

Avaliação da densitometria óssea de tecido ósseo neoformado após distração osteogênica mandibular

Maria Tereza Moura de Oliveira*, Leandro Dorigan de Macedo**, Elaine A. Del Bel***, Plauto Watanabe****, Rubens Ferreira de Albuquerque Jr.*****

Resumo

Objetivo: avaliar radiograficamente a qualidade óssea no local da distração osteogênica. **Metodologia:** vinte ratos foram divididos em 2 grupos: Distração Osteogênica (DO) e Controle (C). Os animais do grupo DO foram submetidos à osteotomia da mandíbula, fixação de um aparelho distrator e aplicação de força de distração osteogênica. Os animais do grupo C serviram como controle para a avaliação do tecido ósseo produzido pela técnica da distração osteogênica. As mandíbulas desses animais foram segmentadas transversalmente, tiveram seus segmentos separados em 2,5mm de forma aguda no ato cirúrgico e fixados nessa posição. Nos 2 grupos, os animais foram sacrificados com 2 e 6 semanas após o término da DO (5 animais em cada período). As mandíbulas foram radiografadas simultaneamente, sobre o mesmo filme radiográfico. As imagens obtidas foram digitalizadas e submetidas à análise de densitometria óssea. **Resultados e Conclusões:** os grupos DO e C não apresentaram diferenças estatísticas na neoformação óssea nos períodos analisados. As mandíbulas dos dois grupos apresentaram consolidação incompleta na segunda semana e consolidação completa 6 semanas após a distração osteogênica e estabilização. As diferenças encontradas entre esses dois períodos foram significativas apenas para o grupo DO.

Palavras-chave: Distração osteogênica. Densitometria óssea. Ratos.

INTRODUÇÃO

Distração Osteogênica é um método desenvolvido para induzir neoformação tecidual entre dois segmentos de um osso, por meio de uma força lenta e progressiva de tração. Pode ser classificada em dois tipos básicos: a distração fiseal, que envolve a separação da epífise e diáfise de um osso longo, e a calotaxis, que consiste na distensão gradual de um calo ósseo formado ao redor de uma linha de

fratura ou osteotomia, estimulando e mantendo a regeneração e atividade de crescimento dos tecidos adjacentes duros e moles²².

Em virtude de dificuldades clínicas associadas ao primeiro tipo, como a fragilidade dos tecidos epifisários para a fixação de sistemas mecânicos de tração e a inibição da neoformação óssea pelo trauma gerado por estes sistemas, o princípio que vem sendo mais utilizado nas distrações

* Mestre em Reabilitação Oral na Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP.

** Doutor em Reabilitação Oral na Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP.

*** Professora. Dra. do Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP.

**** Professor Dr. do Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP.

***** Prof. Dr. do Departamento de Materiais Dentários e Prótese da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP.

osteogênicas em modelos experimentais e aplicações clínicas é o da calotasis.

Na distração osteogênica contínua ocorre regeneração do osso intramembranoso, enquanto no processo de distração não contínuo a regeneração segue um padrão de ossificação endocondral. Aparentemente, com uma aplicação de força contínua e de menor intensidade, a regeneração óssea ocorre numa velocidade mais rápida e apresenta um período menor de consolidação¹⁵. Também há menor possibilidade de modificações degenerativas do nervo alveolar inferior quando uma força contínua e de menor intensidade é aplicada na mandíbula¹¹.

Outro fator a ser considerado, é o período de manutenção do aparelho de disjunção para estabilização do osso neoformado. Vários modelos de distratores têm sido produzidos e avaliados⁶, apresentando variações e adaptações^{8,10}.

O método da Distração Osteogênica alterou a forma de tratamento dos defeitos craniofaciais congênitos e adquiridos^{2,9}. Por meio do uso de vetores de força é possível obter-se a remodelação significativa e estável dos ossos, em sentidos variados, sem intervenções cirúrgicas extensas^{19,25}. Aparelhos intra e extrabucais têm sido desenvolvidos e utilizados para esse propósito^{1,9}.

Recentemente, a Distração Osteogênica também têm sido aplicada com sucesso nas cirurgias de aumento de rebordo, em substituição às técnicas de enxerto ósseo, especialmente para a colocação de implantes dentários^{3,7,21}, entretanto, pouco se conhece sobre a densidade do osso neoformado.

Os efeitos do vetor da distração, a estabilização do distrator e a intensidade e frequência da distração do calo ósseo são variáveis que têm sido examinadas em vários estudos¹⁵.

Há diversas formas de avaliação da qualidade do tecido ósseo neoformado, obtido por meio da técnica de distração osteogênica.

Mansini¹⁸ comparou técnicas para avaliação de densidades ósseas a partir de imagens padronizadas, obtidas com a técnica de emissão dupla

de raios X, usando filmes periapicais, digitalização por *scanner* e determinação manual da área a ser analisada. Lodder et al.¹⁷ avaliaram a reprodutibilidade do sistema apresentado por Mansini¹⁸ e obtiveram resultados satisfatórios. Simões, Araújo e Bittencourt²⁷ utilizaram filmes oclusais, *scanner* de mesa e o *software* Dentscan Dentview (APICA Eng. Ltda-Dental Technologies; Necher, Israel) para determinar a densidade óssea em sutura de maxila, obtendo resultados satisfatórios. Landim, Junqueira e Rocha¹⁶ compararam métodos de avaliação da densidade óssea de mandíbulas de cães radiografando pares de hemi-mandíbulas sobre filmes oclusais, com a face vestibular voltada para o aparelho de raios X, escala padrão Al e fotodensitômetro. No entanto, são escassas na literatura as informações sobre a densidade óssea da mandíbula após a aplicação da distração osteogênica.

O objetivo desse trabalho foi avaliar o tecido ósseo neoformado em mandíbulas de ratos submetidas à Distração Osteogênica, por meio de análise de densitometria óssea em imagens radiográficas digitalizadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Vinte ratos adultos machos, da raça Wistar, pesando aproximadamente 300 gramas, oriundos do Biotério Central do Campus de Ribeirão Preto - USP, foram selecionados e alojados em caixas, em grupos de 4, com livre acesso à água e alimento, temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) e ciclo claro/escuro de 12/12 horas, sendo o início do período de claro às 7:00 horas.

Os animais foram divididos em 2 grupos: Distração Osteogênica (DO) e Controle (C) e submetidos à cirurgia para fixação de um aparelho distrator e osteotomia da mandíbula.

Etapa cirúrgica

Os animais foram anestesiados com a solução anestésica hidrato de cloral a 10%, na dosagem de 0,4ml para cada 100g, injetada por via intraperitoneal.

Os animais foram devidamente anestesiados e uma incisão de aproximadamente 1cm de extensão foi realizada na região submentoniana direita. As fibras dos músculos masseter e bucinador foram divulsionadas por meio de tesoura cirúrgica de ponta romba (tipo Lexer BC 590, Duflex), e o periósteo incisado com bisturi e afastado com curetas (Golgran n° 3) adaptadas.

Na mandíbula exposta foram preparados dois orifícios bicorticais com uma broca de 3/64 polegadas de diâmetro, montada em contra-ângulo (Kavo, São Paulo/SP, Brasil) e motor elétrico para implantes (Dentscler, Ribeirão Preto - SP, Brasil), ajustado em 3000rpm, com irrigação constante e abundante com soro fisiológico. Os orifícios foram posicionados a uma distância de 3mm no aspecto mesial e 3mm no aspecto distal em relação ao local pré-determinado para a osteotomia transversal do corpo mandibular. Dois pinos pré-fabricados de titânio comercialmente puro (MDT Ind. e Com. de Implantes Ortopédicos LTDA., Rio Claro/SP, Brasil) de 13mm de comprimento por 1,2mm de diâmetro foram rosqueados nos orifícios e a mandíbula foi seccionada. A osteotomia teve como referências o início do ramo ascendente, no aspecto superior, e um ponto situado a aproximadamente 1mm, no aspecto mesial, à parte mais profunda da chanfradura inferior do corpo mandibular. O corte do tecido ósseo foi realizado com um disco sinterizado fino (DFS, Riedenburg, Germany), com 9mm de diâmetro, previamente montado em contra-ângulo, com o motor elétrico para implantes. Após a fixação, os pinos tiveram suas extremidades unidas a um disjuntor ortodôntico (Morelli, n° 6, Sorocaba/SP, Brasil) de 6,5mm, com resina acrílica vermelha da marca Duraley (Reliance®, Polidental Ind. Com. Ltda., São Paulo/SP, Brasil), aplicada com pincel. Este conjunto pinos/disjuntor foi chamado de distrator.

Após a fixação do distrator, procedeu-se à sutura dos tecidos em camadas. Primeiramente, foi suturado o tecido muscular com fio de seda 4.0 (Ethicon, Johnson & Johnson, São José dos Cam-

pos/SP, Brasil) e em seguida a pele, com fio de seda 5.0. Em seguida, cada animal recebeu uma dose de 0,1mL/100gr de peso do antibiótico Pentabiótico Veterinário Pequeno Porte (Fort Dodge®, Campinas/SP, Brasil).

Após um período de 7 dias, os aparelhos dos animais do grupo DO foram ativados, produzindo um afastamento gradual dos segmentos mandibulares de 0,5mm/dia, durante 5 dias seguidos, o que resultou num alongamento total do corpo mandibular de 2,5mm. Os segmentos foram então estabilizados e os animais sacrificados nos períodos de 2 e 6 semanas de estabilização (5 animais para cada período). Os animais do grupo C foram mantidos nas mesmas condições e submetidos aos mesmos procedimentos cirúrgicos, com a exceção de que, neste grupo, o aparelho distrator foi ativado em 2,5mm, em uma só etapa, no final do ato cirúrgico. Os sacrifícios dos animais também ocorreram após 2 e 6 semanas (5 animais para cada período).

Após o sacrifício, as mandíbulas dos dois grupos foram separadas do crânio e tiveram os tecidos moles cuidadosamente removidos. Foram então, em conjunto, posicionadas com as bordas inferiores assentadas sobre um único filme radiográfico extrabucal (T-MAT, Kodak, Kodak do Brasil Ltda., São José dos Campos/SP, Brasil). Um aparelho de raios X (Weber, tipo 11R, Weber Company, USA) foi posicionado perpendicularmente ao filme, a uma distância foco-filme de 40cm, e uma tomada radiográfica foi realizada com os seguintes fatores físicos de exposição: 10mA, 64,5kVp e 0,16 segundos de exposição. Todos esses fatores foram monitorados pelo aparelho/sistema Victdreen NERO 6000B (Non-Invasive Evaluator Radiation Outputs, Modelo 6000B, Victoreen Inc-USA). A radiografia obtida foi, então, digitalizada com um *scanner* profissional (Expression 636, EPSON Ltda, USA) e recortada segundo as áreas de interesse com o programa Adobe Photoshop 7.0.1 (Adobe, Adobe System Corporation Inc., USA). As imagens resultantes, contendo o osso neoformado pela distração osteogênica, foram submeti-

das à análise de densitometria óssea com o programa Spidex (S3DX, Spidex comp., Nova York, USA). Para essa análise, foram traçadas duas linhas diagonais partindo dos vértices de um quadrilátero regular, inscrito em uma área correspondente ao tecido ósseo neoformado. Em cada linha, foram determinados 100 pontos de mensuração. A densidade final para cada mandíbula foi a média dos valores encontrados ao longo das duas linhas. Os resultados foram analisados estatisticamente com o teste Wilcoxon Rank Sum.

RESULTADOS

As imagens das mandíbulas dos grupos DO juntamente com as do grupo C foram obtidas através de uma única tomada radiográfica (Fig. 1). A figura 2 mostra as áreas selecionadas e recortadas a partir da imagem radiográfica inicial com o programa Photoshop, e as linhas de mensuração da densidade óssea definidas com o programa Spidex. A tabela 1 apresenta as medianas dos valores de densidade óssea obtidos para cada mandíbula dos animais dos dois grupos sacrificados após 2 e 6 semanas de estabilização e o resultado da análise estatística.

Os valores de densidade óssea encontrados nos grupos DO de 2 e 6 semanas foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos DO e C, para nenhum dos períodos analisados.

DISCUSSÃO

Embora Ilizarov¹² tenha demonstrado que a força de tensão por *stress*, em tecidos submetidos à distração, promove ativação metabólica, vasculogênese e nova formação óssea, a utilização desta técnica na Odontologia se restringiu, até recentemente, ao tratamento de máis formações craniofaciais^{12,25}. Com o advento dos implantes osseointegrados, a técnica passou a ser empregada em cirurgias de aumento de rebordo ósseo em substituição às cirurgias de enxerto.

Os estudos nas áreas odontológica e médica têm sido concentrados na investigação da dinâ-

mica de formação do tecido ósseo e nas características mecânicas do osso neoformado^{13,22,24}. O objetivo dos estudos clínicos, na sua maioria, tem sido determinar o tempo ideal para a remoção do aparelho distrator e avaliar se o tecido ósseo

Tabela 1 – Valores das medianas das densidade ósseas dos animais dos grupos Distração Osteogênica e Controle sacrificados após 2 e 6 semanas de estabilização.

Ratos	Densidade Óssea			
	DO		C	
	2 semanas*	6 semanas*	2 semanas	6 semanas
1	63.0	93.0	65.5	76.0
2	79.0	88.0	65.0	74.5
3	45.0	83.0	60.0	80.5
4	76.0	74.5	78.7	104.0
5	96.5	110.0	78.0	78.0

* $p < 0,05$ (Wilcoxon Rank-Sum)

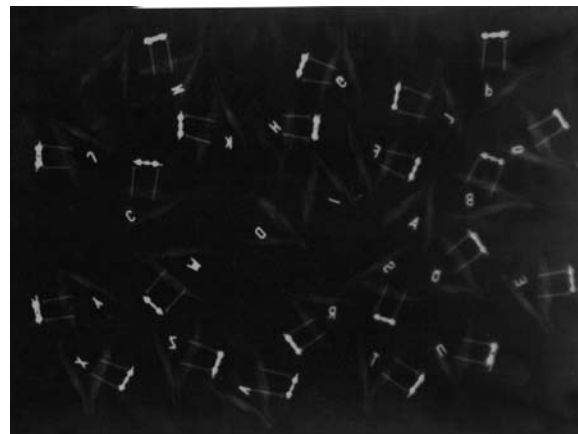


FIGURA 1 - Filme radiográfico com todas as imagens (todas as mandíbulas analisadas com as respectivas letras de identificação).

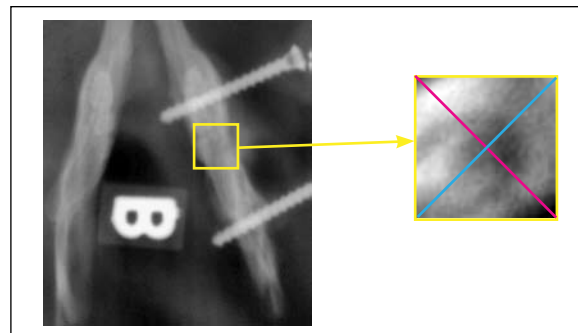


FIGURA 2 - Imagem radiográfica selecionada e as linhas para medição da densidade óssea definidas.

neoformado possui propriedades mecânicas suficientes para resistir aos esforços aos quais será submetido sem se fraturar¹³. Frente à necessidade de se avaliar a qualidade do tecido ósseo neoformado, os estudos com densitometria óssea e suas aplicações na Odontologia tem sido cada vez mais freqüentes^{16,18,27}.

A avaliação da qualidade do tecido ósseo por meio de densitometria é largamente utilizada na Medicina, principalmente no diagnóstico e acompanhamento de osteoporose, em ossos longos.

Em estudos que utilizaram aparelho de raios X^{16,17,18,27} odontológico, há discussões sobre as possíveis variações no tempo de exposição, Kvp e Ma em diferentes tomadas radiográficas, mesmo quando realizadas em um mesmo aparelho com as mesmas calibrações. Essas variações poderiam afetar os resultados finais da densidade óssea. A utilização do filme radiográfico (T-MAT, Kodak) e aparelho (Weber, tipo 11R, USA) neste trabalho, permitiu a obtenção das imagens das vinte mandíbulas analisadas através de uma única tomada radiográfica, eliminando essas variáveis.

Embora os grupos DO de 2 e 6 semanas tenham apresentado diferenças estatísticas, o mesmo não ocorreu entre os mesmos períodos do grupo C e entre os grupos DO e C. Esses resultados indicam que o processo da distração osteogênica induziu a formação e diferenciação de tecido ósseo de forma mais acelerada do que ocorreu no grupo controle, no período analisado. O fato de não terem sido observadas diferenças estatísticas entre o grupo que foi submetido à distração osteogênica e o grupo controle pode estar associado ao número limitado da amostra neste estudo ou à alta variabilidade observada nos valores densitométricos. Os valores do grupo DO foram, entretanto, consideravelmente maiores que os valores do grupo C, o que salienta que o pequeno número de espécimes nesse estudo induziu à indiferença estatística para os dados. É possível ainda, que uma eventual redução na estabilidade do aparelho distrator, durante o período de distração ou de contenção, possa ter provocado uma interferência no proces-

so cicatricial e, conseqüentemente, nos ritmos de mineralização observados.

Na literatura, o processo de ossificação durante a DO é controverso^{4,14,26,28}. Ainda não está claro se a aceleração na formação do calo ósseo, na distração osteogênica, ocorre em função da maturação rápida da matriz de colágeno, com subsequente ganho na área de superfície por deposição osteóide, ou se é predominantemente dependente de efeitos estimulantes sobre a proliferação de osteoblastos. O efeito das forças de tensão na diferenciação fenotípica de osteoblastos e na sua capacidade de produzir tecido ósseo mineralizado é pobremente compreendido.

Investigações ultra-estruturais têm revelado que a malha de colágeno e a formação mineral estão envolvidas na regeneração óssea a partir de cargas mecânicas. Estudos recentes revelaram que tensões hiperfisiológicas, produzidas na área de distração osteogênica, dificultam ou impedem a formação e a mineralização da matriz óssea. Tais estudos demonstraram que tensões em maiores amplitudes reduzem a expressão de proteínas específicas da matriz óssea e provocam alterações estruturais das fibras de colágeno, afetando sua microestrutura, o que causa redução na mineralização no tecido ósseo^{5,20,29}.

A orientação espacial das fibras de colágeno, aparentemente, está associada com diferentes processos de mineralização. Exemplares de segmentos ósseos submetidos a menores tensões demonstraram formação de cristal maduro, enquanto tensões elevadas e moderadas de 20 micro-strains promoveram a formação de cristais imaturos, contendo predominantemente apatita em desenvolvimento²². Além disso, foi observada redução no conteúdo mineral, por volume, em níveis elevados de cargas mecânicas.

Vários fatores podem ter contribuído para a igualdade estatística entre os grupos DO e C, tais como a dimensão total da abertura (2,5mm) e a freqüência de ativações do aparelho. Aparentemente, a separação aguda de apenas 2,5mm

seguida da estabilização dos segmentos mandibulares não impediu a organização e diferenciação do tecido conjuntivo em tecido ósseo mineralizado no grupo controle. É possível que uma pequena modificação do modelo experimental, com ligeiro aumento na separação dos segmentos mandibulares, resultasse em prejuízo maior na neoformação óssea do grupo controle sem, contudo, interferir na cicatrização do grupo DO.

Sabe-se que a velocidade de distração e, conseqüentemente, a tensão induzida nas fibras de colágeno são também fatores de importância para o sucesso da distração osteogênica. Neste trabalho foi realizada uma abertura diária de 0,5mm. Mizuta et al.²³ relataram maior densidade óssea com aberturas menores, mas com maior frequência. Esses autores aplicaram, em galinhas, um método automatizado que promove aberturas de 0,00625mm/hora, 12 vezes por dia, obtendo resultados superiores quando comparado com aberturas de 0,375mm a cada doze horas. A ossificação encontrada no primeiro grupo foi apenas intramembranosa, enquanto no segundo grupo foi endocondral e intramembranosa.

A abertura de 0,5mm a cada 24 horas, realizada no presente estudo, pode ter induzido tensão suficiente para impedir a organização do tecido con-

juntivo e a maturação do tecido ósseo no grupo DO, de forma mais acelerada em relação ao grupo Controle.

Estudos futuros, com ciclos mais frequentes de aplicação de forças e afastamentos finais maiores dos segmentos mandibulares, poderão ser capazes de detectar diferenças quanto à qualidade e quantidade de neoformação óssea com o uso da técnica da distração osteogênica neste modelo experimental.

CONCLUSÕES

1) A densidade radiográfica observada neste experimento foi significativamente maior no grupo DO de 6 semanas quando comparada à do grupo DO de 2 semanas. O mesmo não ocorreu no grupo controle.

2) Não houve diferença estatística entre o grupo controle e o Distração Osteogênica, sugerindo que uma fenda de 2,5mm de amplitude não impede a regeneração óssea da mandíbula do rato.

AGRADECIMENTO

À FAPESP pelo apoio financeiro ao projeto (Processo n° 0302601-0).

Enviado em: Setembro de 2004
Revisado e aceito: Outubro de 2004

Evaluation of the neoformed osseous density after mandibular osteogenic distraction

Abstract

Aim: radiograph evaluation of osteogeneous distraction sites. **Methods:** twenty rats were divided in 2 groups: Osteogeneous Distraction (OD) and Control (C). The animals of the OD group were subjected to mandibular osteotomy, fixation of a distractor device and application of osteogenic distraction force. Rats of the C groups were used as control on the evaluation of the osseous tissue formed from the osteogeneous distraction technique. These animals mandible (C group) were transversely segmented, the segments were accurately separated one from other in 2,5mm and then fixed in position. The animals of both groups were sacrificed after 2 and 6 weeks of the end of the OD (5 animals in each period for both groups). All of the mandible were simultaneously radiographed over the same radiographic film. Images obtained from X-ray were scanned and the osseous densitometry performed. **Results and Conclusions:** there were found no significant difference between 2 groups in none of the periods evaluated. Mandible of both groups showed incomplete osseous consolidation after 2 weeks while after 6 weeks it was found complete consolidation. It was found significant difference in osseous densitometry between the periods of evaluation (2 and 6 weeks) only to OD group.

Key words: Osteogeneous distraction. Osteogeneous densitometry. Rats.

REFERÊNCIAS

- ALTUNA, G.; WALKER, D. A.; FREEMAN, E. Surgically assisted rapid orthodontic lengthening of the maxilla in primates: a pilot study. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 107, no. 1, p. 531-536, 1995.
- ALTUNA G, WALKER DA, FREEMAN E. Surgically assisted-rapid orthopedic lengthening of the maxilla in primates: relapse following distraction osteogenesis. **Int J Adult Orthodon Orthognath Surg**, Chicago, v. 10, n. 4, p. 269-75, 1995.
- BLOCK, M. S.; ALMÉRICO, B.; CRAWFORD, C.; GARDINER, D.; CHANG, A. Bone response to functioning implants in dog mandibular alveolar ridges augmented with distraction osteogenesis. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v. 13, no. 2, p. 342-351, 1998.
- CALIFANO, L.; CORTESE, A.; ZUPI, A.; TAJANA, G. F. Mandibular lengthening by external distraction: An experimental study in the rabbit. **J Maxillofac Surg**, Stuttgart, no. 52, v. 6, p. 115-121, 1994.
- FRATZL, P.; MISOF, K.; ZIZAK, I. Fibrillar structure and mechanical properties of collagen. **J Struct Biol**, San Diego, v. 122, no. 119, p. 115-126, 1998.
- FORWOOD, M. R. Modification of the in vivo four-point loading model for studying mechanically induced bone adaptation. **Bone**, New York, v. 23, no. 2, p. 307-310, 1998.
- GAGGL, A.; SCHULTES, G.; REGAUER, S.; KARCHER, H. Healing process after alveolar ridge distraction in sheep. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 90, p. 420 - 429, 2000.
- GRAYSON, B. H.; ROWE, N. M.; HOLLIER, L. H.; WILLIAMS J. K.; MCCORMICK, S.; LONGAKER, M. T. Development of a device for the delivery of agents to bone during distraction osteogenesis. **J Craniofac Surg**, Boston, v. 12, p. 19-25, 2001.
- HOLZHAUER, D. P.; LARSEN, P. E.; MILORO, M.; VIG, K. W. Distraction osteogenesis of the mandible with a modified intraoral appliance: a pilot study in miniature pigs. **Int J Adult Orthodon Orthognath Surg**, Chicago, v. 13, p. 241-247, 1998.
- HU, J.; LI, J.; WANG, D.; BUCKLEY, M. J.; AGARWAL, S. Differences in mandibular distraction osteogenesis after corticotomy and osteotomy. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 31, p. 185-189, 2002.
- HU, J.; TANG, Z.; WANG, D.; BUCKLEY, M. J. Changes in the inferior alveolar nerve after mandibular lengthening with different rates of distraction. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 59, p. 1041-1045, 2001.
- ILIZAROV, G. A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. **Clin Orthop**, Philadelphia, v. 33, p. 249-281, 1989.
- JIHUA, L.; DAZHANG, W.; ZHENGLONG, T.; ZHANWEI, G. Biochemical properties of regenerated bone by mandibular distraction osteogenesis. **Clin J Traumatol**, v. 2, no. 5, p.67-70, 2002.
- KARAHARJU-SUVANTO, T.; PELTONEN, J. L., KARAHARJU, E. O. Distraction osteogenesis of the mandible: an experimental study on sheep. **J Oral Maxillofac Surgery**, Philadelphia, v. 3, no. 21, p. 52-65, 1992.
- KESSLER, P. A.; MERTEN, H. A.; NEUKAM, F. W.; WILTFANG, J. The effects of magnitude and frequency of distraction forces on tissue regeneration in distraction osteogenesis of the mandible. **Plast Reconstr Surg**, Hagerstown, v. 109, p.171-80, 2002a.
- LANDIN, K. T.; JUNQUEIRA, J. C.; ROCHA, R. F. Influence of the simvastatin on bone regeneration of mandibles of rats. **PGR - Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos**, São José dos Campos, v. 5, n. 1, p.78-83, 2002.
- LOODER, M. C. et al. Reproducibility of bone mineral density measurement in daily practice. **Ann Rheum Dis**, London, v. 3, n. 63, p. 285-289, 2004.
- MANSINI, R. Avaliação *in vitro* da densidade óssea de mandíbulas edêntulas por meio do sistema de dupla emissão de raios X (DXA) e pela digitalização de radiografias intrabucais com filme Ultra-Speed "D". **Revista da Pós-Graduação da Faculdade de odontologia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 205-213, 2000.
- MEHRARA, B. J.; ROWE, N. M.; STEINBRECH, D. S.; DUDZIAK, M. E.; SAADEH, P. B.; MCCARTHY, J. G. Rat mandibular distraction osteogenesis: II. Molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression. **Plast Reconstr Surg**, Hagerstown, v. 103, p. 536-537, 1999.
- MEYER, U.; MEYER, T.; VOSSHANS, J.; JOOS, U. Decreased expression of osteocalcin and osteonectin in mandibular distraction osteogenesis. **J Craniomaxillofacial Surg**, Edinburgh, v. 25, no. 27, p. 46-60, 1999.
- MEYER, U.; JOOS, U.; KRUSE-LOSLER, B. Mechanically induced tissue response during distraction. In: MEYER, U. et al. **Craniofacial Distraction Osteogenesis**. 1st ed. St. Louis: Mosby, 2001. p.42-52.
- MEYER, U.; TERODDE, M.; JOOS, U.; WIESMANN, H. P. Mechanical stimulation of osteoblasts in cell culture. **Mund Kiefer Gesichtschir**, Berlin, v. 5, p. 166-172, 2001.
- MIZUTA, H. et al. Effect of distraction frequency on bone formation during bone lengthening: a study in chickens. **Acta Orthop Scand**, Basingstoke, v. 74, p. 709-713, 2003.
- NOVAES, A. B.; PAPALEXIOU, V.; GRISI, M. F.; SOUZA, S. S.; TABBA, M.; KAJIWARA, J.K. Influence of implant microstructure on the osseointegration of immediate implants placed in periodontally infected sites. **Clin Oral Implants Res**, Copenhagen, v. 1, no. 15, p. 34-43, 2004.
- ROWE, R. M.; MEHARA, B. J.; DUDZIAK, M. E.; STEINBRECH, D. S.; MACKOOL, R. J.; GITTES, G. K.; MCCARTHEY, J. G.; LONGAKER, M.T. Rat mandibular distraction osteogenesis: Part I. Histologic and Radiographic Analysis. **Plast Reconstr Surg**, Hagerstown, v. 102, no. 6, p. 2022-2032, 1998.
- SAWAKI, Y.; OHKUBO, H.; HIBI, H.; UEDA, M. Mandibular lengthening by distraction osteogenesis using osseointegrated implants and an intraoral device: a preliminary report. **J Oral Maxillofacial Surg**, Philadelphia, v. 3, no. 54, p.62-69, 1996.
- SIMÕES, F. X. P. C.; ARAÚJO, T. M.; BITTENCOURT, M. A.V. Avaliação da manutenção óssea na sutura palatina mediana, após expansão rápida da maxila, por meio da imagem digitalizada. **R Dental Press Ortodon Ortop Facial**, Maringá, v. 8, n.1, p. 59-67, 2003.
- STEWART, K. J.; LVOFF, G. O.; WHITE, S. A. Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. **J Craniomaxillofacial Surg**, Edinburgh v. 43, no. 26, p. 56-63, 1998.
- TAKANO, Y.; TURNER, C. H.; OWAN, I. Elastic anisotropy and collagen orientation of osteonal bone are dependent on the mechanical strain distribution. **J Orthop Res**, Hoboken, v. 17, no. 59, 25-33, 1999.

Endereço para correspondência

Leandro Dorigan de Macedo
R. Gal. Osório, nº 1063, Apto. 32 - Centro
CEP: 14.010-000 - Ribeirão Preto/SP
E-mail: dorigan@bol.com.br