem a utilização de promotores de crescimento celular. A nível clínico, as diferenças apresentadas não são significativas. Na Tabela 25, retirada da revisão sistemática de Correia F. et al (269), é possível observar nos diferentes estudos os valores de altura óssea conseguida com a utilização de promotores de crescimento.

Tabela 25 Influência a nível radiológico da utilização de medicina regenerativa na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática de Correia F. et al de 2017(269)

Autores	Ano	Tempo de cicatrização	Biomaterial	Design	Técnica de elevação do sinus	Método radiográfico	Nº	Altura inicial do osso alveolar (mm)		Reavaliação da altura do osso alveolar		Segunda reavaliação da altura do osso alveolar	
								Média	DP (±)	Média	DP (±)	Média	DP (±)
Corinaldesi et al,	2013	4	Gp(A): rhBMP-7 e BBM; Gp(B): BBM;	Ensaio clínico randomizado	Janela lateral em 2 fases	CT	9p;18s	Gp,(A): 3,61; Gp,(B): 3,13	Gp,(A): 1,9 – 4,7; Gp,(B): 1,2 – 4,6	Gp,(A): 12,41; Gp,(B): 13,37	Gp,(A): 8,9 – 14,7; Gp,(B): 9,3 – 16,6	NA	NA
Kaigler et al,	2015	4	Gp(A): terapia de células estaminais + β - TCP); Gp(B): β -TCP;	Ensaio clínico randomizado – boca dividida	Janela lateral em 2 fases	CT	23 p; Gp,(A) : 11 s; 19 i; Gp,(B):12 s; 20 i	Gp,(A): 3,5; Gp,(B): 5,0	Gp,(A): 2,1 – 6,1; Gp,(B) 2,5 – 6,2	Gp,(A): 12,2; Gp,(B): 12,8	Gp,(A): 3,3 ; Gp,(B): 2,8	NA	NA
Shayesteh et al,	2008	3 e 12	MSCs adulto	Ensaio clínico	Janela lateral	Panorâmica	6 p; 8 s; 30 i;	2,3	0,8	12,1	10,8 – 13,3	10,8	9,9 – 11,8

Resultados semelhantes foram também descritos na revisão sistemática e meta-análise de Kelly, M. P. publicada em 2016 (279), que pretendeu avaliar a proteína morfogenética-2 recombinante de osso humano (rhBMP-2). Esta revisão concluiu que a sua utilização não apresenta nenhuma vantagem clínica em termos radiológicos. Na Tabela 26 observam-se ensaios clínicos randomizados controlados utilizados na revisão sistemática e meta-análise de Kelly, M. P. 2016 (279).

Tabela 26 Influência da utilização de rhBMP-2 como na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral - retirada da revisão sistemática e meta-análise de Kelly M.Pet al de 2016 (279)

Autores	Ano	Tempo de cicatrização	Biomaterial	Design	Resultados avaliados	Método radiográfico	Nº	Resultados	
								Média	Desvio padrão (±)
Boyne et al.	2005	4	Gp(A): rhBMP-2 0,75mg/mL e ACS; Gp(B): enxerto ósseo; Gp(A1): rhBMP-2 1,5 mg/mL + ACS; Gp(B1): enxerto ósseo	Ensaio clínico randomizado	Altura da crista alveolar	CT	Gp(A): 13p; Gp(B): 18p Gp(A1): 13p; Gp(B1): 17p	Gp(A): 11,29; Gp(B): 9,47; Gp(A1): 11,29; Gp(B1): 10,16	Gp(A): 4,12; Gp(B): 5,72; Gp(A1): 4,12; Gp(B1): 4,7
Triplett et al.	2009	6	Gp(A): rhBMP-2 1,5 mg/mL +ACS; Gp(B): enxerto ósseo;	Ensaio clínico randomizado	Média da variação da altura óssea	CT	Gp.(A) : 82p; Gp.(B):78p	Gp.(A): 9,46; Gp.(B): 7,83	Gp.(A): 4,11; Gp.(B): 3,52
Kim et al.	2014	6	Gp(A): ErhBMP-2 1,5 mg/mL +BCP; Gp(B): osso bovino desproteínizado	Ensaio clínico randomizado	Altura aumentada	CT	Gp(A): 23p; Gp(B): 23p	Gp.(A): 12,39; Gp.(B): 13,41	Gp.(A): 3,18; Gp.(B): 2,26

No mesmo sentido, a utilização de PRP não influenciou positivamente os resultados, como reportado no ensaio clínico randomizado de Kiliç S e de Güngörmüş M de 2016 (280), onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$) para uma altura inicial de $2,70\pm2,57$ e de $13,9\pm3,32$ aos 6 meses no grupo β -TCP + PRP e de $4,88\pm2,37$ para um altura inicial e de $11,59\pm3,02$ aos 6 meses no grupo β -TCP.

6 Conclusões

Ao observar os resultados deste ensaio clínico randomizado de boca dividida, de acordo com a pergunta PICOT colocada

“Nos humanos, existirão diferenças histomorfométricas e radiológicas entre a utilização de dois enxertos ósseos diferentes (osso autólogo e xenoenxerto de origem porcina) na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral após seis meses de avaliação?”,

é possível concluir que o xenoenxerto de osso porcino Osteobiol MP3® (Tecnoss Srl, Itália) é uma alternativa válida do ponto de vista clínico, histológico, histomorfométrico e radiológico à utilização de enxerto de osso autólogo nos procedimentos de osteotomia lateral do seio maxilar.

Estas conclusões advêm do facto de se ter observado, seis meses após colocação dos enxertos nos seios maxilares e por análise histológica, uma área de tecido conjuntivo com vasos sanguíneos e células ósseas necessárias à regeneração e formação de um tecido vital independentemente da origem das matérias de enxertos. Foi também possível comprovar que o enxerto se encontra reabsorvido ou em processo de reabsorção pela presença de osteoclastos, bem como, com uma deposição de novo osso vital, comprovada pela presença de osteoblastos e osteócitos em lacunas ósseas.

Foi possível assim observar e comprovar que o xenoenxerto Osteobiol MP3® (Tecnoss® Srl, Itália) apresenta uma excelente osteocondutividade e biocompatibilidade em virtude da ausência de reações de corpo estranho ou infeções e bioabsorbilidade. Esta característica de reabsorção/deposição de novo osso reforça as vantagens da utilização deste material frente aos xenoenxertos bovinos, nos quais a reabsorção é lenta e, em muitos casos, incompleta, mesmo após muitos anos.

Ao analisar os resultados histomorfométricos do ponto de vista estatístico, o desempenho dos dois materiais ao longo do tempo é equivalente a um nível de significância de 5%. A percentagem de tecido ósseo e de tecido conjuntivo para o grupo do controlo foi de 57,31% e de 42,69% e para o grupo teste foi de 56,01% e de 42,99%, respetivamente. Este resultado está de acordo com o que é expectável encontrar num osso fisiologicamente saudável. Observou-se ainda um efeito estatisticamente significativo do paciente e da interação paciente*material, indicando assim que o desempenho do material depende do paciente.

O estudo das TC utilizado para medir as mudanças do nível ósseo ao longo do tempo observou ganhos estatisticamente significativos em ambos os grupos aos seis meses, obtendo-se um ganho de $7,817 \pm 2,350$ mm no grupo autoenxerto e de $8,704 \pm 2,155$ mm no grupo xenoenxerto, não havendo diferenças significativas entre os dois materiais. Clinicamente, o volume de osso regenerado garantiu a estabilidade dimensional do enxerto e a colocação de implantes dentários com um comprimento padrão na posição tridimensional definida no planeamento pré-cirúrgico, uma vez que a altura óssea média aos 6 meses foi de 11,02 mm para o grupo autoenxerto e de 11,76 mm para o grupo xenoenxerto. O maior ganho ósseo (nesta amostra) conseguido com a utilização de xenoenxerto é, do ponto de vista clínico, uma vantagem face à utilização de osso autólogo, uma vez que não existe limitação à quantidade de enxerto que é possível colher.

Ao comparar os resultados deste ensaio clínico com os descritos nos ensaios onde foram utilizados promotores de crescimento, conclui-se que a utilização destes promotores não traz vantagens adicionais significativas frente ao xenoenxerto porcino utilizado neste estudo.

A utilização do xenoenxerto frente ao osso autólogo pode ser considerada uma opção viável no procedimento de osteotomia lateral, o qual está associado a óbvias vantagens para o paciente, tais como redução da morbilidade, o facto de ser um procedimento menos invasivo com menor tempo cirúrgico e eliminação dos riscos cirúrgicos que advêm da colheita do osso autólogo.

Outra das conclusões deste estudo que corrobora o reportado na literatura científica é que a osteotomia lateral de elevação do seio maxilar é um procedimento seguro, com resultados previsíveis e com baixo nível de complicações, sendo a mais frequente

a perfuração da membrana de *Schneider* (20,83%) que é facilmente contornável no mesmo ato cirúrgico.

O presente ensaio clínico permitiu corroborar frente à literatura a hipótese de que os materiais substituintes de osso são tão efetivos quanto o osso autólogo, quando usados isoladamente ou em combinação com osso autólogo.

Dentro das limitações que o presente ensaio clínico randomizado apresenta, o Osteobiol MP3® (Tecnoss Srl, Itália) apresenta grande capacidade de reabsorção e deposição de novo osso, podendo ser considerado um avanço nas técnicas regenerativas de elevação do seio maxilar por osteotomia lateral.

Futuros ensaios clínicos randomizados de boca dividida com uma amostra maior e tempos de seguimentos mais extensos, onde sejam reportadas as taxas de sucesso e sobrevivência dos implantes dentários, serão importantes para confirmar os resultados obtidos no presente ensaio clínico.

Bibliografia

1. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. Color Atlas of Anatomy: A Photographic Study of the Human Body. 6 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 554 p.
2. Williams PL BL, Berry MM, Collins P, Dyson M,, Dussek JE FM. Gray's anatomy. 38th edn ed. Livingstone C, editor. Edinburgh1995.
3. Lee JE, Jin SH, Ko Y, Park JB. Evaluation of anatomical considerations in the posterior maxillae for sinus augmentation. World J Clin Cases. 2014;2(11):683-8.
4. Sobotta J, Putz R, Pabst R, Putz R, Weiglein AH. Head, neck, upper limb. 21 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5. Small SA, Zinner ID, Panno FV, Shapiro HJ, Stein JI. Augmenting the maxillary sinus for implants: report of 27 patients. Int J Oral Maxillofac Implants. 1993;8(5):523-8.
6. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). J Oral Implantol. 1990;16(3):199-209.
7. Uthman AT, Al-Rawi NH, Al-Naaimi AS, Al-Timimi JF. Evaluation of maxillary sinus dimensions in gender determination using helical CT scanning. Journal of forensic sciences. 2011;56(2):403-8.
8. Li J, Wang HL. Common implant-related advanced bone grafting complications: classification, etiology, and management. Implant Dent. 2008;17(4):389-401.
9. Sezavar M, Mesgarzadeh V, Shafayifard S, Soleimanpour MR. Management of Bone Grafting Complications in Advanced Implant Surgery. 2015.
10. Danesh-Sani SA, Movahed A, ElChaar ES, Chong Chan K, Amintavakoli N. Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study. Clin Implant Dent Relat Res. 2017;19(1):151-60.
11. Valente NA. Anatomical Considerations on the Alveolar Antral Artery as Related to the Sinus Augmentation Surgical Procedure. Clin Implant Dent Relat Res. 2016;18(5):1042-50.
12. Kqiku L, Biblekaj R, Weiglein AH. Location of the extraosseous and intraosseous arterial anastomosis of the maxillary sinus in edentulous specimens. Clinical oral investigations. 2016;20(8):2311-4.
13. Khojastehpour L, Dehbozorgi M, Tabrizi R, Esfandnia S. Evaluating the anatomical location of the posterior superior alveolar artery in cone beam computed tomography images. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(3):354-8.
14. Lum AG, Ogata Y, Pagni SE, Hur Y. Association Between Sinus Membrane Thickness and Membrane Perforation in Lateral Window Sinus Augmentation: A Retrospective Study. J Periodontol. 2017;88(6):543-9.

15. Raja SV. Management of the posterior maxilla with sinus lift: review of techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(8):1730-4.
16. Monje A, Diaz KT, Aranda L, Insua A, Garcia-Nogales A, Wang HL. Schneiderian Membrane Thickness and Clinical Implications for Sinus Augmentation: A Systematic Review and Meta-Regression Analyses. *J Periodontol.* 2016;87(8):888-99.
17. Vogiatzi T, Kloukos D, Scarfe WC, Bornstein MM. Incidence of anatomical variations and disease of the maxillary sinuses as identified by cone beam computed tomography: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(6):1301-14.
18. CARNEIRO J, Junqueira LCU. *Histologia básica: texto, atlas.* 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
19. Silverthorn DU. *Fisiologia Humana - 5.ed.: Uma Abordagem Integrada.* 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2009.
20. Sadler TW, Leland J, Mundim FD. *Langman: embriologia médica.* 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. 347 p.
21. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 2007;78(3):377-96.
22. Hammerle CH, Araujo MG, Simion M, Osteology Consensus G. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 5:80-2.
23. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation. *Materials.* 2015;8(6):2953-93.
24. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection. In: Branemark, P-I., Zarb, G.A. & Albrektsson, T. eds. *Tissue Integrated Protheses.* Chicago: Quintessence; 1985.
25. Sharan A, Madjar D. Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(1):48-56.
26. Rapani M, Rapani C, Ricci L. Schneider membrane thickness classification evaluated by cone-beam computed tomography and its importance in the predictability of perforation. Retrospective analysis of 200 patients. *The British journal of oral & maxillofacial surgery.* 2016;54(10):1106-10.
27. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003607.
28. American Academy of P. Glossary of periodontal terms: American Academy of Periodontology; 2001.
29. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71(11):1699-707.
30. Davenport IB. Meetings of December 1902 and January and March 1903. *The American Dental Club of Paris; Paris: Dental Cosmos; 1904.* p. 39-46.

31. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 1976;47(5):256-60.
32. Nyman S, Karring T. Regeneration of surgically removed buccal alveolar bone in dogs. *J Periodontal Res.* 1979;14(1):86-92.
33. Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. *J Clin Periodontol.* 1985;12(1):51-60.
34. Karring T, Nyman S, Lindhe J. Healing Following Implantation of Periodontitis Affected Roots into Bone Tissue. *Journal of Clinical Periodontology.* 1980;7(2):96-105.
35. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirirat M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1):41-52.
36. Karring T, Nyman S, Thilander B, Magnusson I. Bone regeneration in orthodontically produced alveolar bone dehiscences. *J Periodontal Res.* 1982;17(3):309-15.
37. Nyman S, Karring T, Lindhe J, Planten S. Healing Following Implantation of Periodontitis-Affected Roots into Gingival Connective-Tissue. *Journal of Clinical Periodontology.* 1980;7(5):394-401.
38. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(4):290-6.
39. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1984;11(8):494-503.
40. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(2 Suppl):S77-104.
41. Cortellini P, Buti J, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *J Clin Periodontol.* 2017;44(1):58-66.
42. Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1995;15(2):128-45.
43. Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol 2000.* 2007;44(0906-6713 (Print)):195-210.
44. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83(2):143-55.
45. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol.* 2005;76(3):341-50.
46. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Entire papilla preservation technique in the regenerative treatment of deep intrabony defects: 1-Year results. *J Clin Periodontol.* 2017;44(9):926-32.

47. Cortellini P, Nieri M, Prato GP, Tonetti MS. Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):605-13.
48. Linares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS, European Research Group on P. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):351-8.
49. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2009;36(2):157-63.
50. Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol*. 2007;34(1):87-93.
51. Tinti C. The interproximally connected flap to treat intrabony defects: case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2007;27(1):17-25.
52. Cortellini P, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. *J Clin Periodontol*. 2007;34(12):1082-8.
53. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Entire Papilla Preservation Technique: A Novel Surgical Approach for Regenerative Treatment of Deep and Wide Intrabony Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(2):227-33.
54. Pini Prato G, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol*. 1992;63(11):919-28.
55. Prato GP, Tinti C, Cortellini P, Magnani C, Clauser C. Periodontal regenerative therapy with coverage of previously restored root surfaces: case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1992;12(6):450-61.
56. Tinti C, Vincenzi G, Cortellini P, Pini Prato G, Clauser C. Guided tissue regeneration in the treatment of human facial recession. A 12-case report. *J Periodontol*. 1992;63(6):554-60.
57. Tinti C, Vincenzi G, Cocchetto R. Guided tissue regeneration in mucogingival surgery. *J Periodontol*. 1993;64(11 Suppl):1184-91.
58. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol*. 1993;64(10):934-40.
59. Tinti C, Vincenzi GP. Expanded polytetrafluoroethylene titanium-reinforced membranes for regeneration of mucogingival recession defects. A 12-case report. *J Periodontol*. 1994;65(11):1088-94.
60. Pini Prato G, Clauser C, Cortellini P, Tinti C, Vincenzi G, Pagliaro U. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal recessions. A 4-year follow-up study. *J Periodontol*. 1996;67(11):1216-23.

61. Parma-Benfenati S, Tinti C. Histologic evaluation of new attachment utilizing a titanium-reinforced barrier membrane in a mucogingival recession defect. A case report. *J Periodontol*. 1998;69(7):834-9.
62. Tonetti MS, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Baldi C, Dubravec D, et al. Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 1998;69(11):1183-92.
63. Cortellini P, Pini-Prato G, Nieri M, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intrabony defects: 2. Factors associated with healing outcomes. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2009;29(3):257-65.
64. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. 2016;43(8):668-83.
65. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol*. 2011;38(4):365-73.
66. Cortellini P. Minimally invasive surgical techniques in periodontal regeneration. *The journal of evidence-based dental practice*. 2012;12(3 Suppl):89-100.
67. Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G, et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(3):375-85.
68. Needleman I, Tucker R, Giedrys-Leeper E, Worthington H. Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects--a Cochrane Systematic Review. *Periodontol 2000*. 2005;37(0906-6713 (Print)):106-23.
69. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):182-216.
70. Danesh-Sani SA, Tarnow D, Yip JK, Mojaver R. The influence of cortical bone perforation on guided bone regeneration in humans. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(2):261-6.
71. Benic GI, Hammerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000*. 2014;66(1):13-40.
72. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(6):567-76.
73. Saghiri MA, Asatourian A, Garcia-Godoy F, Sheibani N. The role of angiogenesis in implant dentistry part II: The effect of bone-grafting and barrier membrane materials on angiogenesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(4):e526-37.
74. Wang HL, Boyapati L. "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent*. 2006;15(1):8-17.

75. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(1):80-90.
76. Alves CC, Correia AR, Neves M. Immediate implants and immediate loading in periodontally compromised patients-a 3-year prospective clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30(5):447-55.
77. Holm-Pedersen P, Lang NP, Muller F. What are the longevities of teeth and oral implants? *Clin Oral Implants Res.* 2007;18 Suppl 3:15-9.
78. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res.* 2013;57(1):3-14.
79. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):CD008397.
80. Klinger A, Asad R, Shapira L, Zubery Y. In vivo degradation of collagen barrier membranes exposed to the oral cavity. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(8):873-6.
81. Retzepi M, Lewis MP, Donos N. Effect of diabetes and metabolic control on de novo bone formation following guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(1):71-9.
82. Iocca O, Farcomeni A, Pardinas Lopez S, Talib HS. Alveolar ridge preservation after tooth extraction: a Bayesian Network meta-analysis of grafting materials efficacy on prevention of bone height and width reduction. *J Clin Periodontol.* 2017;44(1):104-14.
83. MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(8):982-1004.
84. Thoma DS, Naenni N, Benic GI, Munoz F, Hammerle CHF, Jung RE. Effect of ridge preservation for early implant placement - is there a need to remove the biomaterial? *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):556-65.
85. Tan-Chu J, Tuminelli F, Kurtz K, Tarnow D. Analysis of Buccolingual Dimensional Changes of the Extraction Socket Using the "Ice Cream Cone" Flapless Grafting Technique. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry.* 2014;34(3):399-403.
86. Clementini M, Morlupi A, Canullo L, Agrestini C, Barlattani A. Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(7):847-52.
87. Correia F, Faria Almeida R, Lemos Costa A, Carvalho J, Felino A. Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: tipos enxertos. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.* 2012;53(3):190-6.
88. Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(5):606-14.

89. Zizzari VL, Zara S, Tete G, Vinci R, Gherlone E, Cataldi A. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: a literature review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2016;122(4):392-402.
90. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Oral Implantology*. 2014;7:S219-S34.
91. Buser D, Chappuis V, Belser UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontol 2000*. 2017;73(1):84-102.
92. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1988;3(3):209-14.
93. Clavero J, Lundgren S. Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5(3):154-60.
94. Proussaefs P, Lozada J, Rohrer MD. A clinical and histologic evaluation of a block onlay graft in conjunction with autogenous particulate and inorganic bovine mineral (Bio-Oss): a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2002;22(6):567-73.
95. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:237-59.
96. Sakkas A, Alexander S, Winter K, Wilde F. Risk factors for post-operative complications after procedures for autologous bone augmentation from different donor sites. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017.
97. Carlsen A, Gorst-Rasmussen A, Jensen T. Donor site morbidity associated with autogenous bone harvesting from the ascending mandibular ramus. *Implant Dent*. 2013;22(5):503-6.
98. Touzet S, Ferri J, Wojcik T, Raoul G. Complications of calvarial bone harvesting for maxillofacial reconstructions. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011;22(1):178-81.
99. Mertens C, Steveling HG, Seeberger R, Hoffmann J, Freier K. Reconstruction of severely atrophied alveolar ridges with calvarial onlay bone grafts and dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15(5):673-83.
100. Scheerlinck LM, Muradin MS, van der Bilt A, Meijer GJ, Koole R, Van Cann EM. Donor site complications in bone grafting: comparison of iliac crest, calvarial, and mandibular ramus bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(1):222-7.
101. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, et al. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2015;31(4):317-38.
102. Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Sanz-Martin I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2015;94(9 Suppl):128S-42S.

103. Hiremath H, Yakub SS, Metgud S, Bhagwat SV, Kulkarni S. Invasive cervical resorption: a case report. *J Endod*. 2007;33(8):999-1003.
104. Lutz R, Neukam FW, Simion M, Schmitt CM. Long-term outcomes of bone augmentation on soft and hard-tissue stability: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26 Suppl 11:103-22.
105. Hammerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol* 2000. 2003;33(0906-6713 (Print)):36-53.
106. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2016;95(3):255-66.
107. Schliephake H. Clinical efficacy of growth factors to enhance tissue repair in oral and maxillofacial reconstruction: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(2):247-73.
108. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res*. 2014;93(4):335-45.
109. Gomes-Ferreira PH, Okamoto R, Ferreira S, De Oliveira D, Momesso GA, Faverani LP. Scientific evidence on the use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in oral and maxillofacial surgery. *Oral and maxillofacial surgery*. 2016;20(3):223-32.
110. Shanbhag S, Shanbhag V. Clinical applications of cell-based approaches in alveolar bone augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 1:e17-34.
111. Pocaterra A, Caruso S, Bernardi S, Scagnoli L, Continenza MA, Gatto R. Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(8):1027-34.
112. Retzepi M, Donos N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(7):673-81.
113. Urban IA, Lozada JL, Wessing B, Suarez-Lopez del Amo F, Wang HL. Vertical Bone Grafting and Periosteal Vertical Mattress Suture for the Fixation of Resorbable Membranes and Stabilization of Particulate Grafts in Horizontal Guided Bone Regeneration to Achieve More Predictable Results: A Technical Report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36(2):153-9.
114. Cordaro L, Amade DS, Cordaro M. Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(1):103-11.
115. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(3):369-78.
116. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(2):210-9.

117. Kozlovsky A, Aboodi G, Moses O, Tal H, Artzi Z, Weinreb M, et al. Bio-degradation of a resorbable collagen membrane (Bio-Gide) applied in a double-layer technique in rats. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(10):1116-23.
118. Almazrooa SA, Noonan V, Woo SB. Resorbable collagen membranes: histopathologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014;118(2):236-40.
119. Lee JH, Lee JS, Baek WS, Lim HC, Cha JK, Choi SH, et al. Assessment of dehydrothermally cross-linked collagen membrane for guided bone regeneration around peri-implant dehiscence defects: a randomized single-blinded clinical trial. *J Periodontal Implant Sci*. 2015;45(6):229-37.
120. Sanz M, Donos N, Alcoforado G, Balmer M, Gurzawska K, Mardas N, et al. Therapeutic concepts and methods for improving dental implant outcomes. Summary and consensus statements. The 4th EAO Consensus Conference 2015. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26 Suppl 11:202-6.
121. Seong WJ, Barczak M, Jung J, Basu S, Olin PS, Conrad HJ. Prevalence of sinus augmentation associated with maxillary posterior implants. *J Oral Implantol*. 2013;39(6):680-8.
122. Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *J Oral Rehabil*. 2008;35 Suppl 1:9-22.
123. Deng F, Zhang H, Zhang H, Shao H, He Q, Zhang P. A comparison of clinical outcomes for implants placed in fresh extraction sockets versus healed sites in periodontally compromised patients: a 1-year follow-up report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(5):1036-40.
124. Yin L, Yu Z, Chen Z, Huang B, Zhang K, Zhou A, et al. Analysis of Bone Height Changes after Maxillary Sinus Augmentation with Simultaneous and Delayed Placement of Dental Implants: A Clinical and Radiographic Study. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. 2016;25(6):440-5.
125. van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res*. 2000;11(3):256-65.
126. Delilbasi C, Gurler G. Comparison of piezosurgery and conventional rotative instruments in direct sinus lifting. *Implant Dent*. 2013;22(6):662-5.
127. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*. 1994;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
128. Nedir R, Nurdin N, Vazquez L, Abi Najm S, Bischof M. Osteotome Sinus Floor Elevation without Grafting: A 10-Year Prospective Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(3):609-17.
129. Teng M, Liang X, Yuan Q, Nie J, Ye J, Cheng Q, et al. The inlay osteotome sinus augmentation technique for placing short implants simultaneously with reduced crestal bone height. A short-term follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15(6):918-26.

130. Calin C, Petre A, Drafta S. Osteotome-mediated sinus floor elevation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(3):558-76.
131. Esposito M, Cannizzaro G, Barausse C, Cosci F, Soardi E, Felice P. Cosci versus Summers technique for crestal sinus lift: 3-year results from a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2014;7(2):129-37.
132. Franceschetti G, Farina R, Stacchi C, Di Lenarda R, Di Raimondo R, Trombelli L. Radiographic outcomes of transcresal sinus floor elevation performed with a minimally invasive technique in smoker and non-smoker patients. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(4):493-9.
133. Gonzalez S, Tuan MC, Ahn KM, Nowzari H. Crestal approach for maxillary sinus augmentation in patients with ≤ 4 mm of residual alveolar bone. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(6):827-35.
134. French D, Nadji N, Liu SX, Larjava H. Trifactorial classification system for osteotome sinus floor elevation based on an observational retrospective analysis of 926 implants followed up to 10 years. *Quintessence Int*. 2015;46(6):523-30.
135. Spinato S, Bernardello F, Galindo-Moreno P, Zaffe D. Maxillary sinus augmentation by crestal access: a retrospective study on cavity size and outcome correlation. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(12):1375-82.
136. Anitua E, Flores J, Alkhraisat MH. Transcresal Sinus Lift Using Platelet Concentrates in Association to Short Implant Placement: A Retrospective Study of Augmented Bone Height Remodeling. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(5):993-1002.
137. Cosci F, Luccioli M. A new sinus lift technique in conjunction with placement of 265 implants: a 6-year retrospective study. *Implant Dent*. 2000;9(4):363-8.
138. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:218-36.
139. Tan WC, Lang NP, Zwahlen M, Pjetursson BE. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. Part II: transalveolar technique. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):241-54.
140. Nasr S, Slot DE, Bahaa S, Dorfer CE, Fawzy El-Sayed KM. Dental implants combined with sinus augmentation: What is the merit of bone grafting? A systematic review. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016;44(10):1607-17.
141. Esposito M, Felice P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(5):CD008397.
142. Nakajima K, Kusama Y. Cone Beam Computed Tomography Evaluation of Bone Remodeling Following the Osteotome Sinus Floor Elevation Technique for Future Site Development. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36(4):497-505.
143. Checchi L, Felice P, Antonini ES, Cosci F, Pellegrino G, Esposito M. Crestal sinus lift for implant rehabilitation: a randomised clinical trial comparing the Cosci and

the Summers techniques. A preliminary report on complications and patient preference. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3(3):221-32.

144. Markovic A, Misic T, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Janjic B, Abboud M. Two-Center Prospective, Randomized, Clinical, and Radiographic Study Comparing Osteotome Sinus Floor Elevation with or without Bone Graft and Simultaneous Implant Placement. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(5):873-82.

145. Sonoda T, Harada T, Yamamichi N, Monje A, Wang HL. Association Between Bone Graft Volume and Maxillary Sinus Membrane Elevation Height. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(4):735-40.

146. Zheng X, Teng M, Zhou F, Ye J, Li G, Mo A. Influence of Maxillary Sinus Width on Transcrestal Sinus Augmentation Outcomes: Radiographic Evaluation Based on Cone Beam CT. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(2):292-300.

147. Chen HH, Lin YC, Lee SY, Chang LY, Chen BJ, Lai YL. Influence of Sinus Floor Configuration on Grafted Bone Remodeling After Osteotome Sinus Floor Elevation. *J Periodontol*. 2017;88(1):10-6.

148. Chen MH, Shi JY. Clinical and Radiological Outcomes of Implants in Osteotome Sinus Floor Elevation with and without Grafting: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. 2017.

149. French D, Nadji N, Shariati B, Hatzimanolakis P, Larjava H. Survival and Success Rates of Dental Implants Placed Using Osteotome Sinus Floor Elevation Without Added Bone Grafting: A Retrospective Study with a Follow-up of up to 10 Years. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36 Suppl:s89-97.

150. Zill A, Precht C, Beck-Broichsitter B, Sehner S, Smeets R, Heiland M, et al. Implants inserted with graftless osteotome sinus floor elevation - A 5-year post-loading retrospective study. *Eur J Oral Implantol*. 2016;9(3):277-89.

151. Caban J, Fermergard R, Abtahi J. Long-term evaluation of osteotome sinus floor elevation and simultaneous placement of implants without bone grafts: 10-Year radiographic and clinical follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(6):1023-33.

152. Nedir R, Nurdin N, Abi Najm S, El Hage M, Bischof M. Short implants placed with or without grafting into atrophic sinuses: the 5-year results of a prospective randomized controlled study. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(7):877-86.

153. Yan M, Liu R, Bai S, Wang M, Xia H, Chen J. Transalveolar sinus floor lift without bone grafting in atrophic maxilla: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1451.

154. Soltan M, Smiler DG. Antral membrane balloon elevation. *J Oral Implantol*. 2005;31(2):85-90.

155. Kfir E, Kfir V, Mijiritsky E, Rafaeloff R, Kaluski E. Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation. *J Oral Implantol*. 2006;32(1):26-33.

156. Andreasi Bassi M, Lopez MA, Confalone L, Carinci F. Hydraulic sinus lift technique in future site development: clinical and histomorphometric analysis of human biopsies. *Implant Dent*. 2015;24(1):117-24.

157. Lopez MA, Andreasi Bassi M, Confalone L, Carinci F. Maxillary sinus floor elevation via crestal approach: the evolution of the hydraulic pressure technique. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014;25(2):e127-32.
158. Rao GS, Reddy SK. Antral balloon sinus elevation and grafting prior to dental implant placement: review of 34 cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(2):414-8.
159. Dhandapani RB, Baskaran S, Arun KV, Kumar TS. Minimally invasive maxillary sinus elevation using balloon system: A case series. *J Indian Soc Periodontol*. 2016(0972-124X (Print)).
160. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986;30(2):207-29.
161. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965)*. 1980;38(8):613-6.
162. Gandhi Y. Sinus Grafts: Science and Techniques-Then and Now. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017;16(2):135-44.
163. Urban IA, Monje A, Lozada JL, Wang HL. Long-term Evaluation of Peri-implant Bone Level after Reconstruction of Severely Atrophic Edentulous Maxilla via Vertical and Horizontal Guided Bone Regeneration in Combination with Sinus Augmentation: A Case Series with 1 to 15 Years of Loading. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(1):46-55.
164. Tasoulis G, Yao SG, Fine JB. The maxillary sinus: challenges and treatments for implant placement. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995)*. 2011;32(1):10-4, 6, 8-9; quiz 20, 34.
165. Ata-Ali J, Diago-Vilalta JV, Melo M, Bagan L, Soldini MC, Di-Nardo C, et al. What is the frequency of anatomical variations and pathological findings in maxillary sinuses among patients subjected to maxillofacial cone beam computed tomography? A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2017:0-.
166. Manji A, Faucher J, Resnik RR, Suzuki JB. Prevalence of maxillary sinus pathology in patients considered for sinus augmentation procedures for dental implants. *Implant Dent*. 2013;22(4):428-35.
167. Friedland B, Metson R. A guide to recognizing maxillary sinus pathology and for deciding on further preoperative assessment prior to maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(6):807-15.
168. Aghaloo TL, Misch C, Lin GH, Iacono VJ, Wang HL. Bone Augmentation of the Edentulous Maxilla for Implant Placement: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31 Suppl(1942-4434 (Electronic)):s19-30.
169. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Covani U. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(4):519-25.
170. Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M, Dahlin C, Christensen AE, Mordenfeld A. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(1):103-16.

171. Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2016;54(7):724-30.
172. Makary C, Rebaudi A, Menhall A, Naaman N. Changes in Sinus Membrane Thickness After Lateral Sinus Floor Elevation: A Radiographic Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(2):331-7.
173. Purcz NM, Birkenfeld F, Oetke M, Will M, Purcz L, Gassling V, et al. Increased infection rates of sinus floor elevations after the use of a bone filter. *Clinical oral investigations*. 2015;19(5):1115-9.
174. Schulze-Spate U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):701-6.
175. Traini T, Piattelli A, Caputi S, Degidi M, Mangano C, Scarano A, et al. Regeneration of human bone using different bone substitute biomaterials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(1):150-62.
176. Schincaglia GP, Thoma DS, Haas R, Tutak M, Garcia A, Taylor TD, et al. Randomized controlled multicenter study comparing short dental implants (6 mm) versus longer dental implants (11-15 mm) in combination with sinus floor elevation procedures. Part 2: clinical and radiographic outcomes at 1 year of loading. *J Clin Periodontol*. 2015;42(11):1042-51.
177. Abdalla RIB, Alqutaibi AY, Kaddah A. Does the adjunctive use of platelet-rich plasma to bone graft during sinus augmentation reduce implant failure and complication? Systematic review and meta-analysis. *Quintessence Int*. 2018;49(2):139-46.
178. Peleg M, Garg AK, Mazor Z. Predictability of simultaneous implant placement in the severely atrophic posterior maxilla: A 9-year longitudinal experience study of 2132 implants placed into 731 human sinus grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(1):94-102.
179. Kher U, Mazor Z, Stanitsas P, Kotsakis GA. Implants placed simultaneously with lateral window sinus augmentation using a putty alloplastic bone substitute for increased primary implant stability: a retrospective study. *Implant Dent*. 2014;23(4):496-501.
180. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(1):77-83.
181. Taschieri S, Lolato A, Testori T, Francetti L, Del Fabbro M. Short dental implants as compared to maxillary sinus augmentation procedure for the rehabilitation of edentulous posterior maxilla: Three-year results of a randomized clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(1):9-20.
182. Javed F, Romanos GE. Role of implant diameter on long-term survival of dental implants placed in posterior maxilla: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2015;19(1):1-10.

183. Correia F, Gouveia S, Felino AC, Costa AL, Almeida RF. Survival Rate of Dental Implants in Patients with History of Periodontal Disease: A Retrospective Cohort Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(4):927-34.
184. Galindo-Moreno P, Fernandez-Jimenez A, Avila-Ortiz G, Silvestre FJ, Hernandez-Cortes P, Wang HL. Marginal bone loss around implants placed in maxillary native bone or grafted sinuses: a retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(3):378-84.
185. Rajashekhar B, Kodkany BS, Naik VA, Kotur PF, Goudar SS. EVIDENCE BASED MEDICINE AND ITS IMPACT ON MEDICAL EDUCATION. *Indian J Anaesth*. 2002;46(2):96-103.
186. Mellado-Valero A, Ferrer Garcia JC, Herrera Ballester A, Labaig Rueda C. Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(1):E38-43.
187. Cordaro L, Torsello F, Accorsi Ribeiro C, Liberatore M, Mirisola 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(4):350-7.
188. Dragan E, Odri GA, Melian G, Haba D, Olszewski R. Three-Dimensional Evaluation of Maxillary Sinus Septa for Implant Placement. *Med Sci Monit*. 2017;23:1394-400.
189. Yang SM, Park SI, Kye SB, Shin SY. Computed tomographic assessment of maxillary sinus wall thickness in edentulous patients. *J Oral Rehabil*. 2012;39(6):421-8.
190. Ghasemi S, Fotouhi A, Moslemi N, Chinipardaz Z, Kolahi J, Paknejad M. Intra- and Postoperative Complications of Lateral Maxillary Sinus Augmentation in Smokers vs Nonsmokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(4):759-67.
191. de Almeida Ferreira CE, Martinelli CB, Novaes AB, Jr., Pignatton TB, Guignone CC, Goncalves de Almeida AL, et al. Effect of Maxillary Sinus Membrane Perforation on Implant Survival Rate: A Retrospective Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(2):401-7.
192. Al-Dajani M. Incidence, Risk Factors, and Complications of Schneiderian Membrane Perforation in Sinus Lift Surgery: A Meta-Analysis. *Implant Dent*. 2016;25(3):409-15.
193. Nolan PJ, Freeman K, Kraut RA. Correlation between Schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: a retrospective evaluation of 359 augmented sinuses. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(1):47-52.
194. Fugazzotto P, Melnick PR, Al-Sabbagh M. Complications when augmenting the posterior maxilla. *Dent Clin North Am*. 2015;59(1):97-130.
195. Uribarri A, Bilbao E, Marichalar-Mendia X, Martinez-Conde R, Aguirre JM, Verdugo F. Bone Remodeling around Implants Placed in Augmented Sinuses in Patients with and without History of Periodontitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(2):268-79.

196. Barone A, Santini S, Sbordone L, Crespi R, Covani U. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(1):81-5.
197. Tadinada A, Jalali E, Al-Salman W, Jambhekar S, Katechia B, Almas K. Prevalence of bony septa, antral pathology, and dimensions of the maxillary sinus from a sinus augmentation perspective: A retrospective cone-beam computed tomography study. *Imaging science in dentistry*. 2016;46(2):109-15.
198. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
199. Lee DZ, Chen ST, Darby IB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with deproteinized bovine bone mineral: a clinical and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(8):918-24.
200. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: hystomorphometric evaluation after 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(3):373-9.
201. Wolf M, Wurm A, Heinemann F, Gerber T, Reichert C, Jager A, et al. The Effect of Patient Age on Bone Formation Using a Fully Synthetic Nanocrystalline Bone Augmentation Material in Maxillary Sinus Grafting. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29(4):976-83.
202. Tete S, Zizzari VL, Vinci R, Zara S, Di Tore U, Manica M, et al. Equine and porcine bone substitutes in maxillary sinus augmentation: a histological and immunohistochemical analysis of VEGF expression. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014;25(3):835-9.
203. Fisher RA. Statistical methods for research workers. *Breakthroughs in Statistics*: Springer; 1992. p. 66-70.
204. Fisher RA. *The design of experiments*: Oliver And Boyd; Edinburgh; London; 1937.
205. Hill TP. Conducting Phase IV clinical studies: a moral imperative? *ecancermedicalsecience*. 2012;6:276.
206. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. *Perspect Clin Res*. 2010;1(2):57-60.
207. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Series CB, editor. England: Wiley and Backwell; 2008.
208. Rennie D. CONSORT revised--improving the reporting of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(15):2006-7.
209. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med*. 2009;28(28):3470-82.
210. Antczak-Bouckoms AA, Tulloch JF, Berkey CS. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J Clin Periodontol*. 1990;17(7 Pt 1):446-53.

211. Silvestri M, Martegani P, D'Avenia F, Farneti M, Capri D, Paolantoni G, et al. Simultaneous sinus augmentation with implant placement: histomorphometric comparison of two different grafting materials. A multicenter double-blind prospective randomized controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(2):543-9.
212. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, Nappo A, Verrocchi D, Volpe S, et al. A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: a prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(5):746-58.
213. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008;10(4):264-70.
214. Scarano A, Piattelli A, Assenza B, Quaranta A, Perrotti V, Piattelli M, et al. Porcine bone used in sinus augmentation procedures: a 5-year retrospective clinical evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(8):1869-73.
215. Ramirez-Fernandez MP, Calvo-Guirado JL, Mate-Sanchez Del Val JE, Delgado-Ruiz RA, Negri B, Barona-Dorado C. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of bone-to-biomaterial interface and mineral degradation of porcine xenografts used in maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(5):523-30.
216. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):328-43.
217. Iezzi G, Piattelli A, Giuliani A, Mangano C, Barone A, Manzon L, et al. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Bone Grafting Materials and Membranes During Maxillary Sinus-lift Procedures. Part 2: Detailed Characteristics of the Materials. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(1):33-44.
218. Suarez-Lopez Del Amo F, Ortega-Oller I, Catena A, Monje A, Khoshkam V, Torrecillas-Martinez L, et al. Effect of barrier membranes on the outcomes of maxillary sinus floor augmentation: a meta-analysis of histomorphometric outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(3):607-18.
219. Barone A, Ricci M, Grassi RF, Nannmark U, Quaranta A, Covani U. A 6-month histological analysis on maxillary sinus augmentation with and without use of collagen membranes over the osteotomy window: randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(1):1-6.
220. Di Lallo S, Ricci L, Orecchioni S, Piattelli A, Iezzi G, Perrotti V. Resonance frequency analysis assessment of implants placed with a simultaneous or a delayed approach in grafted and nongrafted sinus sites: a 12-month clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(3):394-400.
221. Al-Dajani M. Recent Trends in Sinus Lift Surgery and Their Clinical Implications. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(1):204-12.
222. Soardi CM, Suarez-Lopez del Amo F, Galindo-Moreno P, Catena A, Zaffe D, Wang HL. Reliability of Cone Beam Computed Tomography in Determining Mineralized Tissue in Augmented Sinuses. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(2):352-8.

223. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004;24(6):565-77.
224. Xavier SP, Santos Tde S, Sehn FP, Silva ER, Garcez-Filho Jde A, Martins-Filho PR. Maxillary sinus grafting with fresh frozen allograft versus bovine bone mineral: A tomographic and histological study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016;44(6):708-14.
225. Mohlhenrich SC, Heussen N, Ayoub N, Holzle F, Modabber A. Three-dimensional evaluation of the different donor sites of the mandible for autologous bone grafts. *Clinical oral investigations*. 2015;19(2):453-8.
226. Carini F, Saggese V, Porcaro G, Baldoni M. Piezoelectric surgery in dentistry: a review. *Minerva stomatologica*. 2014;63(1-2):7-34.
227. Covani U, Barone A, Cornelini R, Crespi R. Clinical outcome of implants placed immediately after implant removal. *J Periodontol*. 2006;77(4):722-7.
228. Vercellotti T, De Paoli S, Nevins M. The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001;21(6):561-7.
229. Wallace SS, Mazor Z, Froum SJ, Cho SC, Tarnow DP. Schneiderian membrane perforation rate during sinus elevation using piezosurgery: clinical results of 100 consecutive cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2007;27(5):413-9.
230. Stacchi C, Lombardi T, Cusimano P, Berton F, Lauritano F, Cervino G, et al. Bone Scrapers Versus Piezoelectric Surgery in the Lateral Antrostomy for Sinus Floor Elevation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2017;28(5):1191-6.
231. Geminiani A, Tsigarida A, Chochlidakis K, Papaspyridakos PV, Feng C, Ercoli C. A meta-analysis of complications during sinus augmentation procedure. *Quintessence Int*. 2017;48(3):231-40.
232. Barone A, Santini S, Marconcini S, Giacomelli L, Gherlone E, Covani U. Osteotomy and membrane elevation during the maxillary sinus augmentation procedure. A comparative study: piezoelectric device vs. conventional rotative instruments. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(5):511-5.
233. Carreno Carreno J, Gonzalez-Jaranay M, Gomez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Menendez Lopez-Mateos ML, Menendez-Nunez M. Bacterial influence on consolidation of bone grafts in maxillary sinus elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(11):1431-8.
234. Correia F, A. S. Tomografia computadorizada cone-beam e a sua aplicação em medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2012;53(1):47-52.
235. Nicolielo LF, Van Dessel J, Jacobs R, Martens W, Lambrichts I, Rubira-Bullen IR. Presurgical CBCT assessment of maxillary neurovascularization in relation to maxillary sinus augmentation procedures and posterior implant placement. *Surg Radiol Anat*. 2014;36(9):915-24.

236. Srinivasan M, Meyer S, Mombelli A, Muller F. Dental implants in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(8):920-30.
237. Phothikhun S, Suphanantachat S, Chuenchompoonut V, Nisapakultorn K. Cone-beam computed tomographic evidence of the association between periodontal bone loss and mucosal thickening of the maxillary sinus. *J Periodontol.* 2012;83(5):557-64.
238. Sugerman PB, Barber MT. Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(2):191-201.
239. Sakkas A, Konstantinidis I, Winter K, Schramm A, Wilde F. Effect of Schneiderian membrane perforation on sinus lift graft outcome using two different donor sites: a retrospective study of 105 maxillary sinus elevation procedures. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2016;5:Doc11.
240. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica.* 1964;22:121-35.
241. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontologica Scandinavica.* 1963;21:533-51.
242. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:124-33.
243. Insua A, Monje A, Urban I, Kruger LG, Garaicoa-Pazmino C, Sugai JV, et al. The Sinus Membrane-Maxillary Lateral Wall Complex: Histologic Description and Clinical Implications for Maxillary Sinus Floor Elevation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(6):e328-e36.
244. Monje A, Catena A, Monje F, Gonzalez-Garcia R, Galindo-Moreno P, Suarez F, et al. Maxillary sinus lateral wall thickness and morphologic patterns in the atrophic posterior maxilla. *J Periodontol.* 2014;85(5):676-82.
245. Guerrero JS. Lateral window sinus augmentation: complications and outcomes of 101 consecutive procedures. *Implant Dent.* 2015;24(3):354-61.
246. Thoma DS, Zeltner M, Husler J, Hammerle CH, Jung RE. EAO Supplement Working Group 4 - EAO CC 2015 Short implants versus sinus lifting with longer implants to restore the posterior maxilla: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26 Suppl 11:154-69.
247. Shiffler K, Lee D, Aghaloo T, Moy PK, Pi-Anfruns J. Sinus membrane perforations and the incidence of complications: a retrospective study from a residency program. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2015;120(1):10-4.
248. Kim MJ, Jung UW, Kim CS, Kim KD, Choi SH, Kim CK, et al. Maxillary sinus septa: prevalence, height, location, and morphology. A reformatted computed tomography scan analysis. *J Periodontol.* 2006;77(5):903-8.
249. Wen SC, Chan HL, Wang HL. Classification and management of antral septa for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(4):509-17.

250. von Arx T, Fodich I, Bornstein MM, Jensen SS. Perforation of the sinus membrane during sinus floor elevation: a retrospective study of frequency and possible risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(3):718-26.
251. Chen YW, Lee FY, Chang PH, Huang CC, Fu CH, Huang CC, et al. A paradigm for evaluation and management of the maxillary sinus before dental implantation. *Laryngoscope*. 2017(1531-4995 (Electronic)).
252. Kayabasoglu G, Nacar A, Altundag A, Cayonu M, Muhtarogullari M, Cingi C. A retrospective analysis of the relationship between rhinosinusitis and sinus lift dental implantation. *Head Face Med*. 2014;10:53.
253. Schwarz L, Schiebel V, Hof M, Ulm C, Watzek G, Pommer B. Risk Factors of Membrane Perforation and Postoperative Complications in Sinus Floor Elevation Surgery: Review of 407 Augmentation Procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1275-82.
254. Ogawa T, Kurita K, Imai T, Miyake M. Bone carrier technique with disposable syringe. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2017;55(1):e3-e4.
255. Silva LD, de Lima VN, Faverani LP, de Mendonca MR, Okamoto R, Pellizzer EP. Maxillary sinus lift surgery-with or without graft material? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(12):1570-6.
256. Tepper G, Haas R, Schneider B, Watzak G, Mailath G, Jovanovic SA, et al. Effects of sinus lifting on voice quality. A prospective study and risk assessment. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(6):767-74.
257. Comert Kilic S, Gungormus M, Parlak SN. Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(5):959-67.
258. Lorenzetti M, Mozzati M, Campanino PP, Valente G. Bone augmentation of the inferior floor of the maxillary sinus with autogenous bone or composite bone grafts: a histologic-histomorphometric preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13(1):69-76.
259. Kolerman R, Nissan J, Rahmanov M, Vered H, Cohen O, Tal H. Comparison between mineralized cancellous bone allograft and an alloplast material for sinus augmentation: A split mouth histomorphometric study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(5):812-20.
260. Corbella S, Taschieri S, Weinstein R, Del Fabbro M. Histomorphometric outcomes after lateral sinus floor elevation procedure: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(9):1106-22.
261. Somanathan RV, Simunek A. Evaluation of the success of beta-tricalciumphosphate and deproteinized bovine bone in maxillary sinus augmentation using histomorphometry: a review. *Acta medica (Hradec Kralove) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Kralove*. 2006;49(2):87-9.
262. Iezzi G, Piattelli A, Giuliani A, Mangano C, Manzon L, Degidi M, et al. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Bone Grafting Materials and Membranes

During Maxillary Sinus-lift Procedures. Part 1: A General Overview. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(1):19-32.

263. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol.* 2006;77(12):1984-90.

264. Danesh-Sani SA, Engebretson SP, Janal MN. Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):301-12.

265. Lemos CA, Mello CC, dos Santos DM, Verri FR, Goiato MC, Pellizzer EP. Effects of platelet-rich plasma in association with bone grafts in maxillary sinus augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(4):517-25.

266. Galindo-Moreno P, de Buitrago JG, Padial-Molina M, Fernandez-Barbero JE, Ata-Ali J, F OV. Histopathological comparison of healing after maxillary sinus augmentation using xenograft mixed with autogenous bone versus allograft mixed with autogenous bone. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(2):192-201.

267. Rodriguez y Baena R, Pastorino R, Gherlone EF, Perillo L, Lupi SM, Lucchese A. Histomorphometric Evaluation of Two Different Bone Substitutes in Sinus Augmentation Procedures: A Randomized Controlled Trial in Humans. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(1):188-94.

268. Monje A, O'Valle F, Monje-Gil F, Ortega-Oller I, Mesa F, Wang HL, et al. Cellular, Vascular, and Histomorphometric Outcomes of Solvent-Dehydrated vs Freeze-Dried Allogeneic Graft for Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Case Series. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(1):121-7.

269. Correia F, Pozza DH, Gouveia S, Felino A, Faria EAR. The applications of regenerative medicine in sinus lift procedures: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018; 20(2):229-242.

270. Soardi CM, Clozza E, Turco G, Biasotto M, Engebretson SP, Wang HL, et al. Microradiography and microcomputed tomography comparative analysis in human bone cores harvested after maxillary sinus augmentation: a pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(10):1161-8.

271. Reich KM, Huber CD, Heimel P, Ulm C, Redl H, Tangl S. A quantification of regenerated bone tissue in human sinus biopsies: influences of anatomical region, age and sex. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(5):583-90.

272. Froum SJ, Khouly I, Favero G, Cho SC. Effect of maxillary sinus membrane perforation on vital bone formation and implant survival: a retrospective study. *J Periodontol.* 2013;84(8):1094-9.

273. Mazzocco F, Lops D, Gobbato L, Lolato A, Romeo E, del Fabbro M. Three-dimensional volume change of grafted bone in the maxillary sinus. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):178-84.

274. Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Pagliaro U, Bernardelli F, Nieri M. A minimally invasive technique for lateral maxillary sinus floor elevation: a Bayesian network study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(3):273-81.

275. Mangano C, Sinjari B, Shibli JA, Mangano F, Hamisch S, Piattelli A, et al. A Human Clinical, Histological, Histomorphometrical, and Radiographical Study on Biphasic HA-Beta-TCP 30/70 in Maxillary Sinus Augmentation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(3):610-8.
276. Sverzut AT, Rodrigues DC, Lauria A, Armando RS, de Oliveira PT, Moreira RW. Clinical, radiographic, and histological analyses of calcium phosphate cement as filling material in maxillary sinus lift surgery. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(6):633-8.
277. Panagiotou D, Ozkan Karaca E, Dirikan Ipci S, Cakar G, Olgac V, Yilmaz S. Comparison of two different xenografts in bilateral sinus augmentation: radiographic and histologic findings. *Quintessence Int*. 2015;46(7):611-9.
278. Mordenfeld A, Lindgren C, Hallman M. Sinus Floor Augmentation Using Straumann(R) BoneCeramic and Bio-Oss(R) in a Split Mouth Design and Later Placement of Implants: A 5-Year Report from a Longitudinal Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(5):926-36.
279. Kelly MP, Vaughn OL, Anderson PA. Systematic Review and Meta-Analysis of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Localized Alveolar Ridge and Maxillary Sinus Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(5):928-39.
280. Kilic SC, Gungormus M. Cone Beam Computed Tomography Assessment of Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Beta-Tricalcium Phosphate Alone or in Combination with Platelet-Rich Plasma: A Randomized Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(6):1367-75.

Anexos

Anexo 1 - Explicação do estudo ao paciente

Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto

Explicação do estudo ao paciente

**Avaliação histológica, radiológica e
clínica entre autoenxerto e
xenoenxerto na elevação do seio
maxilar por osteotomia lateral: um
ensaio clínico randomizado
controlado**

Porto, 21/06/2016

Nome do aluno: Mestre Francisco Diogo Carvalho Correia

Orientador da tese: Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida – Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Coorientador: Professor Doutor António Cabral de Campos Felino – Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Coorientadora: Prof. Doutora Sónia Cristina Alexandre Gouveia – Professora Auxiliar Convidada do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro, Investigador do Instituto de Engenharia Eletrónica e Informática da Universidade de Aveiro (IEETA/UA)

Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado

Objetivos:

Comparar histológica e radiograficamente a utilização de osso autólogo versus xenoenxerto no procedimento de elevação do seio maxilar pela técnica da janela lateral, de modo a permitir a reabilitação com implantes dentários.

Metodologia:

- Procedimento de teste: duas etapas da elevação do seio maxilar, pela técnica de janela lateral com substituto ósseo particulado de origem porcina.
- Procedimento de controlo: duas etapas da elevação do seio maxilar, pela técnica de janela lateral com osso autógeno particulado colhido da região retro molar mandibular ou da sínfise mentoniana.
- Processo comum: um a três implantes dentários de 9-11 mm de comprimento e plataforma de 4mm de diâmetro serão colocados nos maxilares posteriores (áreas pré-molares e molares) abaixo do seio maxilar seis meses após a cirurgia de elevação do seio maxilar. Na altura da colocação dos implantes dentários será recolhido com uma broca trefina uma amostra óssea, de modo a ser realizado uma análise histomorfométrica. Os implantes ficaram submersos durante o processo de osteointegração.

Resultados/ Benefícios esperados:

Com este estudo espera-se comprovar que o substituto ósseo utilizado (Osteobiol Mp3[®]) apresenta iguais resultados para os parâmetros clínicos, histológicos e

radiológicos comparando com o osso autólogos no procedimento de levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral.

Riscos/ Desconforto:

O procedimento cirúrgico de levantamento do seio maxilar para a posterior colocação de implantes dentários é considerada uma cirurgia segura e com baixa prevalência de complicações.

A complicação mais frequente é a perfuração da membrana de Schneider (7- 44%). As complicações menos frequentes registadas são: infecção do seio maxilar ou da membrana barreira e exposição do enxerto.

Características éticas:

Os princípios definidos pela declaração de Helsínquia sobre ensaios clínicos e pesquisas envolvendo humanos estão salvaguardados.

Data __/__/____

Nome do paciente:

Assinatura do paciente:

Declaro que recebi e li a explicação do estudo.

Anexo 2 – Declaração de consentimento informado

Declaração de consentimento Informado

Eu _____ (Nome completo do paciente), portador do documento de identificação nº _____, declaro que compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, acerca da investigação com o título «Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado», conduzido pelo investigador Francisco Diogo Carvalho Correia na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, para a qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive respostas satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da declaração de Helsínquia, a informação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que posso abandonar o estudo e que não terei que suportar qualquer penalização.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para refletir sobre esta proposta de participação.

Nesta circunstância, consinto a minha participação neste projeto de investigação, tal como me foi apresentado pelo investigador responsável sabendo que a confidencialidade dos participantes e dos dados a eles referentes se encontra assegurada.

Mais autorizo que os dados deste estudo sejam utilizados para outros trabalhos científicos, desde que irreversivelmente anonimizados.

Data ____/____/____

Assinatura do paciente:

O investigador:

Nome-Francisco Diogo Carvalho Correia; email: franciscodcorreia@gmail.com;
nº de telefone – 916113727; morada – Rua Dr. Manuel da Silva. 4200-393 Porto

O orientador:

Nome- Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida; email: rfaperio@gmail.com;
morada – Rua Dr. Manuel da Silva. 4200-393 Porto

Anexo 3 – Fichas de recolha de dados

Anexo 3

Nome: _____ Código: _____
Profissão: _____ Data Inscr.: ____/____/____
Morada: _____ Cód. Postal: ____-____
Data Nasc.: ____/____/____ BI: _____
Subsistema de Saúde: _____ N.º: _____
C.S. _____ Benef.: _____
Tlf.(Rs.): _____ Tlf.(Trb.): _____ Tlmv: _____

Data: ____ / ____ / 200__

Enviado por: _____

Enxerto:

Sexo: ☐ M ☐ F Idade: ____

Seio Maxilar 1 - _____

Seio Maxilar 2 - _____

ANTECEDENTES PESSOAIS GERAIS

Consulta o médico regularmente? ☐ Sim ☐ Não Médico assistente: _____
Tel.: _____

Está em tratamento médico? ☐ Sim ☐ Não

Hospitalizações: ☐ Sim ☐ Não Anestesias gerais: ☐ Sim ☐ Não

Precauções anestésicas: ☐ Sim ☐ Não Problemas de cicatrização: ☐ Sim ☐ Não

Alterações da coagulação sanguínea: ☐ Sim ☐ Não

Reacções medicamentosas / reacções alérgicas: ☐ Sim ☐ Não

Medicação actual: _____

- ☐ Patologia cardíaca _____
- ☐ Patologia respiratória _____
- ☐ Asma _____
- ☐ Diabetes _____
- ☐ Epilepsia _____
- ☐ Patologia renal _____
- ☐ Patologia hematológica _____
- ☐ Patologia gastro-intestinal _____
- ☐ Febre reumática _____
- ☐ Doenças infecto-contagiosas: ☐ Hepatite _____ ☐ SIDA ☐ Outra(s) _____
- ☐ Outra(s) patologia(s) _____
- ☐ Observações _____

- ☐ Fumador: ____ cig./dia
- ☐ Álcool : ____ copos/dia; tipo - _____
- ☐ Narcóticos (tipo: _____)
- ☐ Grupo Sanguíneo _____
- ☐ Higiene Oral : ____ x / dia
(boa / regular / má)



Doutoramento em Medicina Dentária

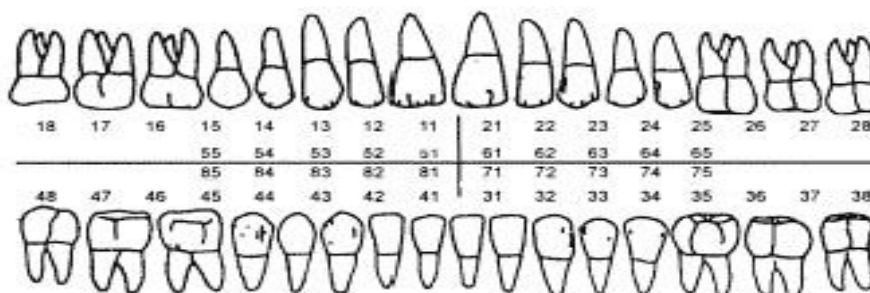
ANTECEDENTES PESSOAIS DENTÁRIOS

Anexo-3

EXAME FÍSICO

Face: assimetria / edema / fístula extra-oral / outro(s) _____
ATMs: trismo / estalidos / crepitações / desvios em abertura e/ou fecho / outro(s) _____
Gânglios: aumentados / outro(s) _____
Amígdalas: amigdalectomia / hipertrofiadas / outro(s) _____
Freio lingual: inserção alta / baixa / outro(s) _____
Freio labial superior: inserção alta / baixa / outro(s) _____
Freios labial inferior: inserção alta / baixa / outro(s) _____
Periodonto: gengivite / tártaro / periodontite localizada ou generalizada / edema / fístula / hipertrofia / retracção / bolsas periodontais / outro(s) _____
Lábio superior: seco / húmido / ulcerado / hipotónico / hipertónico / outro(s) _____
Lábio inferior: seco / húmido / ulcerado / hipotónico / hipertónico / outro(s) _____
Língua: macroglossia / microglossia / geográfica / saburrosa / outro(s) _____

ODONTOGRAMA



Código:

A-Ausente R-Restauração
C-Cariado Ex-Extracção indicada
E-Endodontia PF-Prótese Fixa

ANTECEDENTES FAMILIARES

PLANO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO

O(A) Médico(a) Dentista,

**Anexo 4 – Formulário cirúrgico da
cirurgia de elevação do seio
maxilar**

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

U. PORTO



Doutoramento em Medicina Dentária

Anexo - 4

Nome: _____ Código: _____
Profissão: _____ Data Inscr.: ____/____/____
Morada: _____ Cód. Postal: ____-____
Data Nasc.: ____/____/____ BI: _____
Subsistema de Saúde: _____ N.º: _____
C.S. _____ Benef.: _____
Tlf.(Rs.): _____ Tlf.(Trb.): _____ Tlmv: _____

Data: ____ / ____ / 200 ____

Sexo: ☐ M ☐ F Idade: ____

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Bloco Operatório

☐ Sim
☐ Não

Anestesia

Número de anestubos

☐ Lidocaína (com vasoconstrictor)
☐ Articaina (com vasoconstrictor)
☐ Mepivacaína (sem vasoconstrictor)

Biomaterial

Lado 1: _____

Lado 2: _____

Local de recolha do osso autólogo

Sutura

☐ Simples _____
☐ Contínua _____
☐ Outra(s) _____

Número e tipo de fio ☐

☐ Reabsorvível
☐ Não reabsorvível

Tempo cirúrgico

minutos

Complicações cirúrgicas:

O(A) Médico(a) Dentista,

Anexo 5 – Formulário cirúrgico da colocação dos implantes dentários



Anexo - 5

Nome: _____ Código: _____
Profissão: _____ Data Inscr.: ____/____/____
Morada: _____ Cód. Postal: ____-____
Data Nasc.: ____/____/____ BI: _____
Subsistema de Saúde: _____ N.º: _____
C.S. _____ Benef.: _____
Tlf.(Rs.): _____ Tlf.(Trb.): _____ Tlmv: _____

Data: ____ / ____ / 200__

Sexo: ☐ M ☐ F Idade: ____

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Bloco Operatório

☐ Sim
☐ Não

Anestesia

Número de anestubos

☐ Lidocaína (com vasoconstrictor)
☐ Articaina (com vasoconstrictor)
☐ Mepivacaína (sem vasoconstrictor)

Técnicas cirúrgicas e materiais

☐ Biomateriais: _____
☐ Membranas: _____
☐ Enxertos: _____
☐ Distração óssea: _____
☐ Parafusos osteossíntese: _____
☐ Placas de osteossíntese: _____
☐ Outro(s): _____

Implantes (N.º)

Implante convencional
1 fase cirúrgica _____
2 fases cirúrgicas _____

Recolha óssea para histologia

☐

Sutura

☐ Simples _____
☐ Contínua _____
☐ Outra(s) _____

Número e tipo de fio ☐

☐ Reabsorvível
☐ Não reabsorvível

Tempo cirúrgico

minutos

Preferências dos pacientes relativamente ao tratamento efectuado

- ☐ 1) O local aumentado com ósseo autólogo,
☐ 2) O local aumentado com o substituto ósseo,
☐ 3) Nenhuma/ambos os tratamentos foram igualmente bons,
☐ 4) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente maus.

Complicações cirúrgicas:

O(A) Médico(a) Dentista,

Anexo 6 – Formulário de Follow-up

-

Anexo 7 – Formulário de registo de complicações

Anexo 8 – Formulário de desistências

Anexo 9 – Parecer da comissão de ética da FMDUP

Exm^o Senhor

Dr. Francisco Diogo Carvalho Correia

Estudante do Curso de Doutoramento em Medicina
Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da U.
Porto

25-07-2016

000404

(CC ao Orientador Sr. Prof. Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida)

Assunto: Análise do **Projeto de Investigação**, do Dr. Francisco Diogo Carvalho Correia, intitulado:
*"Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio
maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado"*, a realizar no âmbito do
Curso de Doutoramento em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da U. Porto, orientado
pelo Senhor Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida.

Informo V. Exa. que o projeto supra citado foi:

- **Aprovado**, na reunião da Comissão de Ética do dia 22 de julho de 2016.

Com os melhores cumprimentos,
O Presidente da Comissão de Ética



António Felino
(Professor Catedrático)

Exmo. Senhor

Dr. Francisco Diogo Carvalho Correia

Estudante do Curso de Mestrado em

Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária
da U. Porto

00977

- 9 NOV. 2011

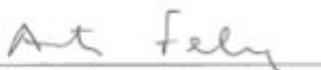
Assunto: Avaliação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto do projecto de investigação subordinado ao tema: "Elevação do seio pela técnica da janela lateral: osso autólogo vs substituto ósseo. Um ensaio clínico randomizado, com avaliação histológica e radiológica".

Informo V.Exa. que o projeto supra citado foi:

- Aprovado.

Com os melhores cumprimentos,

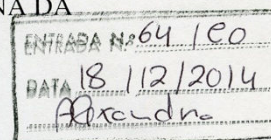
O Presidente da Comissão de Ética



António Felino
(Professor Catedrático)

**Anexo 10 – Protocolo entre
Departamento de Biologia
Experimental do Centro Médico de
Pesquisas da FMUP e o Serviço
de Cirurgia Oral da FMDUP**

PROTOCOLO DE COOPERAÇÃO ENTRE O SERVIÇO DE CIRURGIA
ORAL DA FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO E O DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
EXPERIMENTAL DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO



O Serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), representado pelo seu Diretor Professor Doutor António Cabral de Campos Felino e o Departamento de Biologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), representado pelo seu Diretor Professor Doutor José Manuel Castro Lopes, acordam o seguinte protocolo de cooperação:

1º (Âmbito)

Considerando de grande interesse para a promoção dos seus objetivos o estabelecimento de cooperação em vários domínios da sua atividade, o presente protocolo destina-se à colaboração num projeto de investigação conjunto, que será desenvolvido no âmbito do trabalho de Doutoramento em Medicina Dentária do Mestre *Francisco Diogo Carvalho Correia*, que tem como instituições de acolhimento a FMDUP e o Departamento de Biologia Experimental da FMUP.

O projeto em questão intitula-se “**Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado**”, com orientação científica do Prof. Doutor Ricardo Faria e Almeida (FMDUP) e coorientação científica do Professor Doutor António Cabral de Campos Felino (FMDUP) e da Prof. Doutora Sónia Alexandre Gouveia (Instituto de Engenharia Eletrónica e Telemática da Universidade de Aveiro).

A comissão de ética responsável pela aprovação do projeto é a Comissão de Ética da FMDUP.

seg
AF

2º

(Ação de Cooperação)

Os estudos experimentais a realizar no âmbito deste projeto serão desenvolvidos na FMDUP sob orientação do Prof. Doutor Ricardo Faria e Almeida (FMDUP) e co-orientação do Professor Doutor António Cabral de Campos Felino (FMDUP) e o seu financiamento, quando necessário, será suportado por verbas eventualmente atribuídas a este projeto ou pelo próprio estudante.

Uma vez que parte importante dos trabalhos de investigação não está dependente da disponibilidade imediata de financiamento, o serviço de Cirurgia Oral da FMDUP, na pessoa do seu diretor o Professor Doutor António Cabral de Campos Felino autoriza desde já o início dos trabalhos.

O Departamento de Biologia Experimental da FMUP prestará colaboração na preparação e análise das lâminas histológicas, sob orientação do Prof. Doutor Daniel Pozza. As despesas necessárias para a preparação do material serão suportadas por verbas eventualmente atribuídas a este projeto ou pelo próprio estudante.

3º

(Objetivos)

O objetivo do presente acordo consiste no auxílio do manuseio, análise e interpretação das amostras histológicas ósseas, descrito no protocolo experimental (pág.10-12).

As amostras ósseas serão colhidas com uma broca trefina das zonas posteriores do maxilar, abaixo do seio maxilar, previamente enxertada com osso autólogo ou xenoenxerto, a quando da colocação dos implantes dentários e conservadas em formol tamponado até serem conduzidas ao Departamento de Biologia Experimental da FMUP de forma a serem processadas.

4º

(Interpretação)

Todas as questões decorrentes do presente acordo serão arbitradas e decididas pelos responsáveis, por comum acordo das partes envolvidas.

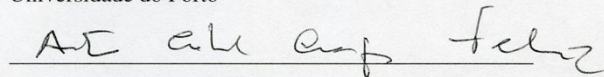
5º

(Disposições finais)

O presente acordo é constituído do por dois exemplares, ficando cada um dos responsáveis de cada um dos serviços com um exemplar. Produz efeitos a partir de 1 de Janeiro, de 2015.

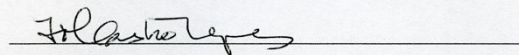
Porto, 17 de Dezembro de 2014

O Diretor do Serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



Professor Doutor António Cabral de Campos Felino

O Diretor do Departamento de Biologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto



Professor Doutor José Manuel Castro Lopes

**Anexo 11 – Protocolo entre o
IEETA I&D da UA e o Serviço de
Cirurgia Oral da FMDUP**

Dez 11

PROTOCOLO DE COOPERAÇÃO ENTRE O SERVIÇO DE CIRURGIA ORAL
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO E O
INSTITUTO DE ENGENHARIA ELECTRÓNICA E TELEMÁTICA DE AVEIRO

O serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), representado pelo seu diretor Professor Doutor António Cabral de Campos Felino e o Instituto de Engenharia Electrónica e Telemática de Aveiro, Unidade de I&D da Universidade de Aveiro (IEETA/UA), representado pelo seu coordenador científico Prof. Doutor Armando J. Pinho.

1º (Âmbito)

Considerado de grande interesse para a promoção dos seus objetivos o estabelecimento de cooperação em vários domínios da sua atividade, acordam entre si o desenvolvimento de um projeto de investigação conjunto que será desenvolvido no âmbito do trabalho de Doutoramento em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentaria da Universidade do Porto do Mestre *Francisco Diogo Carvalho Correia*, que tem como instituições de acolhimento a FMDUP e o IEETA/UA.

O projecto em questão intitula-se “**Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado**”, com orientação científica do Prof. Doutor Ricardo Faria e Almeida (FMDUP) e coorientação científica do Professor Doutor António Campos Felino (FMDUP) e da Prof. Doutora Sónia Alexandre Gouveia (IEETA/UA).

A comissão de ética responsável pela aprovação do projeto é a Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentaria da Universidade do Porto.

2º (Ação de Cooperação)

No sentido de dar início ao desenvolvimento do projeto acima referido, a Prof. Doutora Sónia Alexandre Gouveia (IEETA/UA) ajudará na preparação e análise de dados estatísticos do respetivo

projeto de investigação. Os estudos experimentais a realizar no âmbito deste projeto serão desenvolvidos na FMDUP sob orientação do Prof. Doutor Ricardo Faria e Almeida (FMDUP) e coorientação do Professor Doutor António Campos Felino (FMDUP) e o seu financiamento, quando necessário, será suportado por verbas eventualmente atribuídas a este projeto ou pelo próprio estudante.

Uma vez que parte importante dos trabalhos de investigação não está dependente da disponibilidade imediata de financiamento, o serviço de Cirurgia Oral da FMDUP, na pessoa do seu diretor o Professor Doutor António Cabral de Campos Felino autoriza desde já o início dos trabalhos.

3º (Objetivos)

O objetivo do presente acordo consiste na ajuda na execução, análise e interpretação dos dados estatísticos relacionados com o trabalho de Doutoramento anteriormente mencionado, descrito no protocolo experimental (pág.14-15).

Os dados serão analisados por um avaliador cego que desconheceria os códigos do grupo/tratamento, realizando uma comparação entre grupos. Em particular, avaliar-se-á:

- as diferenças entre grupos para os desfechos contínuos (níveis ósseos), no início do tratamento e após seis meses;
- as diferenças entre grupos no que diz respeito às variáveis histológicas (percentagens de tecido mole, enxerto ósseo residual, osso maturo e imaturo);
- as diferenças na proporção de pacientes com fracasso no tratamento e complicações (variáveis dicotómicas);
- as preferências dos pacientes relativamente ao tratamento efetuado -1) O local aumentado com ósseo autólogo, 2) O local aumentado com o substituto ósseo, 3) Nenhuma/ambos os tratamentos foram igualmente bons, 4) Nenhum/ambos os tratamentos foram igualmente maus;

A comparação das populações terá em conta o desenho de estudo de amostras emparelhadas. Para variáveis contínuas, serão comparadas médias ou medianas populacionais consoante a distribuição dos dados (t-test emparelhado ou Wilcoxon signed-rank test). As proporções serão comparadas

através do teste do qui-quadrado de McNemar, ou alternativas paramétricas. Todas as comparações estatísticas serão realizadas com um nível de significância de 0,05.

Os dados de preferência do tipo de enxerto ósseo (recolhidos no dia em que se colocam os implantes dentários) serão analisados como dados binários de um estudo de cross-over. Os métodos propostos por Curtin serão usados para calcular odds ratio com um intervalo de confiança de 95% para preferir a intervenção de um tipo sobre o outro.

4º (Interpretação)

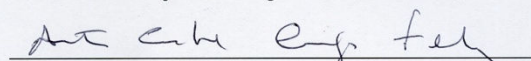
Todas as questões decorrentes do presente acordo serão arbitradas e decididas pelos responsáveis, por comum acordo das partes envolvidas.

5º (Disposições finais)

O presente acordo é constituído do por dois exemplares, ficando cada um dos responsáveis de cada um dos serviços com um exemplar. Produz efeitos a partir de 1 de Janeiro, de 2015.

Porto, 17 de Dezembro de 2014

Diretor do Serviço de Cirurgia Oral da FMDUP,



Professor Doutor António Cabral de Campos Felino

Coordenador Científico do IBETA/UA,

IBETA
Instituto de Engenharia Electrónica e
Tecnologia de Alentejo

Campus Universitário de Santiago
Prof. Doutor Armando J. Pinho

Telef. 234 370 500 • Fax 234 370 545

**Anexo 12 – Parecer de aprovação
do projeto de tese e nomeação
dos orientadores**

Exmo. Senhor
Mestre Francisco Diogo Carvalho Correia
Rua da Restauração, n.º 300, 1.º
4050-465 Porto

000062 Porto, 20 de janeiro de 2017
DMDB 201008410

Assunto: Aprovação do Projeto de Tese e nomeação dos Orientadores no âmbito do Doutoramento em Medicina Dentária.

Vimos por este meio informar V.ª Ex.ª, que o Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, em reunião do dia 07 de dezembro de 2016, aprovou o seu projeto de tese intitulado "Avaliação histológica, radiológica e clínica entre autoenxerto e xenoenxerto na elevação do seio maxilar por osteotomia lateral: um ensaio clínico randomizado controlado" como estudante de Doutoramento em Medicina Dentária.

Mais informamos, que foi ainda aprovada a nomeação do Senhor Orientador, o Prof. Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e do(a) Senhor(a) Orientadores em regime de coorientação o Prof. Doutor António Cabral de Campos Felino, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e a Prof.ª Doutora Sónia Cristina Alexandre Gouveia, Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro e Investigadora do Instituto de Engenharia Eletrónica e telemática da Universidade de Aveiro.

Com os melhores cumprimentos,

O Diretor,

(Miguel Fernando da Silva Gonçalves Pinto)
Professor Catedrático

SC/

Rua Dr. Manuel Pereira da Silva – 4200-393 Porto – Portugal
Telefone: 22 090 11 00 – Fax: 22 090 11 01
www.fmd.up.pt