

**Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico**

Carlos Estevan Cidral Stutz

**Utilização da rhBMP-2/ACS associado ao Bio-Oss como alternativa ao osso autógeno em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo: relato de caso clínico.**

CURITIBA  
2015

Carlos Estevan Cidral Stutz

**Utilização da rhBMP-2/ACS associado ao Bio-Oss como alternativa ao osso autógeno em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo: relato de caso clínico.**

Monografia apresentada ao Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Jaques Luiz

CURITIBA  
2015

Carlos Estevan Cidral Stutz

Utilização da rhBMP-2/ACS associado ao Bio-Oss como alternativa ao osso autógeno em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo: relato de caso clínico.

Presidente da banca (Orientador): Prof. Jaques Luiz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dalton Suzuki

Prof. Dr. Luis Francisco Gomes Reis

Aprovada em: 19/06/2015

## **Dedicatória**

Dedico esse trabalho à minha esposa, minha maior incentivadora, sempre me apoiando e me ajudando a realizar meus objetivos e aos meus pais, por toda dedicação e por me proporcionarem todas as condições para me tornar um cirurgião-dentista e sempre incentivarem os meus estudos.

## **Agradecimentos**

Aos professores Edivaldo Coró, Jaques Luiz e Vitor Coró pela dedicação durante o curso e por todo o conhecimento que me foi passado.

Ao Ilapeo e aos seus funcionários que nos proporcionaram toda estrutura e os recursos necessários para que pudéssemos aproveitar ao máximo o curso.

Aos meus colegas pela amizade, pela troca de conhecimento e por todo esforço e dedicação para que juntos nos tornássemos especialistas.

## Sumário

Resumo

1. Introdução .....	08
2. Revisão da literatura .....	10
3. Proposição .....	22
4. Artigo científico.....	23
5. Referências .....	40
6. Anexo .....	42

## Resumo

A reabilitação dentária utilizando implantes osseointegráveis na região posterior de maxila tem sido um desafio na implantodontia. Pacientes desdentados nessa região muitas vezes apresentam perda do processo alveolar e pneumatização do seio maxilar, limitando dessa forma o volume ósseo para instalação de implantes. O procedimento cirúrgico mais utilizado para correção desse problema é o levantamento de seio maxilar. Nas últimas décadas inúmeros materiais de enxertia óssea foram utilizados para levantamento de seio maxilar, entre todos eles o osso autógeno é considerado o padrão ouro, porém existem desvantagens relacionadas ao seu uso. Com a descoberta das BMPs e com a aprovação da FDA em utilizar a rhBMP-2/ACS em levantamentos de seio maxilar, ela se tornou uma alternativa ao osso autógeno. Esse trabalho tem como objetivo através de uma revisão de literatura avaliar a utilização da rhBMP-2/ACS em levantamentos de seio maxilar. Após análise da literatura, concluiu-se que a rhBMP-2/ACS demonstrou uma capacidade excelente em induzir um novo osso, com qualidade e características similares ao osso nativo. Além de cumprir seu papel como enxerto, ela se mostrou segura e oferece ao paciente um menor *stress* cirúrgico, uma diminuição do risco de infecção e um pós-operatório muito mais rápido e confortável.

Palavras- Chave: Seio Maxilar; Transplante Ósseo; rhBMP-2 proteína, recombinante.

## **Abstract**

The dental rehabilitation using dental implants in the posterior maxilla has been a challenge in implantology. Edentulous patients in this region often have loss of the alveolar process and pneumatization of the maxillary sinus, thereby limiting bone volume for implant placement. The most common surgical procedure to correct this problem is the sinus lift. In recent decades numerous bone grafting materials were used for maxillary sinus lifting, among them all the autogenous bone is considered the gold standard, but there are disadvantages associated with its use. With the discovery of BMPs and with FDA approval to use the rhBMP-2/ACS in the maxillary sinus surveys, it has become an alternative to autogenous bone. This paper aims through a literature review to evaluate the use of rhBMP-2/ACS in the maxillary sinus lifts. After analysis of the literature, it was concluded that the rhBMP-2/ACS demonstrated an excellent ability to induce new bone quality and characteristics similar to native bone. In addition to fulfilling its role as a graft, it proved to be safe and offers the patient a minor surgical stress, a decreased risk of infection and a much faster and comfortable postoperatively.

**Keywords:** Maxillary Sinus; Bone Transplantation; rhBMP-2 protein, recombinant.

## 1.Introdução

A reabilitação dentária utilizando implantes osseointegráveis na região posterior de maxila tem sido um desafio na implantodontia. Pacientes desdentados nessa região muitas vezes apresentam perda do processo alveolar e pneumatização do seio maxilar, limitando dessa forma o volume ósseo para instalação de implantes. O procedimento cirúrgico mais utilizado para correção desse problema é o levantamento de seio maxilar<sup>1,17</sup>. Este procedimento consiste em levantamento da membrana sub-antral e enxerto desse arcabouço com consequente formação óssea no seu terço inferior, possibilitando dessa forma a instalação de implantes.

Nas últimas décadas inúmeros materiais de enxertia óssea foram utilizados para levantamento de seio maxilar. Entre todos eles o osso autógeno é considerado o padrão ouro, pois possui os três mecanismos biológicos de formação óssea, ou seja, é osteogênico (fonte de células óssea vivas), osteocondutor (funciona como arcabouço) e osteointudor (presença de BMP – proteína óssea morfogenética)<sup>7,15</sup>. Porém possuem algumas desvantagens, entre elas a necessidade de uma outra área cirúrgica para obtenção do material. Caso esse enxerto seja removido de uma área intra-oral existe a limitação da quantidade óssea e se for extra-oral é necessário que o procedimento seja realizado em ambiente hospitalar, além do custo e da morbidade associada a remoção.

Pesquisas foram realizadas atestando o uso das BMPs como fonte indutora de matriz óssea em áreas com deficiências óssea. Em 1965 Marschal Urist iniciou os estudos a partir da matriz óssea desmineralizada, e demonstrou que proteínas extraídas do osso poderiam induzir a formação de osso e cartilagem quando implantadas em tecido animal <sup>21</sup>. Foram isoladas as BMPs com capacidade de induzir a diferenciação das células mesequimais indiferenciadas em osteoblastos secretores de matriz óssea. Estudos demonstraram mais de 15 formas de BMPs,

porém somente a BMP-2, BMP-4, BMP-6 e BMP-7 são consideradas osseointodoras<sup>8</sup>, sendo a rhBMP-2 a mais osseointodoras delas<sup>23</sup>. Em 2007 a rhBMP-2/ACS foi aprovada pela FDA como alternativa ao enxerto autógeno em cirurgias de levantamento de seio maxilar e para aumento de rebordo alveolar em defeitos associados à extração dentária<sup>12</sup>.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar através de uma revisão de literatura a utilização do rhBMP-2 associado ao Bio-Oss como alternativa ao osso autógeno como material de enxertia em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo (<5mm).

## 2. Revisão de Literatura

Boyne e James (1980) demonstraram a aplicabilidade clínica do enxerto ósseo em seios maxilares para aumento da estrutura óssea. A técnica cirúrgica descrita por eles se inicia com uma incisão horizontal que se estende da fossa canina até a porção média do pilar zigomático, essa mucosa é deslocada superiormente para expor o osso, e é realizada uma osteotomia na parede lateral com uma broca esférica grande, sem romper a membrana do seio. Curetas são utilizadas para elevar o assoalho e as bordas laterais. Com a membrana elevada é realizada a inserção do osso autógeno e em seguida o retalho é fechado. Concluíram que o enxerto ósseo autógeno particulado se mostrou capaz de formar um osso sólido proporcionando um aumento considerável na espessura do rebordo e na altura. A área enxertada ofereceu osso suficiente para a instalação de implantes e para suportar as próteses.

Tatum (1980) descreve nesse artigo que grandes áreas edêntulas na região posterior de maxila são ocupadas pelo seio maxilar. Esse seio sofre pneumatização, o que faz com que a quantidade de osso vertical e alveolar seja minimizada ou eliminada completamente. Esse problema pode ser resolvido com a elevação do seio maxilar e a adição de osso nessa região, promovendo um aumento ósseo. Esse osso enxertado necessita de 4 a 5 meses de cicatrização para um reparo completo. Neste artigo foram utilizados dois tipos de implantes que maximizam o uso do osso disponível na maxila e foi sugerido técnicas com o potencial de aumentar o osso disponível por meio da manipulação de tecidos duros e moles na maxila. Concluiu que o entendimento das diferentes qualidades ósseas encontradas na maxila são importantes para o sucesso do implante, e que diferentes tempos de cicatrização são necessários.

Goldberg e Stevenson (1987) descrevem nesse artigo que a evolução clínica dos procedimentos de enxertia dependem de fatores como o tipo de osso, a sua fixação e o estado

e local do leito hospedeiro. Enxertos ósseos possuem duas funções principais, uma como fonte de células osteogênicas e outra como suporte mecânico. O enxerto autógeno é implantado fresco e é osteogênico, pois proporciona uma fonte de células osteoprogenitoras e por ser osteoindutor. O processo de osteoindução se dá porque o tecido transplantado induz as células mesenquimais do receptor a se diferenciarem em células osteoblásticas. A estrutura tridimensional, que auxilia a invasão dos enxertos ósseos por capilares e células osteoprogenitoras, denominado de osteocondução, é outra importante função dos enxertos autógenos. Os enxertos alógenos não são completamente substituídos pelo osso receptor pois invocam respostas imunes locais e sistêmicas, que fazem com que os processos de osteoindução e osteocondução sejam destruídos. Embora o congelamento e a liofilização melhorem a aceitação, a sua taxa de falha ainda é muito alta. Portanto, a interação entre o osso receptor e o enxerto ósseo determina o êxito destes procedimentos.

Wang et al. (1990) descreveram a purificação e a caracterização da recombinante humana BMP-2, produzida por uma linha de células do ovário de um *hamster*, e sua atividade em uma formação óssea ectópica. A implantação da proteína mostrou que um único BMP pode induzir a formação de osso in vivo. Foi revelado que o implante de 0,5 – 115 micrograma de rhBMP-2 parcialmente purificada resultou em uma formação de cartilagem em 7 dias e formação óssea em 14. O tempo que ocorreu a formação óssea dependeu da quantidade de BMP-2 implantada. Com doses altas a formação óssea foi observada em 5 dias. Histologicamente a atividade indutiva de osso e cartilagem é indistinguível dos extratos de osso. Portanto a rhBMP-2 tem um potencial terapêutico para promover a formação óssea em seres humanos.

Nevins et al. (1996) tiveram como objetivo nesse estudo testar em um modelo animal, a eficácia, a segurança e a viabilidade técnica do uso da rhBMP-2 com esponja de colágeno

(ACS) como alternativa de enxerto ósseo em levantamento de seio maxilar. O estudo utilizou 6 cabras adultas, as quais receberam o enxerto bilateralmente. Os animais foram sacrificados em 4, 8 e 12 semanas após o enxerto (2 animais em cada intervalo). Radiografias, tomografias computadorizadas e análises patológicas e histológicas foram realizadas para avaliar a formação óssea. Em 4 semanas foi possível observar nas tomografias e em análises microscópicas um novo crescimento ósseo. Após 8 semanas o novo osso trabecular persistiu, com sua arquitetura variando conforme a localização. Doze semanas após o enxerto os exames revelaram que trabéculas densas isoladas e medula óssea estavam presentes dentro do seio. Com esse estudo foi possível concluir que a rhBMP-2 com ACS foi usada com sucesso na indução óssea em seios maxilares com nenhuma resposta clínica adversa.

Boyne et al. (1997) avaliaram nesse estudo a viabilidade técnica e a segurança da implantação de rhBMP2 em uma esponja de colágeno para levantamento de seio maxilar em dois estágios. Foram incluídos 12 pacientes com altura óssea inadequada na região posterior de maxila e foi utilizado uma dose média de 2.89mg de rhBMP2 em cada um. As áreas enxertadas foram avaliadas com tomografia computadorizada e obtiveram um aumento ósseo médio de 8,51mm. Onze pacientes receberam implantes dentários e exames histológicos realizados no momento da instalação dos implantes indicam que o uso do rhBMP2 é uma alternativa aceitável como enxerto ósseo para levantamento de seio maxilar em humanos.

Wada et al. (2001) compararam em coelhos os resultados histológicos e histomorfométricos utilizando rhBMP-2 e osso autógeno em casos de levantamento de seio maxilar. Nesse estudo foram usados 30 ratos brancos machos pesando entre 3.1 e 3.5kg. Cada animal recebeu rhBMP2 com esponja de colágeno em um seio e osso autógeno no outro. O osso autógeno foi removido do íliaco e particulado. Os ratos foram sacrificados 2, 4 ou 8 semanas após o enxerto, em uma quantidade de 10 animais em cada intervalo. A

diferença entre o novo osso formado e o total de osso entre os grupos foi analisado utilizando análise de variância (ANOVA). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar a diferença de osso recentemente formado, o osso enxertado e o total de osso para cada período de cicatrização. Não houve diferença significativa na quantidade óssea total e o osso recém formado entre os dois materiais enxertados ao longo do tempo. Em ambos os grupos o osso recém formado era significativamente maior em quatro semanas do que em duas. Ocorreu uma redução de osso enxertado de 2 a 8 semanas no grupo que recebeu osso autógeno. Os dados experimentais mostraram que levantamento de seio maxilar com rhBMP2 ou osso autógeno produzem evidências histológicas e histomorfometricamente compatíveis de formação óssea em coelhos.

Boyne et al. (2005) avaliaram nesse estudo duas concentrações de rhBMP2 para verificar a segurança e eficácia no aumento ósseo em pacientes que necessitam de levantamento de seio maxilar. Foram usadas as concentrações de 0,75 mg/ml (n=18), 1,50 mg/ml (n=17) ou enxerto autógeno (n=13). Tomografias computadorizadas antes do tratamento, 4 meses após e 6 meses após a carga funcional dos implantes foram realizadas para avaliar o aumento ósseo. Após 4 meses os aumentos médios de altura do rebordo foram semelhantes entre os grupos, já com relação a largura o grupo tratado com enxerto autógeno apresentou um ganho maior (4,7mm contra 2,0 mm dos tratados com rhBMP2). A densidade óssea também apresentou diferença entre os grupos (350 mg/cc para osso autógeno, 84 mg/cc para 0,75 mg/ml e 134 mg/cc para 1,50 mg/ml de rhBMP2). A proporção de pacientes que receberam implantes e que permaneceram em função após 36 meses da aplicação de carga funcional foi de 62% para o grupo de enxerto autógeno, 67% para o grupo de 0,75 mg/ml e de 76% para o grupo de 1,50 mg/ml de rhBMP2. O estudo concluiu que o uso de rhBMP2 é seguro e promove um aumento ósseo adequado para instalação de implantes dentários em pacientes que necessitam de levantamento de seio maxilar.

Dos Santos et al. (2005) realizaram nesse estudo uma revisão de literatura abordando os avanços da BMP na reparação do tecido ósseo e seus mecanismos de ação no tecido lesionado. Concluíram que as BMPs podem ser aplicadas de formas diversas na odontologia, ortopedia e em áreas de conhecimento que envolvam a diferenciação celular. Elas representam um grupo de fatores indutores que são capazes de estimular a diferenciação de células fonte-mesenquimais em células especializadas, induzindo a neoformação óssea e o reparo do tecido ósseo. Suas indicações estão associadas a grandes perdas ósseas decorrentes de anomalias, de doenças infecciosas e traumas.

Ueda et al. (2007) compararam a utilização de osso autógeno e BMP em defeitos ósseos ao redor de implantes que foram inseridos em tíbias de coelhos. Foram utilizados 6 coelhos brancos machos, os quais foram divididos em 2 grupos: grupo de enxerto autógeno e grupo de BMP. Foram instalados 2 implantes de titânio puro em cada tíbia e foram confeccionados defeitos ósseos de 2,5 x 4 mm expondo dessa forma as roscas dos implantes. Os coelhos foram sacrificados 42 dias após a cirurgia e foram submetidos a um processo de descalcificação para depois serem analisados histologicamente. Depois serem analisadas as amostras foi possível concluir que o osso neoformado pareceu ser qualitativamente semelhante e satisfatório para osseointegração para ambos os grupos após 42 dias. A BMP apresentou evidências de induzir a formação óssea de maneira eficiente e sua implantação cirúrgica pode constituir-se em uma alternativa para enxertos ósseos autógenos em procedimentos de ganho ósseo.

McKay et al. (2007) realizaram uma revisão clínica a respeito da rhBMP-2 carregada através de uma esponja de colágeno (ACS) demonstrando sua indução na formação óssea. A FDA em 2002 aprovou a utilização da rhBMP-2/ACS em uma concentração de 1.5 mg/cc (INFUSE Bone Graft) como um substituto de osso autógeno para procedimentos de fusão da

coluna vertebral. Em 2004 foi aprovado para fraturas expostas de tíbia estabilizados com um pino intermedular. Em 2007 a utilização de rhBMP-2 foi aprovado como alternativa para o enxerto autógeno em cirurgias de levantamento de seio maxilar e para aumento de rebordo alveolar. Concluiu-se que se usado adequadamente a rhBMP-2/ACS pode substituir a utilização de osso autógeno em enxertos ósseos beneficiando dessa forma tanto o paciente quanto o cirurgião.

Triplett et al. (2009) tiveram como objetivo avaliar a eficácia da utilização do rhBMP2 em comparação com o enxerto de osso autógeno quando utilizado para levantamento de seio maxilar. Foi avaliada a formação óssea e a carga funcional após 6 meses e ao longo de 2 anos. Foram selecionados 160 indivíduos e os que apresentavam menos de 6mm de altura de osso nativo foram tratados com 1.50 mg/ml de rhBMP2 ou com osso autógeno. Após 6 meses foi verificado um aumento ósseo significativo nos 2 grupos. Para os tratados com rhBMP2 a alteração de altura foi de  $7.83 \pm 3.52$  mm contra  $9.46 \pm 4.11$ mm do osso autógeno. O grupo tratado com rhBMP2 teve sucesso em 199 implantes dos 241 implantes instalados, já para o grupo tratado com enxerto autógeno 201 dos 251 implantes obtiveram sucesso. Esses implantes foram integrados e se mantiveram funcionais quando submetidos a carga. Pacientes tratados com rhBMP2 não tiveram situações adversas pós operatórias, já o grupo que realizou enxerto autógeno 17% apresentou parestesia de longo prazo e dor. Os resultados mostraram que os enxertos realizados com rhBMP2 se apresentaram seguros e eficazes para aumento de seio maxilar quando comparado com osso autógeno, e ambos os enxertos apresentaram um comportamento semelhante após aplicação de carga funcional.

Gutwald et al. (2010) investigaram nesse estudo os efeitos da rhBMP-2 na osseointegração de implantes dentários e na formação óssea em comparação com o osso autógeno como material de enxerto para levantamentos de seio maxilar em ovelhas. Também

examinou o impacto imediato versus a instalação secundária de implantes, assim como a posição, o tipo de implante e a densidade óssea. Foram utilizadas 9 ovelhas subdivididas em 3 grupos, com 3 animais em cada. Em dois desses grupos a instalação de implantes foi realizada na altura da cavidade aumentada, com o grupo A1 tendo 6 semanas como tempo de sobrevivência e o grupo A2 com 12 semanas. No último grupo os implantes foram instalados 6 semanas após o aumento ósseo. As ovelhas foram submetidas a levantamento de seio maxilar bilateral, com um lado contendo rhBMP-2 e o outro osso autógeno da crista ilíaca. Os resultados mostraram que os implantes instalados no rhBMP-2 tiveram um contato osso-implante significativamente maior quando comparado com o osso autógeno, sendo que a maior diferença foi encontrada após 12 semanas e no protocolo de instalação imediata do implante. Com relação aos sistemas de implantes não foi possível observar diferenças na osseointegração entre os grupos em nenhum dos 3 sistemas utilizados. A posição do implante também não apresentou impacto na osseointegração. Uma melhor densidade óssea foi observada no grupo sacrificado com 12 semanas, e os seios enxertados com rhBMP-2 produziu um osso com maior densidade em comparação com o osso autógeno. Portanto foi possível concluir que os levantamentos de seio maxilar enxertados com rhBMP-2 apresentaram maior densidade óssea e maior contato osso-implante quanto comparada com osso autógeno e que o tipo de implante e sua posição não influenciam no resultado.

Misch (2011) teve como objetivo avaliar o uso de rhBmp2 e tela de titânio para aumento ósseo em regiões posteriores de mandíbula atróficas antes da instalação de implantes. Foram operados 5 pacientes, todos saudáveis e não fumantes. No primeiro momento foi utilizado a esponja de colágeno com rhBMP2 misturado com uma pequena quantidade de osso alógeno para ganho de volume, esse material foi colocado em uma tela de titânio já modelada para ser fixada ao osso do paciente. Após 6 meses a tela foi removida e foram instalados os implantes. Feito isso foram aguardados mais 4 meses para realizar a

reabilitação com próteses. Nenhum dos pacientes tiveram complicações pós operatórias, os exames tomográficos revelaram formação óssea favorável, porém com menor densidade que o osso nativo. Todos os implantes obtiveram estabilidade e foram restaurados com coroas individuais cimentadas. Foi concluído que o uso de rhBMP2 nos oferece uma outra abordagem para aumento ósseo em mandíbulas atróficas. Para o paciente os benefícios são significativos, pois não há colheita de enxerto autógeno e morbidade associada. As desvantagens são a longa espera pela cicatrização, a qualidade óssea inferior e o custo elevado.

Kao et al. (2012) tiveram como objetivo nesse artigo comparar histologicamente a formação óssea em levantamentos de seio maxilar utilizando rhBMP-2 combinado com Bio-Oss (na proporção de 80/20) e o Bio-Oss puro. Foram operadas 22 pessoas, maiores de 18 anos, que apresentavam menos de 5 mm de altura óssea residual na parte posterior da maxila. Os exames histológicos demonstraram que a formação de novo osso adjacente as partículas de Bio-Oss e as porcentagens de osso recém formado foram  $16,04\% \pm 7,45\%$  para o grupo rhBMP2/ACS + Bio-Oss e de  $24,85\% \pm 5,82\%$  para o grupo com Bio-Oss puro. A porcentagem de partículas restantes de Bio-Oss foi de  $15,70\% \pm 4,97\%$  para o grupo combinado e de  $39,70\% \pm 7,27\%$  para o grupo somente com Bio-Oss. Com relação aos espaços de medula óssea os grupos também apresentaram diferenças significativas, sendo que o grupo Bio-Oss + rhBMP2/ACS obteve uma porcentagem de  $68,26\% \pm 7,47\%$  e o grupo de Bio-Oss puro obteve  $35,45\% \pm 4,91\%$ . Através desses resultados concluíram que a combinação rhBMP2/ACS + Bio-Oss produz uma quantidade menor de novo osso quando comparado com o Bio-Oss sozinho.

Froum et al. (2013) avaliaram histomorfometricamente a quantidade de osso vital formado de 6 a 9 meses após o enxerto em seio maxilar, utilizando duas doses diferentes de

rhBMP-2/ACS combinado com osso alógeno, e comparando os resultados com um enxerto ósseo de controle utilizando apenas osso alógeno. O grupo de teste 1 (T1) utilizou enxerto alógeno + 5,6 ml de rhBMP-2/ACS e o grupo de teste 2 (T2) utilizou enxerto alógeno + 2,8 ml de rhBMP-2/ACS. Foram selecionados 18 pacientes que necessitavam de enxertos bilaterais, e em cada paciente foram utilizados 2 combinações das 3 possíveis. Foram selecionados 32 enxertos de seio nesse estudo e um total de 32 núcleos (10 com o controle, 10 com o T1 e 11 com o T2) foram preparados, seccionados, fotografados e analisados. As análises mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa de osso novo entre o T1 (25,3%) e o controle (21,5%) ou entre o T2 (17,5%) e controle. Porém houve diferença entre T1 e T2. Com relação ao enxerto residual houve diferença entre T1 (10,5%) e controle (23,2%), mas não entre T2 (22,6%) e controle, apresentando também diferença entre T1 e T2. O estudo concluiu que o grupo com maior dose de rhBMP-2 formou maior quantidade de osso quando comparado com o grupo de menor dose e o grupo controle, mas não houve diferença significativa entre o grupo com menor dose e o grupo controle.

Lee et al. (2013) compararam a formação óssea e a osseointegração dos enxertos ósseos em levantamentos de seio maxilar utilizando rhBMP-2 com esponja de colágeno (ACS) ou osso autógeno do íliaco particulado, com instalação de implante imediato. Nesse estudo foram utilizados 5 mini porcos machos e adultos, os quais foram submetidos a enxerto de seio maxilar bilateral, utilizando em um lado rhBMP-2/ACS na concentração de 0,43mg/ml e no outro lado osso autógeno. Imediatamente ao enxerto foram instalados 2 implantes de medida 4,0 x 12mm. Após 8 semanas foi realizada a biopsia para análise histométrica. Os resultados mostraram que o rhBMP-2 induziu a formação de um osso com melhor densidade em comparação com o osso autógeno ( $51,9 \pm 3,0\%$  vs.  $32,9 \pm 2,5\%$ ;  $P=0.01$ ), porém com relação a altura e ao contato osso-implante não houve diferença

estatisticamente significativa entre os dois. Foi possível concluir com esse trabalho que rhBMP-2/ACS induz osso com uma qualidade superior quando comparado com osso autógeno obtido da crista ilíaca quando usado em levantamento de seio maxilar e talvez deva ser considerado como novo padrão para esta indicação.

Freitas et al. (2013) por meio de uma revisão sistemática de literatura avaliaram os dados clínicos obtidos na utilização do rhBMP-2/ACS quando usados para aumento de rebordo alveolar e em levantamentos de seio maxilar em humanos. Em quatro estudos foi utilizado rhBMP-2/ACS para levantamento de seio maxilar, em três concentrações diferentes (0.43, 0.75 e 1.5 mg/ml). Foi demonstrado que se obteve uma formação óssea significativa, com ganhos de altura variando entre 7,8 e 10,2mm. Não foi possível observar diferenças consistentes em formação óssea quando comparada as diferentes concentrações de rhBMP-2. As análises estatísticas mostraram que com relação ao ganho de altura óssea o osso autógeno apresentou melhores resultados, cerca de 1.6mm a mais do que o rhBMP-2/ACS. A densidade óssea entre 4 e 6 meses também é significativamente melhor para o osso autógeno, porém após carga funcional o rhBMP-2 apresenta melhor densidade. Quando avaliado o rebordo alveolar, um longo estudo demonstrou que rhBMP-2/ACS mantém a altura alveolar após extração. Áreas que não receberam tratamento perdem  $1.2 \pm 1.2$ mm. Foi possível concluir que a rhBMP-2/ACS é uma alternativa promissora para substituir o osso autógeno em levantamentos de seio maxilar e aumento de rebordo alveolar. A otimização de transporte e a dose de rhBMP-2 pode expandir a sua eficácia e seu uso clínico.

Torrecillas-Martinez et al. (2013) tiveram como objetivo nessa revisão resumir os recentes resultados in vivo e in vitro em áreas que foi utilizado rhBMP-2 como material de enxertia em levantamento de seio maxilar. Foi realizada uma pesquisa eletrônica no *PubMed* publicados entre 1996 e 2012. Um total de 3 estudos em humanos e 4 em animais

preencheram os critérios para serem incluídos nessa revisão. Em humanos os estudos indicaram que a rhBMP-2 esta associada a uma formação óssea regular. Quando comparado com osso autógeno, este apresenta altos níveis de ganho ósseo inicial e uma melhor densidade do que em relação ao rhBMP-2, porém histologicamente os seios enxertados com rhBMP-2 apresentam maior atividade celular e vascularização, não apresentando diferença entre o novo osso e o osso nativo. Quando a rhBMP-2 é utilizada sozinha a formação óssea se torna mais rápida, diferentemente quando misturada com biomaterial (Bio-Oss; Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suíça), que apresentou uma formação óssea menor. Os estudos em animais mostraram resultados comparando rhBMP-2 com osso autógeno (principalmente da crista ilíaca). A formação óssea se apresentou mais rápida e regular nos seios tratados com rhBMP-2, além de níveis mais altos de ganho ósseo vertical e maior densidade quando comparados com o uso de enxerto ósseo autógeno. Apresenta também uma maior atividade de osteoclastos e osteoblastos, sugerindo um contínuo processo de remodelação óssea. Foi possível concluir que rhBMP-2 mostrou uma excelente capacidade de induzir a formação de um novo osso em levantamentos de seios maxilares. Ele induz a formação óssea com características similares ao osso nativo, se tornando assim uma boa alternativa ao osso autógeno.

Froum et al. (2014) compararam radiograficamente a altura, o volume e a densidade óssea após os enxertos de seios maxilares utilizando duas doses diferentes de rhBMP-2 com esponja de colágeno misturado com enxerto alógeno e um controle com somente enxerto alógeno. Dezoito pacientes foram operados nesse estudo, todos eles com necessidade de enxerto de seio maxilar bilateral. Cada um recebeu duas combinações de enxerto (uma em cada seio) das 3 possíveis. As combinações eram as seguintes: (1) controle, somente enxerto alógeno; (2) teste 1, enxerto alógeno + 5,6 ml de rhBMP-2/ACS; (3) teste 2, enxerto alógeno + 2.8 ml de rhBMP-2/ACS. Foi utilizado um *software* para avaliar as 36 tomografias

computadorizadas que foram realizadas para avaliar a altura. Essas tomografias foram realizadas em 2 tempos diferentes. Os resultados indicaram que no primeiro tempo, os seios que foram enxertados com os testes apresentaram uma melhor altura quando comparado com o controle, porém no segundo tempo elas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Com relação a densidade, três semanas após a cirurgia existia uma diferença significativa entre o grupo de teste 1 e o controle, e entre o teste 2 e o controle. Já no segundo tempo tomográfico ainda havia uma diferença significativa entre o grupo de teste 1 e o controle, porém não mais entre o grupo de teste 2 e o controle. Portanto os grupos de teste apresentaram diferenças estatisticamente consideráveis. Nas medidas de densidade o grupo de controle mostrou-se melhor nos dois tempos tomográficos comparado com os grupos teste, porém esses grupos apresentaram um aumento de densidade ao longo do tempo maior do que o grupo controle.

### **3. Proposição**

Este trabalho tem por objetivo através de uma revisão de literatura avaliar a utilização da rhBMP-2/ACS associado ao Bio-Oss como uma alternativa ao osso autógeno em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo ( $< 5\text{mm}$ ).

#### 4. Artigo Científico

Artigo elaborado segundo as normas da revista Full Dentistry in Science

**Utilização da rhBMP-2/ACS como alternativa ao osso autógeno em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo: relato de caso clínico.**

Carlos Estevan C. Stutz<sup>\*</sup>, Jaques Luiz<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia do ILAPEO/Curitiba-Pr, especialista em Endodontia pela PUC/Curitiba-Pr.

<sup>\*\*</sup> Doutorando em Implantodontia pela SLM/Campinas-Sp, Mestre em Implantodontia pelo ILAPEO/Curitiba-Pr, Especialista em Implantodontia pela ABO/Curitiba-Pr, Especialista em Dentística Restauradora pela UFPR/Curitiba-Pr.

Endereço do autor:  
Rua Alferes Ângelo Sampaio, 2006  
Batel, Curitiba-Pr  
Cep: 80420-160  
Email: carlos.stutz@hotmail.com

## Resumo

A reabilitação dentária utilizando implantes osseointegráveis na região posterior de maxila tem sido um desafio na implantodontia. Pacientes desdentados nessa região muitas vezes apresentam perda do processo alveolar e pneumatização do seio maxilar, limitando dessa forma o volume ósseo para instalação de implantes. O procedimento cirúrgico mais utilizado para correção desse problema é o levantamento de seio maxilar. Nas últimas décadas inúmeros materiais de enxertia óssea foram utilizados para levantamento de seio maxilar, entre todos eles o osso autógeno é considerado o padrão ouro, porém existem desvantagens relacionadas ao seu uso. Com a descoberta das BMPs e com a aprovação da FDA em utilizar a rhBMP-2/ACS em levantamentos de seio maxilar, ela se tornou uma alternativa ao osso autógeno. Esse trabalho tem como objetivo através de uma revisão de literatura avaliar a utilização da rhBMP-2/ACS em levantamentos de seio maxilar. Após análise da literatura, concluiu-se que a rhBMP-2/ACS demonstrou uma capacidade excelente em induzir um novo osso, com qualidade e características similares ao osso nativo. Além de cumprir seu papel como enxerto, ela se mostrou segura e oferece ao paciente um menor *stress* cirúrgico, uma diminuição do risco de infecção e um pós-operatório muito mais rápido e confortável.

Descritores: Seio Maxilar, Transplante Ósseo; rhBMP-2 proteína, recombinante.

## **Abstract**

The dental rehabilitation using dental implants in the posterior maxilla has been a challenge in implantology. Edentulous patients in this region often have loss of the alveolar process and pneumatization of the maxillary sinus, thereby limiting bone volume for implant placement. The most common surgical procedure to correct this problem is the sinus lift. In recent decades numerous bone grafting materials were used for maxillary sinus lifting, among them all the autogenous bone is considered the gold standard, but there are disadvantages associated with its use. With the discovery of BMPs and with FDA approval to use the rhBMP-2/ACS in the maxillary sinus surveys, it has become an alternative to autogenous bone. This paper aims through a literature review to evaluate the use of rhBMP-2/ACS in the maxillary sinus lifts. After analysis of the literature, it was concluded that the rhBMP-2/ACS demonstrated an excellent ability to induce new bone quality and characteristics similar to native bone. In addition to fulfilling its role as a graft, it proved to be safe and offers the patient a minor surgical stress, a decreased risk of infection and a much faster and comfortable postoperatively.

Descriptors: Maxillary Sinus; Bone Transplantation; rhBMP protein, recombinant.

## Introdução

A reabilitação dentária utilizando implantes osseointegráveis na região posterior de maxila tem sido um desafio na implantodontia. Pacientes desdentados nessa região muitas vezes apresentam perda do processo alveolar e pneumatização do seio maxilar, limitando dessa forma o volume ósseo para instalação de implantes. O procedimento cirúrgico mais utilizado para correção desse problema é o levantamento de seio maxilar<sup>1,17</sup>. Esse procedimento consiste em levantamento da membrana sub-antral e enxerto desse arcabouço com consequente formação óssea no seu terço inferior, possibilitando dessa forma a instalação de implantes.

Nas últimas décadas inúmeros materiais de enxertia óssea foram utilizados para levantamento de seio maxilar. Entre todos eles o osso autógeno é considerado o padrão ouro, pois possui os três mecanismos biológicos de formação óssea, ou seja, é osteogênico (fonte de células óssea vivas), osteocondutor (funciona como arcabouço) e osteointutor (presença de BMP – proteína óssea morfogenética)<sup>7,15</sup>. Porém possuem algumas desvantagens, entre elas a necessidade de uma outra área cirúrgica para obtenção do material. Caso esse enxerto seja removido de uma área intra-oral existe a limitação da quantidade óssea e se for extra-oral é necessário que o procedimento seja realizado em ambiente hospitalar, além do custo e da morbidade associada a remoção.

Pesquisas foram realizadas atestando o uso das BMPs como fonte indutora de matriz óssea em áreas com deficiências óssea. Em 1965 Marschal Urist iniciou os estudos a partir da matriz óssea desmineralizada, e demonstrou que proteínas extraídas do osso poderiam induzir a formação de osso e cartilagem quando implantadas em tecido animal<sup>21</sup>. Foram isoladas as BMPs com capacidade de induzir a diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos secretores de matriz óssea. Estudos demonstraram mais de 15 formas de BMPs,

porém somente a BMP-2, BMP-4, BMP-6 e BMP-7 são consideradas osseointodoras<sup>8</sup>, sendo a rhBMP-2 a mais osseointodoras delas<sup>23</sup>. Em 2007, a rhBMP-2/ACS foi aprovada pela FDA (U.S. Food and Drug Administration) como alternativa ao enxerto autógeno em cirurgias de levantamento de seio maxilar e para aumento de rebordo alveolar em defeitos associados à extração dentária<sup>12</sup>.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar através de uma revisão de literatura a utilização do rhBMP-2 associado ao Bio-Oss como alternativa ao osso autógeno como material de enxertia em levantamentos de seio maxilar com pouco remanescente ósseo (<5mm).

### **Relato de Caso Clínico**

Paciente sexo masculino, 63 anos, compareceu ao consultório odontológico com ausência de todos os elementos dentários superiores e utilizando uma prótese total (Figura 1). Desejava a instalação de implantes dentário com o objetivo de utilizar uma prótese fixa. Foi solicitado tomografia computadorizada tipo *Cone Beam* (Figuras 2, 3 e 4) e radiografia panorâmica (Figura 5) para avaliação das estruturas ósseas.



Figura 1 – Caso clínico inicial.

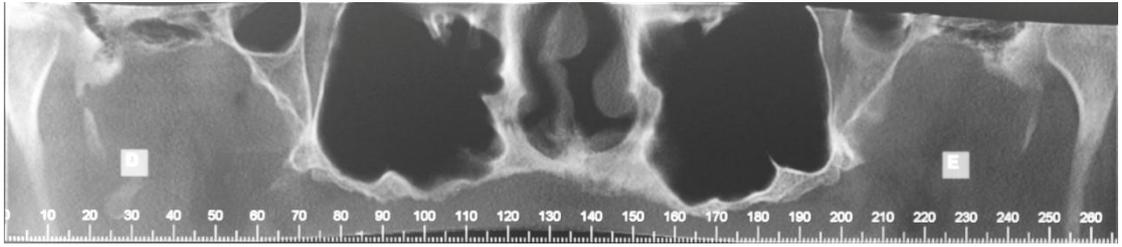


Figura 2 – Tomografia panorâmica inicial.

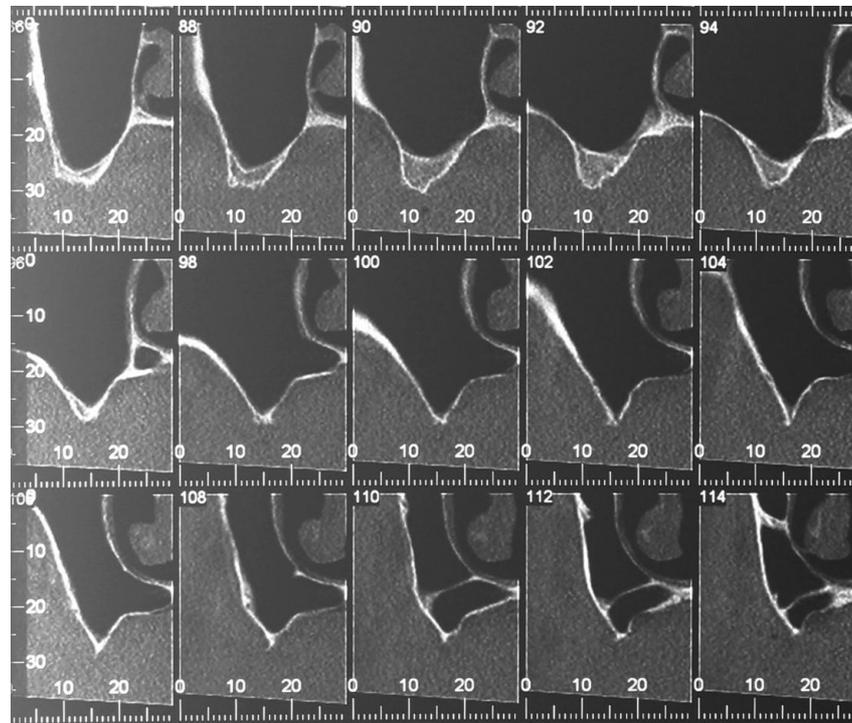


Figura 3 – Cortes tomográficos lado direito.

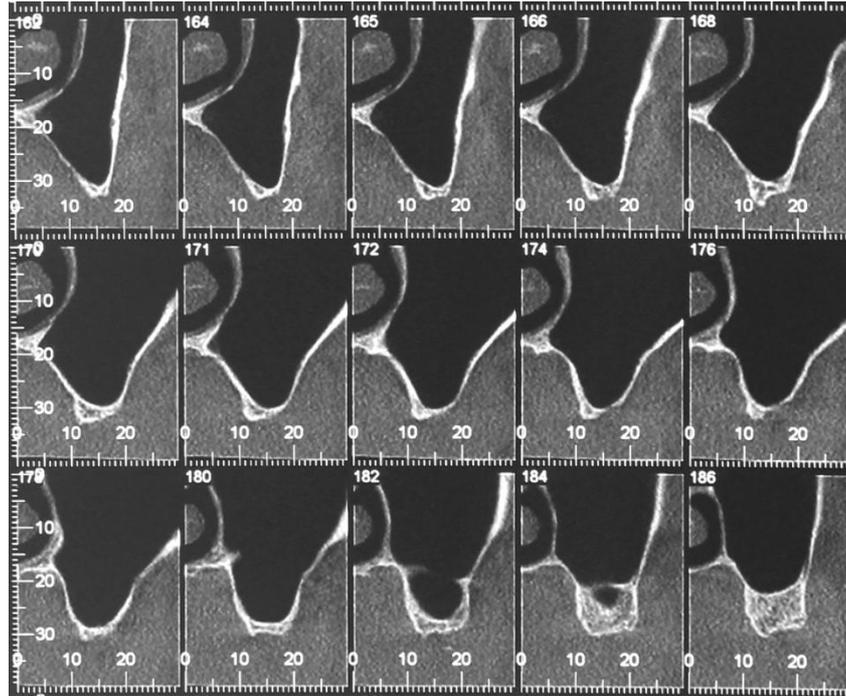


Figura 4 – Cortes tomográficos lado esquerdo.



Figura 5 – Radiografia panorâmica inicial.

A análise tomográfica demonstrou seios maxilares bastante extensos e com remanescente ósseo em sua maioria variando de 1mm a 3mm. Devido a necessidade de uma grande quantidade óssea para se realizar o enxerto e a um remanescente ósseo mínimo, se contra indica a utilização somente de biomateriais. Nesses casos é necessário a combinação com osso autógeno ou a utilização da rhBMP-2/ACS. Foram apresentadas as duas alternativas ao paciente e optou-se por utilizar a rhBMP-2 a fim de se evitar a morbidade associada a remoção do osso autógeno.

O paciente recebeu como medicação pré-operatória 4mg de Celestone, para controlar o edema pós-operatório e 5 mg de Diazepan para controlar a ansiedade. Realizou bochecho com clorexidine 0,12% por 1 minuto e teve sua pressão arterial aferida, estando apto para o procedimento. Utilizou-se Mepivacaína 2% com adrenalina (1:100.000) como anestésico. Foi realizada anestesia bilateral na maxila para bloquear os nervos alveolar superior posterior e médio, assim como anestésias infiltrativas no rebordo edêntulo.

As incisões foram realizadas na vestibular do rebordo gengival, seguindo a extensão do seio maxilar, associadas as incisões obliquas. Com base nos exames radiográficos determinou-se a altura inferior para delimitação da janela óssea para ter acesso à membrana sinusal. Com o uso de brocas esféricas diamantadas deu-se inicio a delimitação da janela, de acordo com a extensão da área a ser enxertada (Figura 6 e 7). A membrana sinusal foi elevada bilateralmente com o uso de curetas específicas, sem que ocorresse nenhuma perfuração.



Figura 6 – Janela do seio maxilar do lado direito.



Figura 7 – Janela do seio maxilar do lado esquerdo.

Para esse caso foi selecionado o Kit extra pequeno de rhBMP-2/ACS (INFUSE Bone Graft - EUA) que contém um volume de 1,4cc (Figura 8). Foi associada 2g de Bio-Oss (Geistlich Pharma AG - Suíça) (Figura 9) com o objetivo de dar maior volume e estabilidade ao enxerto. Após a correta manipulação da rhBMP-2/ACS e posterior mistura com Bio-Oss (Figura 10), foi realizada a inserção e acomodação desse material no interior do seio maxilar (Figura 11 e 12). Finalizado o preenchimento dos seios, uma membrana de colágeno (Lumina-Coat / Critéria - Brasil) (Figura 13) foi inserida sobre o enxerto. Por fim foi realizada a sutura da área receptora com fio mononylon 5.0 (Figura 14).



Figura 8 – Kit INFUSE Bone Graft.



Figura 9 – Bio-Oss.



Figura 10 – Mistura rhBMP-2/Acs + Bio-Oss.

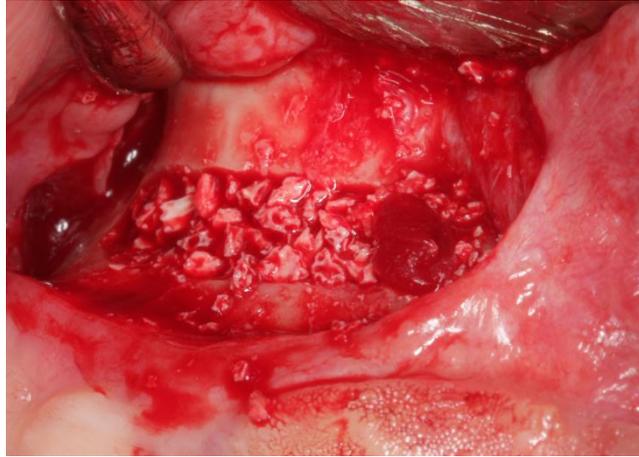


Figura 11 – Acomodação do enxerto no seio maxilar direito.

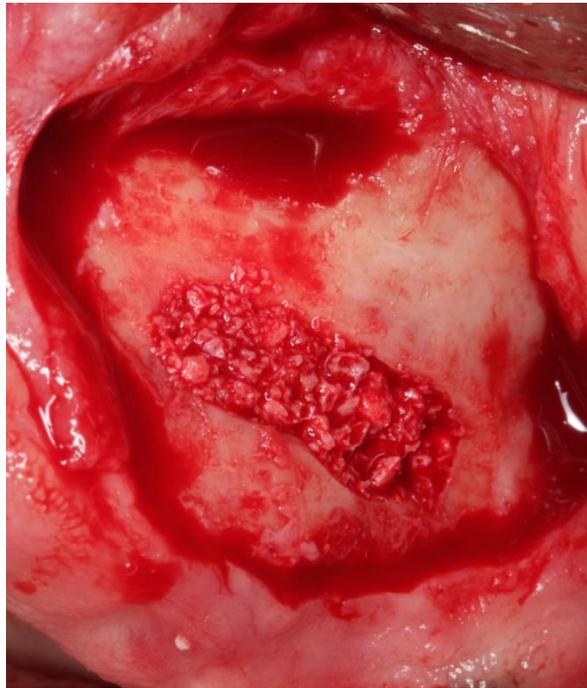


Figura 12 – Acomodação do enxerto no seio maxilar esquerdo.



Figura 13 – Membrana de colágeno.

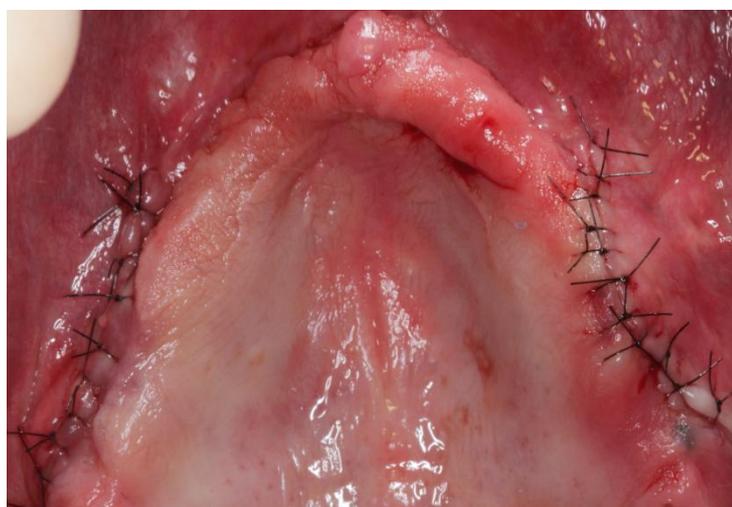


Figura 14 – Sutura.

Como medicações pós-operatórias foi prescrito Amoxicilina 875 mg + Clavulonato de potássio (Clavulin), de 12/12 horas por 7 dias, Ibuprofeno 600mg de 12/12 horas para controle da dor e o uso de gotas nasais de Nafazolina (Sorine) para evitar a congestão nasal. Após 10 dias, os pontos foram removidos e o pós-operatório transcorreu sem problemas. O paciente realizou nova radiografia panorâmica para verificação da área enxertada (Figura 15).



Figura 15 – Radiografia panorâmica pós-operatória.

## Discussão

A segurança é uma das maiores preocupações quanto a utilização de produtos biológicos. Boyne et al.<sup>2,3</sup>(1980;1997) e Triplett et al.<sup>19</sup>(2009), avaliaram a segurança na utilização de rhBMP-2/ACS para levantamentos de seio maxilar em humanos. Os tratamentos não resultaram em toxicidade, em reações imunológicas e em nenhum outro efeito adverso sério. Grupos enxertados com rhBMP-2/ACS obtiveram menor incidência de edema, dor e eritema comparado aos grupos que se submeteram ao enxerto autógeno, isso se deve ao reflexo da morbidade associada à remoção óssea. Porém, nesses estudos o edema facial foi mais notável nos grupos com rhBMP-2/ACS. Esse edema é atribuído ao recrutamento celular quimiotático para o local implantado e a neovascularização da área enxertada.

Quando avaliamos a indução óssea, fatores como a densidade e a histologia devem ser analisados. Com relação a densidade, Froum et al.<sup>5</sup>(2013), Triplett et al.<sup>19</sup>(2009) e Boyne et al.<sup>2,3</sup>(1980;1997) demonstraram que grupos enxertados com osso autógeno possuem melhor densidade óssea 6 meses após a cirurgia, isso acontece porque eles já possuem minerais,

diferentemente dos grupos com rhBMP-2, os quais induzem a formação de um novo osso. Contudo, após 6 meses recebendo carga funcional, a densidade desse novo osso aumenta significativamente, se tornando muito semelhante ao do osso autógeno. No entanto, Gutwald et al.<sup>9</sup>(2010) e Lee et al.<sup>11</sup>(2013) obtiveram nas análises realizadas após 12 semanas após a enxertia uma densidade e uma qualidade óssea consideravelmente maior em levantamentos de seio maxilar utilizando rhBMP-2 com relação aos que utilizaram osso autógeno removidos da crista ilíaca.

Nos estudos realizados em humanos, Boyne et al.<sup>3</sup>(2005) e Triplett et al.<sup>19</sup>(2009), demonstraram através de amostras histológicas removidas após 7 meses que o osso formado com rhBMP-2/ACS era normal, maduro, 100% viável e sem nenhum resíduo. Também não foi encontrada nenhuma evidência de células inflamatórias. Em estudos em animais, Wada et al.<sup>22</sup>(2001), Nevins et al.<sup>14</sup>(1996) e Ueda et al.<sup>20</sup>(2007), tiveram como resultado em análises histológicas, um progresso de formação óssea normal em 2, 4, 8 e 12 semanas. Sendo que em 8 semanas já era possível observar uma formação óssea significativa.

As vantagens de se usar rhBMP-2/ACS em levantamentos de seio maxilar incluem a formação de um novo osso, a facilidade de uso e uma não limitação da quantidade a ser enxertada. Entre as desvantagens podemos incluir o custo e a falta de rigidez para se manter o volume. Essa deficiência tem levado os profissionais a misturar rhBMP-2/ACS com materiais particulados de enxertia óssea, esses materiais aumentam o volume, a estabilidade e a capacidade de manter o espaço. No entanto, Kao et al.<sup>10</sup>(2012) avaliaram histologicamente a formação óssea quando comparado rhBMP-2/ACS combinado com Bio-Oss e concluíram que a combinação produziu uma quantidade significativamente menor de osso. Esses resultados podem estar relacionados pelo aumento da diferenciação de osteoclastos promovidos pela rhBMP-2. Em contra partida, Froum et al.<sup>5,6</sup>(2013;2014), não obtiveram esse efeito negativo

quando combinaram rhBMP-2/ACS com osso alógeno, relatando uma melhoria na qualidade e permitindo um maior volume ósseo a ser gerado.

## **Conclusão**

Podemos concluir que a rhBMP-2/ACS demonstrou uma capacidade excelente em induzir um novo osso em levantamentos de seio maxilar, com qualidade e características similares ao osso nativo, se tornando dessa forma uma boa alternativa ao uso do osso autógeno. Além de cumprir seu papel como enxerto, a rhBMP-2/ACS se mostrou segura e oferece ao paciente um menor stress cirúrgico, uma diminuição do risco de infecção e um pós-operatório muito mais rápido e confortável.

## **Referências**

1. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980;38:613-616.
2. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/ absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17:11-25.
3. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1693-1707.
4. Freitas RM, Spin-Neto R, Marcantonio Junior EL, Pereira LAVD, Wikesjo UM, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent and Relat Res.* 2015;17 Suppl 1: e192-201.
5. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Corby P, et al. Histomorphometric comparison of different concentration of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33:721-730.
6. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, et al. Radiographic comparison of different concentration of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014; 34:611-620.

7. Goldberg VM, Stevenson S. Natural history of autografts and allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;225:7-16.
8. Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Taga R, Sogayar MC. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:1463-1473.
9. Gutwald R, Haberstroh J, Striker A, Ruther E, Otto F, Xavier SP, et al. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in diferente implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Cranio Maxillo Fac Surg.* 2010; 38:571-579.
10. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012;32:61-67.
11. Lee J, Susin C, Rodriguez NA, de Stefano J, Prasad HS, Buxton AN, et al. Sinus augmentation using rhBMP-2/ACS in a mini-pig model: relative efficacy of autogenous fresh particulate iliac bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24:497-504.
12. Mckay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop.* 2007;31:729-734.
13. Misch CM. Bone augmentation of the atrophic posterior mandible for dental implants using rhBMP-2 and titanium mesh: clinical technique and early results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31:581-589.
14. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1996;16:8-19.
15. Prolo DJ, Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;200:322-342.
16. Santos AA, Miranda CDO, Alves MTS, Faloppa F. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. *Acta Ortop Bras.* 2005;13:194-195.
17. Tatum H. Jr. Maxillary sinus and implant reconstruction. *Dent Clin North Am.* 1986; 30:207-229.
18. Torrecillas-Martinez L, Monje A, Pikos MA, Ortega-Oller J, Suarez F, Galindo-Moreno P, et al. Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: A comprehensive review. *Implant Dentistry.* 2013;22:232-237.
19. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/ absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1947-1960.

20. Ueda JK, Francischone CE, Ramalho LTO, Filho JS. Estudo comparativo da substituição óssea frente a enxerto de osso autógeno e proteína morfogenética óssea ao lado de implantes de titânio. *Rev Dental Press Periodontia Implantol.* 2007;1:76-84.
21. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965;150:893-899.
22. Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: A comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001;21:252-263.
23. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, Bauduy M, Cordes P, Harada T, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:2220-2224.

## 5. Referências

1. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980;38(8):613-6.
2. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/ absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(1):11-25.
3. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(22):1693-707.
4. Freitas RM, Spin-Neto R, Marcantonio Junior E, Pereira LA, Wikesjo UM, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 1: e192-201.
5. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Corby P, et al. Histomorphometric comparison of different concentration of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(16):721-30.
6. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Caby P, et al. Radiographic comparison of different concentration of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34(5):611-20.
7. Goldberg VM, Stevenson S. Natural history of autografts and allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;225:7-16.
8. Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Sogayar MC, Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(10):1463-73.
9. Gutwald R, Haberstroh J, Striker A, Ruther E, Otto F, Xavier SP, et al. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in diferente implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Cranio Maxillo Fac Surg.* 2010; 38(8):571-9.
10. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012;32(1):61-7.
11. Lee J, Susin C, Rodriguez NA, de Stefano J, Prasad HS, Buxton AN, et al. Sinus augmentation using rhBMP-2/ACS in a mini-pig model: relative efficacy of

- autogenous fresh particulate iliac bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(5):497-504.
12. McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop.* 2007;31(6):729-34.
  13. Misch CM. Bone augmentation of the atrophic posterior mandible for dental implants using rhBMP-2 and titanium mesh: clinical technique and early results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(6):581-9.
  14. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1996;16(1):8-19.
  15. Prolo DJ, Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;200:322-42.
  16. Santos AA, Miranda CDO, Alves MTS, Faloppa F. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. *Acta Ortop Bras.* 2005;13(4):194-5.
  17. Tatum H. Jr. Maxillary sinus and implant reconstruction. *Dent Clin North Am.* 1986; 30(2):207-29.
  18. Torrecillas-Martinez L, Monje A, Picos MA, Ortega-Oller J, Suarez F, Galindo-Moreno P, et al. Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: A comprehensive review. *Implant Dent.* 2013;22(3):232-7.
  19. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/ absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(8):1947-60.
  20. Ueda JK, Francischone CE, Ramalho LTO, Filho JS. Estudo comparativo da substituição óssea frente a enxerto de osso autógeno e proteína morfogenética óssea ao lado de implantes de titânio. *Rev Dental Press Periodontia Implantol.* 2007;1(1):76-84.
  21. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965;150(3698): 893-9.
  22. Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: A comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001;21(3):252-63.
  23. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, Bauduy M, Cordes P, Harada T, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(6):2220-4.

## **6. Anexo**

Artigo elaborado de acordo com as normas da revista Full Dentistry in Science.

Link: <http://www.editoraplena.com.br/fullscience/normas-de-publicacao>