

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Mila Araújo Cruz

**Regeneração óssea guiada com malha de titânio e rhBMP2 associado a
beta tricálcio fosfato para ganho vertical e horizontal em maxila anterior:
Relato de caso.**

CURITIBA
2015

Mila Araújo Cruz

Regeneração óssea guiada com malha de titânio e rhBMP2 associado a beta tricálcio fosfato para ganho vertical e horizontal em maxila anterior: Relato de caso.

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

Mila Araújo Cruz

Regeneração óssea guiada com malha de titânio e rhBMP2 associado a beta tricálcio fosfato para ganho vertical e horizontal em maxila anterior.

Presidente da banca (Orientador): Prof. Jaques Luiz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dalton Suzuki

Prof. Luis Francisco Gomes Reis

Aprovada em : 19/06/2015

Sumário

Lista

Resumo

1. Introdução.....	08
2. Revisão de Literatura.....	10
3. Proposição.....	38
4. Artigo Científico.....	39
5. Referências.....	68
6. Anexo.....	71

Lista de abreviaturas e siglas

BMP's - *Bone Morphogenic Proteins* (Proteína Óssea Morfogenética)

TGF- β - *Transforming Growth Factor- β* (Fator de crescimento transformante- β)

ACS - *Absorbable Collagen Sponge Carrier* (Esponja de Colágeno Reabsorvível)

FDA - *Food and Drug Administration* (Administração de Drogas e Comidas)

rhBMP-2 - *Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein - 2* (BMP-2 recombinante humana)

ILAPEO - (Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico)

TCFC - (Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico)

MCBA - (Auto Enxerto de Osso Esponjoso)

PRP - (Plasma Rico em Plaquetas)

WN - *Wide-Neck* (Pescoço Largo)

Ti - (Implantes de titânio)

Ti-Zr - (Zircônio-Titânio)

Ng/rhBMP-2 - (Proteína Morfogenética Óssea humana recombinante-2 não-glicosilada)

GBR - (Regeneração Óssea Guiada)

PD - (Profundidade de Sondagem)

Msbi - (Índice de Sangramento do Sulco Modificado)

mPII - (Índice de Placa Modificada)

Supp - (Supuração no Sulco Peri-implante)

PCL - (Células do Ligamento Periodontal)

Hep-DOPA - (Heparina-Dopamina)

Hep-PCL - (Heparina-Células do Ligamento Periodontal)

XPS - (Raio-x de Espectroscopia Fotoelétrica)

Agradecimentos

Agradeço a Deus em primeiro lugar por ter permitido que eu fizesse esse curso.

Aos meus pais, Eloilton e Selma pelo incentivo, dedicação, orientação e orações durante todas as fases da minha vida.

Aos meus irmãos, Thaís e Caio pelo apoio, e em especial a minha irmã por ter me ajudado em todos os momentos, principalmente no consultório, e união que realizamos em nosso trabalho.

Ao meu namorado, Hitallo pela compreensão e paciência nos momentos que estive ausentes.

Aos professores pelo aprendizado, amizade, alegria e respeito que demonstraram neste período tão especial da minha vida.

Aos pacientes pela confiança depositada em nossas mãos. Aos funcionários pela organização e auxílio durante o nosso trabalho. Em especial a Luciana e a Tânia, pelo zelo e cuidado nas correções dos trabalhos.

Ao Ilapeo por toda infra-estrutura oferecida, corpo docente e funcionários.

Aos colegas pelo companherismo, alegria, em especial Carol, por toda ajuda e cuidado, e a Ana pela cumplicidade, união e auxílio em cada vez que nos encontrávamos.

Aos companheiros de trio, Eduardo e Marcos, por toda paciência que tiveram comigo.

Ao meu orientador, professor Jaques Luiz pelas oportunidades dadas a mim em todo o curso, permitindo o acompanhamento de suas cirurgias no consultório, e todo o suporte no desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi apresentar um caso clínico com implantes instalados na região anterior da maxila submetida ao procedimento de aumento ósseo vertical e horizontal com rhBMP-2. A Paciente do gênero feminino, 43 anos de idade e com boa saúde sistêmica, com severa perda óssea na região anterior da maxila constatada com tomografia computadorizada do feixe cônico, recebeu rh-BMP2 associado a biomaterial (beta tricálcio fosfato) e tela de titânio. Após 6 meses de cicatrização, foi possível verificar na tomografia uma imagem hiperdensa correspondente ao volume ósseo mineralizado neoformado, e quatro implantes foram instalados nas regiões 11, 12, 21 e 23. Após novos 6 meses, os implantes foram expostos e os procedimentos protéticos foram iniciados. A rhBMP-2 demonstrou ser um substituto viável para o osso autógeno no procedimento de aumento vertical e horizontal de maxila atrofica, possibilitando a reabilitação com implantes. O tecido ósseo neoformado foi capaz de proporcionar a osseointegração dos implantes e suportar cargas mastigatórias. Com base nos parâmetros clínicos e radiográficos avaliados, pode-se concluir que os implantes instalados na região anterior de maxila, submetida ao procedimento de aumento ósseo com rh-BMP2 apresentaram sucesso a curto prazo.

Palavras-chave: Regeneração Óssea; Transplante Ósseo; rhBMP-2 recombinante humana; Beta Tricálcio Fosfato; Aumento Enxerto Ósseo.

Abstract

The purpose of this work was to present a case with implants placed in the anterior maxilla subjected to vertical and horizontal bone augmentation procedure with rhBMP-2. A female patient, 43 years old and with good systemic health, with severe bone loss in the anterior maxilla observed with cone beam computed tomography, received rhBMP-2 associated with biomaterial (beta tricalcium phosphate) and titanium mesh. After 6 months healing, we found in a corresponding tomography hyperdense image of mineralized newly formed bone volume and four implants were installed in the regions 11, 12, 21 and 23. After 6 new months, the implants were exposed and prosthetic procedures were started. The rhBMP-2 demonstrated to be a viable substitute for autogenous bone in the vertical and horizontal augmentation procedure of atrophic maxilla, allowing the rehabilitation with implants. The newly formed bone was able to provide osseointegration of implants and withstand masticatory loads. Based on clinical and radiographic criteria evaluated, it can be concluded that the implants placed in the anterior maxilla bone augmentation subjected to the procedure presented with rhBMP-2 the short-term success.

Key Words: Osteoconduction; Grafting Bone; rhBMP-2 protein, recombinant; Beta-TCP; Augment Bone Graft.

1. Introdução

As reconstruções cirúrgicas e protéticas em maxilas atróficas anteriores apresentam desafios consideráveis, altura e espessura inadequadas do rebordo alveolar dificultam a reabilitação com implantes na posição ideal. As técnicas cirúrgicas em combinação com preparações de enxerto ósseo autógeno, e/ou biomateriais ósseos sintéticos, têm demonstrado diferentes resultados para superar deficiências na tentativa de melhorar o potencial regenerativo dos pacientes com necessidade de aumento ósseo para reconstruções protéticas baseadas em implantes. Dentre os materiais utilizados nas regenerações ósseas temos o enxerto autógeno, o enxerto xenógeno e os aloplásticos entre eles as BMP's (*Bone Morphogenic Proteins*). O enxerto ósseo autógeno é considerado padrão ouro, entretanto requer um segundo sítio cirúrgico, o que estaria associado ao aumento de morbidade (KAO et al., 2012; LUIZ et al., 2014), dor e injúria ao nervo alveolar inferior (MARX et al., 2013). Severas infecções foram observadas na área doadora em aproximadamente 6,7 % dos casos. Mais recentemente, tecnologias à base de proteínas morfogenéticas foram introduzidas, para apoiar o potencial regenerativo ósseo dos pacientes em reconstrução protética ancorada sobre implantes (WIKESJÖ et al., 2009; MISCH, 2011; DE FREITAS et al., 2013; CARREIRA et al., 2014).

Desde a descoberta das BMP's na década de 60 por Urist foram identificadas mais de 20 proteínas pertencentes à família das BMP's (*Bone Morphogenic Proteins*). Estas, por sua vez, são fatores de crescimento multifuncional que se incluem na superfamília TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*), envolvidas na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose. As BMP's, têm sido introduzidas para apoiar a formação óssea em indicações ortopédicas. As rhBMP-2 carregada por uma esponja de colágeno reabsorvível (ACS), são proteínas osseoindutoras que estimulam a formação óssea a partir

de células mesênquimais indiferenciadas em osteoblastos, estimulando a regeneração óssea (KAO et al., 2012). Em 2002, recebeu aprovação pela FDA (Food and Drug Administration) para indicações de fusão espinhal, fratura exposta de tíbia em 2004 e em 2007 a rhBMP-2/ACS foi aprovada para indicações orais/maxilofaciais, incluindo alvéolos frescos pós extração e aumento ósseo de seio maxilar. Desde então, a rhBMP-2/ACS têm ganhado crescente aceitação na Odontologia, proporcionando a instalação de implantes dentários em diversas situações limítrofes (URIST, 1971; BOYNE et al., 2005; MCKAY et al., 2007; TRIPLETT et al., 2009; DE FREITAS et al., 2010; MISCH, 2011; CARREIRA et al., 2014; LUIZ et al., 2014).

Nessas técnicas de regeneração óssea guiada, têm-se a necessidade de formar um arcabouço, para fornecer ao sítio receptor os limites para reconstrução óssea, e obter o volume adequado para instalação de implantes. A malha de titânio não só fornece espaço e estabilidade para formação óssea induzida por rhBMP-2, mas serve como um arcabouço direcionando a geometria do osso formado, protegendo a ferida de traumas e compressão durante o período de cicatrização (SIMION et al., 1999; WIKESJÖ et al., 2003; WIKESJÖ et al., 2004; MISCH, 2011; DE FREITAS et al., 2014).

Existem muitas técnicas de enxerto ósseo autógeno para restauração de defeitos extensos. Contudo, esses procedimentos estão associados a limitações envolvendo morbidade, saúde geral do paciente, limitação de área doadora, e/ou até mesmo desconforto e dor pós-operatória. O desenvolvimento de uma técnica de reconstrução cirúrgica que não seja necessário utilizar osso autógeno ofereceria novas oportunidades para a regeneração óssea guiada. É nesse contexto que esse trabalho tem por objetivo levantar na literatura uma alternativa menos invasiva para as reabilitações extensas, principalmente em maxila anterior.

2. Revisão de Literatura

Urist (1965) descreveu o mecanismo de ação das proteínas morfogenéticas: histiócitos móveis, células gigantes de corpo estranho e células inflamatórias do tecido conjuntivo são estimuladas, por produtos da degradação de matriz morta, a crescer e repopular a área de um implante de osso descalcificado. Histiócitos são mais numerosos do que qualquer outra forma celular e podem transferir atividade colagenolítica para o substrato para causar dissolução da matriz. O processo é seguido imediatamente por formação de novo osso por auto-indução, na qual tanto as células indutoras quanto as células induzidas são derivadas de células do leito hospedeiro. A célula indutora é uma descendente de um histiócito móvel, a célula induzida é um histiócito fixo ou uma célula jovem perivascular de tecido conjuntivo. A diferenciação da célula osteoprogenitora é suscitada por alterações locais nos ciclos metabólicos da célula, que ainda não foram elucidados.

Urist (1971) relata o progresso de pesquisas científicas relacionadas às características moleculares e bioquímicas das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), em matriz óssea cortical de ratos. As BMPs orientam a modulação e a diferenciação das células mesenquimais musculares em células ósseas e células da medula óssea. Relatos anteriores já analisaram a histofisiologia da resposta de diversas espécies de vertebrados às BMPs, e estão relacionados às características temporais, espaciais e biológicas do processo morfogenético ósseo em seres vivos e em sistemas “*in vitro*”. Em roedores, o bioensaio de BMP é feito através da implantação de um peso conhecido de matriz óssea liofilizada no músculo, fáscia ou tecido subcutâneo. Sabendo que matriz desmineralizada *in vitro* não recalifica, o tecido ósseo produzido por uma dada quantidade de matriz antiga incluindo BMP pode ser determinada pela medida do peso das cinzas, por grama de peso da matriz

pré-implantada. Eletromicrografias de osso cortical de rato, desmineralizado em ácido clorídrico frio diluído e deixado por 48 horas para conservar a estrutura interfibrilar, revelam que constituintes representando 3% do peso seco livre de gordura do tecido ocupam quase um terço do domínio da matriz. Estes componentes incluem grandes moléculas de proteoglicanos corados por nitrato de bismuto com anexos de fibrilas de colágeno. As observações deste estudo sugerem que a proteína morfogenética óssea hipotética (BMP) é estruturalmente relacionada tanto com os telopeptídeos da molécula de colágeno como à porção de proteína de proteoglicanos ósseos, ou pode constituir o local de ligação entre os dois.

Buser et al. (1996) em estudo clínico, avaliou os resultados de acompanhamento de 5 anos dos primeiros 12 implantes instalados na Universidade de Berna (Suíça) em osso regenerado, após aumento bem-sucedido do rebordo, utilizando a técnica de membrana de politetrafluoretileno. Os pacientes foram recuperados e avaliados quanto aos parâmetros clínicos e radiográficos que são usados rotineiramente em estudos prospectivos com implantes padrão em osso não-regenerado. Com base nos achados clínicos e radiográficos, todos os 12 implantes foram considerados osseointegrados com sucesso, de acordo com critérios de sucesso rigorosos. A análise detalhada dos parâmetros clínicos não revelou diferenças em relação aos resultados de estudos prospectivos que empregaram implantes padrão em osso não-regenerado. Todos os implantes demonstraram estabilidade de anquilose, que foi confirmada por um valor médio de Periotest -2.08. A análise radiográfica apresentou níveis de crista óssea estáveis com perda óssea média de 0,30 mm entre a avaliação de 1 e 5 anos. No entanto, dois implantes exibiram perda óssea de mais de 1mm entre a avaliação de 1 e 5 anos. Portanto, o prognóstico destes dois implantes parece questionável até o momento. Pode concluir-se que o osso regenerado com a técnica de membrana reage a colocação do implante da mesma forma que o osso não regenerado,

uma vez que todos os 12 implantes atingiram com sucesso a integração tecidual com anquiose funcional. Além disso, este osso também é apoio de carga, uma vez que todos os 12 implantes mantiveram a osseointegração ao longo de um período de 5 anos.

Parma-Bentenati et al. (1999) realizaram uma análise histológica qualitativa e quantitativa da resposta óssea às roscas do implante. No qual, 30 implantes foram instalados em 6 pacientes com mandíbulas parcialmente desdentadas. Destes 30 implantes, 6 foram planejados para remoção após 1 ano, enquanto que os 24 implantes restantes foram colocados em função como suporte para uma prótese parcial fixa. Os 6 implantes experimentais foram intencionalmente postos em projeção no sentido oclusal de 5-7 mm da crista óssea. As roscas expostas dos implantes foram completamente cobertas por fragmentos de osso autógeno (pó), colhido com coletor ósseo, e cobertos com membrana de barreira. Após um período de cicatrização de 12 meses os implantes experimentais foram removidos com brocas trefina. Cada implante, juntamente com o tecido circundante, foi fixado em formol tamponado neutro a 4% e enviados para análise à Universidade de Gotemburgo. Após chegada ao laboratório o fixador foi trocado e as amostras foram fixadas durante 1 semana adicional. A desidratação das amostras foi feita em etanol em série graduada (70% a 100%), seguido por pré-infiltração em resina diluída, e, finalmente, incorporação em resina fotopolimerizável. O contato osso-metal e a densidade óssea nas roscas do implante foram medidos. Avaliações qualitativas e quantitativas do tecido circundante aos implantes foram realizadas em um microscópio óptico. As investigações histomorfométricas foram feitas "diretamente na ocular do microscópio", utilizando uma lente objetiva de 10x e um zoom de 2,5x. Todos as roscas que foram inicialmente expostas in vivo foram avaliadas para determinar se algum preenchimento ósseo havia ocorrido após a implantação. Clinicamente todos os implantes apresentaram-se estáveis e houve preenchimento tecidual completo dos espaços localizados abaixo das membranas.

Histologicamente, uma quantidade considerável de osso novo havia se formado debaixo da membrana em todos os casos. Histomorfometricamente, houve um percentual de contato osso-metal menor nas regiões expostas comparadas às não-expostas em todos os casos. Em relação à densidade óssea, houve uma média de 43,2% nas regiões anteriormente expostas comparada à 60,3% em regiões previamente não-expostas. Os resultados mostram que clinicamente, após um período de cicatrização de 12 meses no momento da instalação do pilar, todos os implantes estavam estáveis e havia preenchimento tecidual completo no espaço abaixo das membranas. Histologicamente, uma quantidade considerável de osso neoformado havia sido formada abaixo das membranas em todos os casos. Histomorfometricamente, havia um percentual de contato osso-metal menor nas regiões expostas comparadas às regiões não expostas em todos os casos. A respeito da densidade óssea, havia uma média de 43,2% nas regiões previamente expostas comparado a 60,3% nas regiões previamente não expostas. Uma avaliação em andamento de 24 meses semelhante ao descrito no presente estudo a ser concluída posteriormente pelos presentes autores, pode revelar se o osso neoformado sob a membrana irá permanecer no local durante um longo período de tempo.

Cochran et al. (2000) em estudo avaliou pacientes que foram tratados com a proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP-2) carregada em uma esponja absorvível de colágeno em alvéolos de extração dentária ou locais que requeriam aumento do rebordo alveolar. Um relato anterior nos mesmos pacientes revelou que após 4 meses, a implantação da rhBMP-2/ACS foi segura, como determinado por análises clínicas, radiográficas, sistêmicas e imunológicas. Nesse acompanhamento de longo prazo, pacientes elegíveis foram reabilitados com implantes dentários osseointegrados na área tratada com rhBMP-2/ACS e foram tomadas amostras de biópsias ósseas para análise histológica do tecido ósseo humano tratado. O objetivo primário dos autores foi monitorar

a segurança, a longo prazo, de pacientes tratados com rhBMP-2. A segurança do paciente foi avaliada por exames clínicos, radiografias periapicais e ocorrência de eventos adversos. Os implantes foram avaliados por exame clínico e radiográfico. Os 12 pacientes foram acompanhados por um período de 3 anos. Após 2 anos de acompanhamento da implantação cirúrgica ad rhBMP-2/ACS, nenhum evento adverso sério ou inesperado ocorreu. Os eventos que ocorreram foram em sua maioria benignos e compatíveis com as cirurgias de implante realizadas nesses pacientes. Nenhuma experiência adversa foi relacionada com a rhBMP-2/ACS. Nos 10 pacientes (6 de extração e 4 de aumento) que receberam implantes osseointegrados, todos estavam clinicamente estáveis em todas as avaliações e todos os 10 foram reabilitados funcionalmente. A avaliação histológica do núcleo de osso humano revelou a formação de tecido ósseo humano normal, idêntico ao osso nativo circundante. As avaliações clínicas de três anos de acompanhamento mostraram que todos os implantes tiveram nível ósseo marginal estável e tecido peri-implantar saudável. Esses resultados de três anos de acompanhamentos levaram os autores a concluir que a rhBMP-2/ACS pode ser usada com segurança em humanos. As biópsias ósseas mostraram osso normal nas áreas tratadas. Os implantes instalados nessas áreas estavam todos estáveis, sem nenhuma complicação clínica ou radiográfica. Os resultados deste estudo sugerem que a rhBMP-2/ACS (na concentração de 0,43mg/ml) pode ser usada em alvéolos de extração e em locais de aumento de rebordo e que implantes podem ser instalados nessas áreas tratadas, com reabilitação satisfatória.

Wada et al. (2001) compararam a proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 (rhBMP-2) associado a uma esponja de colágeno absorvível com osso autógeno particulado removido crista ilíaca para aumento ósseo em área de seio maxilar. Foram utilizados neste estudo 30 coelhos machos adultos com peso médio entre 3,1 e 3,5 kg, cada animal recebeu em um seio rhBMP-2/ACS e no outro osso autógeno particulado. Os

animais foram sacrificados nas 2, 4 ou 8 semana após o procedimento, dez animais em cada intervalo, para análises histológicas e histomorfométricas. Não houve perfuração da membrana e seu epitélio se manteve íntegro nas semanas de controle do estudo. A partir da segunda semana foi observada formação óssea trabecular na periferia da membrana de colágeno implantada e presença de osteoblastos indicando formação óssea em atividade, do outro lado o enxerto autólogo mostra formação óssea lamelar em trabéculas embutidas em tecido fibrovascular. Na quarta semana não havia remanescentes da esponja de colágeno e o tecido ósseo estava mais maduro. Na oitava semana ambos os materiais mostraram formação óssea cortical abaixo da membrana do seio levantada e nas paredes laterais com trabéculas ósseas embutidas em tecido medular. As análises histomorfométricas mostrou que não houve diferenças significativas no total de osso formado entre esses dois tipos de materiais no final das 8 semanas. Os resultados indicam que a rhBMP-2 possui a mesma capacidade de indução óssea comparado ao osso autólogo.

Simion et al. (2001) avaliou-se retrospectivamente, depois de 1 ano e 5 anos de carregamento protético de 123 implantes consecutivamente instalados no momento do aumento da crista vertical, em 4 clínicas. O estudo compreendeu 49 pacientes, com idade média de 50 anos. No momento da cirurgia do implante, 3 diferentes técnicas foram utilizadas: os implantes foram intencionalmente posicionados 2 a 7mm acima do nível ósseo e uma membrana de titânio reforçada com politetrafluoretileno expandido (e-PTFE) foi posicionada para proteger tanto o coágulo sanguíneo (grupo A, 6 pacientes), ou um aloenxerto (grupo B, 11 pacientes), ou autoenxerto (grupo C, 32 pacientes). A avaliação anual do implante foi realizada com um protocolo padrão utilizado por estudos em longo prazo com implantes inseridos em osso não regenerado. Os parâmetros de acompanhamento clínico e radiográfico foram avaliados para cada implante: Supuração no sulco Peri-implante (Supp); Índice de placa modificada (mPII; MOMBELLI et al., 1987);

Índice de sangramento do sulco modificado (Msbi; MOMBELLI et al., 1987); Profundidade de sondagem (PD); Mobilidade do implante; Estado radiográfico; Distância entre o topo da cabeça do ombro do implante e o primeiro contato osso-implante visível. No último exame, todos os pacientes referiram função satisfatória das próteses implanto-suportados, sem nenhuma sensação de corpo estranho, dor ou disestesia. O exame intra oral demonstrou saúde da mucosa peri-implante sem nenhum sinal de supuração. Somente 1 implante falhou imediatamente após o segundo estágio da cirurgia e após um mês foi substituído com um novo implante. Todos os implantes remanescentes pareceram clinicamente estáveis, sem sinais de radiolucidez presentes na interface dente-implante, portanto eles foram definidos como osseointegrados com sucesso. A análise radiográfica mostrou nível de crista óssea estável com média de perda óssea de 1,35mm para o grupo A, de 1,87 mm para o grupo B e 1,71mm para o grupo C durante o período de observação. Somente 2 implantes demonstraram um aumento de perda da crista óssea de 3,5mm e 4mm respectivamente no primeiro ano de exame. Uma comparação entre as três técnicas foi impossível, devido ao pequeno número de locais cirúrgicos no grupo A e B e a quantidade heterogênea de regeneração supracrestal de volume ósseo requerido em diferentes regiões. Contudo, nos grupos A e B, uma regeneração óssea vertical superior a 4mm nunca foi conseguida, ao passo que no grupo C, em que a membrana foi associada com microplaquetas de osso autógeno, foi possível uma regeneração óssea superior a 8 mm. Concluíram, com base nos resultados que o aumento ósseo vertical com técnica de GBR responde à colocação do implante como osso nativo, não regenerado.

Buser et al. (2002) avaliaram durante 5 anos, a taxa de sobrevivência e sucesso de implantes de titânio, instalados em osso que havia sido aumentado anteriormente com enxerto autógeno e membrana não reabsorvível. Um grupo de 40 pacientes parcialmente desdentados foi acompanhado por 5 anos. Todos esses pacientes foram submetidos ao

aumento horizontal da crista óssea com enxerto autógeno e barreira de membrana, 6 a 9 meses antes da colocação do implante. Foi realizado o acompanhamento clínico e radiográfico, anualmente, para cada implante, com parâmetros e índices de avaliação específicos, já relatados e utilizados em outros estudos. Foram instalados 66 implantes no decorrer do trabalho. Durante o período de observação, três pacientes com cinco implantes saíram do estudo. Nenhum dos 61 implantes remanescentes foi perdido durante o período de acompanhamento (o que corresponde a uma taxa de sobrevivência de implante de 100%). Um implante apresentou periimplantite, enquanto que 60 implantes foram considerados com sucesso clínico com 5 anos de exame, resultando em taxa de sucesso de 98,3%. Alguns dos implantes mostraram aumento de profundidade de sondagem superiores a 5 mm. Estes foram encontrados principalmente em locais estéticos, onde os implantes são intencionalmente colocados mais profundamente nos tecidos moles e duros da crista alveolar que os locais padrões, principalmente por razões estéticas. Em conclusão pode-se dizer que existe evidência de que o osso regenerado em combinação com barreiras de membranas tem uma capacidade de osseointegração de implantes e de suporte de carga similar ao osso não regenerado, e que bons resultados a longo prazo podem ser esperados com esses implantes.

Jung et al. (2003) em estudo clínico com o objetivo de testar se a adição da proteína rhBMP-2 a um substituto ósseo mineral (Bio-Oss) iria melhorar ou não a regeneração óssea guiada quanto ao volume ósseo, densidade e maturação. Em 11 pacientes parcialmente desdentados, 34 implantes Branemark foram colocados em dois locais diferentes no mesmo osso, maxila ou mandíbula (cinco maxilas, seis mandíbulas) que exigiam o aumento lateral do rebordo. Os defeitos ósseos foram distribuídos aleatoriamente aos grupos de tratamento controle e teste: ambos foram aumentados com o substituto ósseo xenógeno e uma membrana de colágeno reabsorvível (Bio-guide). Nos

locais de teste, o substituto mineral ósseo foi revestido com rhBMP-2 em um processo de liofilização. Após a inserção do implante, a altura do defeito ósseo peri-implantar foi medida, a partir do ombro do implante até o primeiro contato osso-implante. Após um período médio de cicatrização de 6 meses, os defeitos residuais foram novamente medidos, e brocas trefina foram usadas para capturar 22 biópsias ósseas das regiões aumentadas. O período de cicatrização não apresentou eventos, com exceção de um local de implante, que mostrou deiscência de ferida, que se fechou espontaneamente após 4 semanas. Posteriormente, durante a reabertura, todos os implantes estavam estáveis. No início, a média da altura do defeito foi 7mm no local teste e 5.8mm no local controle. Na reabertura, a média de altura do defeito diminuiu para 0.2mm nos locais de teste (o que correspondeu a 96% de preenchimento vertical do defeito) e para 0.4mm no local controle. A redução na altura do defeito do início até a reabertura tanto para teste quanto para controle foi estatisticamente significativa. A análise histomorfométrica mostrou uma área média de densidade 37% de novo osso formado nos locais de teste e 30% nos locais controle. A fração de osso mineralizado identificado como osso lamelar maduro chegou a 76% nos locais de teste, comparado a 56% nos locais controle. Foi concluído que a combinação de osso substituto xenógeno com a rhBMP-2 pode melhorar o processo de regeneração e pode aumentar o contato enxerto-osso em humanos. A rhBMP-2 tem o potencial de aumentar previsivelmente e acelerar a regeneração óssea guiada.

Fiorellini et al. (2005) avaliaram a eficácia da indução óssea para a colocação de implantes dentários por duas concentrações de proteína morfogenética óssea humana (rhBMP-2) em uma esponja absorvível de colágeno (ACS), em comparação com placebo (ACS somente) e com nenhum tratamento, em um defeito de parede vestibular humana, após à extração do dente. Oitenta pacientes que necessitam de aumento de rebordo alveolar devido a defeitos da parede vestibular ($\geq 50\%$ de perda óssea vestibular no alvéolo de

extração) dos dentes superiores (pré-molares e anteriores) imediatamente após extrações de dentes foram incluídos. Dois estudos coorte sequenciais de 40 pacientes cada, foram randomizados de forma duplo-cego para receber 0,75 mg/ml ou 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS, placebo (ACS somente), ou nenhum tratamento em uma proporção de 2: 1: 1. A eficácia foi avaliada por análise da quantidade de indução óssea, da adequação de volume de osso alveolar para suportar um implante dentário, e da necessidade de um aumento secundário. Avaliação do osso alveolar indicou que os pacientes tratados com 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS tinham significativamente maior aumento ósseo em comparação aos controles ($P \leq 0.05$). A adequação de osso para a colocação de um implante dentário foi de aproximadamente duas vezes maior para os grupos da rhBMP-2/ACS em comparação com nenhum tratamento ou placebo. Além disso, a densidade óssea e a histologia revelaram que não há diferenças entre o osso recém-induzido e o osso nativo. Os dados deste estudo demonstram que a nova combinação de rhBMP-2 e uma esponja de colágeno comumente utilizada teve um efeito marcante na neoformação óssea para a colocação de implantes dentários.

Jovanovic et al. (2007) avaliaram o potencial de aumento ósseo alveolar através da implantação da rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno absorvível (ACS) com ou sem regeneração óssea guiada (GBR). Sete cachorros com peso médio de 25 kg foram usados no estudo, foi extraído o pré-molar e o primeiro molar de cada lado da mandíbula destes animais, após três meses de cicatrização foi realizada nova cirurgia para criar dois defeitos de 10 mm de profundidade por 15 mm de comprimento em cada lado da mandíbula dos animais recebendo 4 tipos de tratamento: rhBMP-2/ACS, rhBMP-2/GBR, GBR e controle. Os parâmetros avaliados foram o preenchimento ósseo, densidade óssea e formação de seroma. As análises radiográficas realizadas na 4ª semana mostraram formação óssea nas regiões mesial, distal e apical nos casos que foram usados somente

GBR e na maioria dos casos que se utilizou rhBMP-2, a região apical apresentou radiolucidez evidenciando a formação de seroma que ao final da 12ª semana não se mostrou presente. As análises histológicas dos sítios que receberam rhBMP-2/ACS exibiram completo preenchimento com osso trabecular mostrando densidade e qualidade semelhante ao osso nativo. Os sítios que receberam rhBMP-2/GBR tiveram resultado semelhante apesar de alguns serem excluídos da amostra devido a exposição da membrana e processo inflamatório, assim como os casos onde foi utilizado apenas GBR. O grupo controle apresentou reabsorção em forma de sela. As análises histométricas mostraram preenchimento ósseo de 101 % nos grupos de rhBMP-2, 98 % no grupo GBR e 60% no grupo controle. Densidade óssea em torno de 50 a 57 % entre os grupos, com limitada variação entre eles. A presença de seroma foi encontrada em todos os sítios, com evidência de resolução dos seromas menores ao longo do estudo. O estudo sugere que a rhBMP-2/ACS pode ser uma alternativa de regeneração óssea guiada para reconstrução de defeitos ósseos em altura, mas a sua associação com GBR parece ser limitada devido ao potencial para falha e presença persistente de seromas.

McKay et al. (2007) fizeram uma revisão clínica a respeito da proteína óssea morfogenética-2 recombinada (INFUSE Bone Graft) juntamente com a (ACS) esponja de colágeno absorvível utilizando-a como carreador, demonstrando a indução na formação óssea e um número de investigações pré-clínicas e clínicas e suas aplicações. (INFUSE Bone Graft Medtronic Spinal and Biologics, Memphis, TN, EUA) foi aprovada pelo (FDA) em 2002 para procedimentos de enxertos visando a consolidação da coluna vertebral. Em 2004, (INFUSE Bone Graft) foi aprovado para fraturas do osso da tíbia como intermediário entre as uniões. Em 2007, (INFUSE Bone Graft) recebeu aprovação como uma alternativa ao enxerto de osso autógeno para levantamento de seio maxilar, e para

aumento do rebordo ósseo alveolar após os defeitos ósseos provocadas pelas extrações dentárias.

Herford e Boyne (2008) realizaram um estudo para observar o efeito da rhBMP-2 em um veículo de colágeno, com ausência de materiais de enxerto ósseo, em reconstrução de defeitos de continuidade da mandíbula de tamanho crítico. Foi feito uma revisão de caso de 14 pacientes que foram selecionados de um grupo maior, tendo recebido BMP-2 em diferentes categorias de defeitos mandibulares: defeitos resultantes de doenças neoplásicas; defeitos secundários à osteomielite (bisfosfonados ou irradiação). Uma dose total de 4 a 8mg de rhBMP-2 foi levada ao local cirúrgico em concentrações de 1,5mg/ml, dependendo do tamanho da lesão. Os casos foram então acompanhados por um período de 6 a 18 meses. A função oclusal foi restaurada com próteses sobre implante ou convencionais. Todos os casos relatados nesse estudo tiveram restauração óssea com sucesso da área desdentada, seguido de tratamento protético. A formação óssea na área cirúrgica pôde ser palpada ao fim de 3 a 4 meses e identificada radiograficamente ao fim de 5 a 6 meses. A manutenção de um envelope de periósteo foi conseguida pelo uso de uma mini-barra posicionada na porção superior do defeito, ou com uso de uma malha de titânio. Essa armação metálica na mucosa foi necessária para manter o espaço para a regeneração óssea. Nesse estudo, conclui que o uso da rhBMP-2 isoladamente, ou seja, sem o uso de materiais de enxerto ósseo concomitantemente produziu excelente regeneração da área, estabelecendo assim a base para o retorno da função protética. Esse estudo apoia o uso de citocinas, particularmente a rhBMP-2, em regeneração óssea de defeitos dos ossos faciais. A técnica descreve uma nova alternativa aos vários tipos de procedimentos de enxerto autógeno para o tratamento de lesões ósseas da mandíbula, de tamanho crítico.

Tripplet et al. (2009) em estudo prospectivo para comparar o aumento de assoalho de seio maxilar em 2 etapas (primeiramente o enxerto e após a cicatrização o implante),

utilizando a proteína morfogenética óssea humana (rhBMP-2) em uma esponja absorvível de colágeno (ACS) comparada com enxerto ósseo autógeno, avaliou a neoformação óssea, integração e carregamento funcional dos implantes após 6 meses e a longo prazo por 2 anos. Um total de 160 indivíduos foram randomizados, inscritos e seguidos de Janeiro de 1999 a Fevereiro de 2004 em 21 centros dos Estados Unidos. Os indivíduos com menos de 6mm de altura óssea foram tratados com 1.50 mg/ml rhBMP-2/ACS ou com autoenxerto. A medição de altura e a densidade foram quantificadas por tomografia computadorizada. Foram obtidas biópsias da localização do implante dental e usadas para análise histológica. A técnica foi avaliada por exame oral, radiografias, químicas do soro e hematologia. Como resultados, observou-se quantidade significativa de novo osso que foi formada por 6 meses de pós operatório em cada grupo. A principal mudança na altura do osso nos indivíduos com rhBMP-2/ACS foi $7,83 \pm 3,52\text{mm}$ contra $9,46 \pm 4,11\text{mm}$ para os indivíduos com enxerto 6 meses após a restauração dental a indução óssea no grupo da rhBMP-2/ACS foi significativamente mais densa que o grupo do enxerto. Não se encontrou diferença nos parâmetros histológicos avaliados entre os dois grupos. O novo osso formado é similar ao nativo em densidade e estrutura em ambos os grupos. A taxa de sucesso para o grupo da rhBMP-2/ACS foi de 79% (64 de 81 indivíduos), e 201 de 251 locais de implantes no grupo de transplante ósseo e 199 de 241 locais de implante no grupo da rhBMP-2/ACS foram integrados, e funcionais em 6 meses após o carregamento. Nenhum evento adverso considerável foi relatado para o tratamento com rhBMP-2/ACS. Os grupos de autotransplante tiveram uma taxa de 17% de parestesia em longo prazo, dor e distúrbio da marcha relacionada a colheita do enxerto ósseo. Os resultados do ensaio clínico demonstraram a efetividade e segurança da rhBMP-2/ACS comparada com o autoenxerto ósseo para aumento do assoalho do seio maxilar. Os resultados dos estudos primários

foram ultrapassados e os locais de implante com rhBMP-2/ACS e transplante ósseo apresentaram um comportamento semelhante após o carregamento funcional.

Jung et al. (2009) em um ensaio clínico controlado randomizado, com o objetivo de avaliar o resultado, a longo prazo, de implantes colocados no osso aumentado com um material substituto xenógeno de osso e uma membrana de colágeno com ou sem a adição de proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2). Onze pacientes (sete mulheres e quatro homens) foram tratados entre Dezembro de 1999 e Março de 2000. Eles receberam um total de 34 implantes colocados em locais que exibiam defeitos ósseos laterais. Os defeitos foram tratados aleatoriamente com o material para enxerto e com membrana de colágeno, quer com (teste) ou sem (controle) a presença de rhBMP-2. Os enxertos foram realizados concomitantemente com a colocação dos implantes. A reabertura para reabilitação protética foi realizada após um período de cicatrização de 6 meses. Os pacientes foram examinados três e cinco anos após a reabilitação protética. A taxa de sobrevivência aos 3 e 5 anos foi 100% para ambos os grupos. Os tecidos moles peri-implante eram estáveis e saudáveis sem nenhuma diferença entre os dois grupos. A reavaliação protética demonstrou quatro parafusos protéticos frouxos durante os 3 primeiros anos e sete defeitos de cerâmica após 3 e 5 anos. A distância média entre o contato osso-implante-abutment aos 3 anos era de 1,37mm (teste), 1,22mm (controle) e aos 5 anos, 1,38mm (teste) e 1,23mm (controle). A diferença de menos de 0,2mm entre os implantes teste e controle não foi estatisticamente significativa, e está em concordância com outros estudos. A mudança média do nível ósseo marginal entre o início e aos 5 anos variou de -0.07mm (mesial, teste), -0.11mm (distal, teste), -0.03mm(mesial, controle), até +0.13mm (distal, controle). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os locais teste e controle. O estudo concluiu que os implantes instalados em osso

aumentado com e sem a presença da proteína rhBMP-2 apresentaram resultados clínicos e radiológicos excelentes após 3 e 5 anos.

Um estudo realizado para avaliar o potencial biológico das proteínas ósseas morfogenéticas e outros produtos biológicos, biomateriais ósseos e dispositivos para aumento de rebordo alveolar e fixação do implante usando modelos animais (cães, macacos e roedores). Esta avaliação focada ilustra o potencial biológico, a relevância clínica e perspectivas da proteína morfogenética óssea recombinante humana, utilizando uma variedade de tecnologias de veículos para induzir a formação óssea local e osseointegração. Os estudos do autor demonstram um potencial clinicamente relevante de uma superfície de implante de óxido poroso de titânio como a tecnologia autônoma para carrear a rhBMP-2 para aumento alveolar. As vantagens e deficiências do atual protocolo de tratamento incluindo biomateriais ósseos e regeneração óssea guiada são abordados e explicados. Coletivamente, estes modelos animais grandes e pequenos, ectópicos e ortotópicos, demonstram que a rhBMP-2 pode ser carregada com sucesso para induzir a formação óssea local e osseointegração, utilizando a superfície porosa de óxido de titânio como um transportador. O estudo demonstrou que a rhBMP-2 tem incomparável potencial para aumentar osso alveolar, e apoiar a osseointegração de implantes e, a longo prazo, carga funcional. A inclusão de rhBMP-2 para o aumento alveolar e osseointegração não só irá aumentar a previsibilidade de protocolo clínico existente, mas também mudar radicalmente os paradigmas atuais de tratamento (WIKESJÖ et al., 2009).

Misch (2010) avaliou uma série de casos usando 1,5 mg/ml de rhBMP- 2 associado a uma esponja de colágeno absorvível com o objetivo de reparar defeitos ósseos em alvéolos pós extrações dentárias para futura instalação de implantes. A técnica modificada envolve o preenchimento do espaço com uma esponja de colágeno saturada com rhBMP-2 e o não recobrimento com tecido mole. As áreas enxertadas foram reabertas após um

período de cicatrização, entre 4 e 6 meses, para instalação dos implantes. A série de casos incluiu 10 pacientes com falha no tratamento endodôntico dos incisivos centrais superiores e tomografia computadorizada “*Cone Beam*” obtida no pré-operatório. Após extração os alvéolos foram curetados e sondados para avaliar a perda óssea, que se mostrou acima de 50 % em todos os casos. Um *kit* extra pequeno de enxerto ósseo infuse (1,5 mg/ml) associado a uma esponja de colágeno foi usado para reparar o defeito. Assim o enxerto foi comprimido cuidadosamente para preencher o espaço do dente extraído, até a margem óssea dos dentes adjacentes, e um pedaço da esponja com rhBMP-2 foi adaptada sobre todo o enxerto e suturada com fio 7.0 reabsorvível na gengiva circundante. A cicatrização ocorreu entre 4 e 6 meses sem complicações. Todos os sítios apresentaram condições ósseas favoráveis para instalação de implantes sem necessidade de aumento ósseo adicional. A densidade do osso formado com o uso rhBMP-2 foi grau III em sete casos, em dois casos grau IV e em um caso grau II. Todos os implantes estabilizaram após inserção, osseointegraram e foram restaurados com coroas unitárias. O uso do rhBMP-2 nestes casos ofereceu reparo ósseo com maior conforto e menor morbidade que outras técnicas tradicionais para aumento ósseo.

Misch (2011) com finalidade de avaliar o uso da proteína morfogenética recombinante óssea humana-2/esponja de colágeno (rhBMP-2/ACS) e malha de titânio no aumento da mandíbula posterior atrofada prévio à inserção do implante. Fez um estudo de caso incluindo 5 pacientes com osso inadequado para colocação de implante na mandíbula posterior. Os rebordos foram aumentados com rhBMP-2/ACS e uma pequena porção de enxerto ósseo. Uma malha de titânio foi utilizada para proteger as regiões dos enxertos. Os implantes dentais foram inseridos após 6 meses de cicatrização. A cicatrização ocorreu sem eventos. Os implantes dentais foram colocados em todas as regiões de enxerto sem a necessidade de outro aumento ósseo. Todos os 10 implantes se integraram bem e foram

reestabelecidos com coroas simples. O uso do rhBMP-2/ACS com malha de titânio foi efetivo nesse estudo de caso para aumento da mandíbula posterior atrofada anterior à colocação do implante. Essa abordagem oferece muitas vantagens, incluindo facilidade técnica, não necessidade de coleta óssea, morbidade diminuída e tempo de cirurgia reduzido.

Freilich et al. (2012) descreveram a regeneração óssea vertical guiada ao redor de implantes de titânio (Ti) e zircônio-titânio (Ti-Zr), utilizando proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 não-glicosilada (ng/rhBMP-2), arcabouços de biomateriais e um retentor de arcabouço. Trinta e dois implantes Straumann TE modificados foram parcialmente implantados nas mandíbulas de oito mini-porcos adultos, quatro em cada animal. Arcabouços pré-moldados e reabsorvíveis foram colocados ao redor do implante, blindados e estabilizados com um retentor recém-desenvolvido (guarda-chuva) ou wide-neck (WN) – pescoço largo, nas tampas de cicatrização (cicatrizadores) para estabilização do conjunto. Ng/rhBMP-2 (50 mg) foi aplicada à porção mais cervical, acima da crista, do implante ou incorporada dentro do arcabouço. Após 9 semanas, a cicatrização dos tecidos moles foi avaliada. Os resultados de regeneração óssea verticais, incluindo a altura do osso e volume ósseo foram avaliados por microtomografia computadorizada e histologia. A cicatrização dos tecidos moles nos locais de teste (ng/rhBMP-2/andaime) pareceu ser significativamente melhor do que os locais de controle (ng/rhBMP-2/arcabouço). Altura e volume ósseos foram semelhantes independentemente do uso de cicatrizadores WN ou guarda-chuva. A estabilização foi usada para todos os arcabouços de biomateriais testados. Locais de teste com tampa de cicatrização WN apresentaram maior altura do osso novo em comparação com os dados agregados a partir de locais de controle ($P \leq 0.05$). Concluíram que a regeneração óssea vertical foi atingida com êxito utilizando ng/rhBMP-2, arcabouços de biomaterial e um retentor de arcabouço.

Jensem e Cottam (2013) relatam uma osteotomia segmentar trans-seio usada para elevar (em direção à crista) o alvéolo residual para nivelar o plano alveolar. O procedimento é feito com osteotomia através de uma abordagem lateral após a elevação da membrana do seio via acesso de “*Caldwell-Luc*”. O procedimento restaura a dimensão vertical do alvéolo ao mesmo tempo em que o enxerto sinusal é feito. A técnica tem a vantagem de criar uma morfologia estável com o aumento alveolar e fornecer massa para apoiar uma restauração com implante. No artigo, é relatado o tratamento de quatro pacientes com atrofia alveolar notável, na presença de um assoalho de seio maxilar relativamente baixo, via reposicionamento alveolar combinado com enxerto de assoalho. Um enxerto ósseo com osteotomia sanduíche planejada na maxila posterior para nivelar o plano alveolar geralmente entra em conflito com a localização da cavidade do seio. Quando a elevação da membrana sinusal é feita através de uma abordagem lateral, uma extensão da osteotomia anteriormente, posteriormente, e por palatino irá liberar o alvéolo residual e permitir o reposicionamento vertical da crista alveolar em direção ao plano alveolar. Esta técnica tem vantagens sobre abordagens de enxerto “*onlay*”, que podem falhar por diversas razões, embora seja tecnicamente difícil. Estes quatro casos ilustram a técnica que tem sido utilizada para uma série de anos, mais recentemente utilizando proteína morfogenética óssea-2, num veículo esponja absorvível de colágeno como material de enxerto. O autor destaca que a técnica deve ser restrita a cirurgias maxilofaciais que estão familiarizados com osteotomia segmentar *Le Fort I*.

De Freitas et al. (2013) em uma revisão sistemática, avaliou os dados clínicos e os dados sobre a segurança da proteína morfogenética óssea humana (rhBMP-2) em uma esponja absorvível de colágeno (ACS) como veículo, quando utilizada para aumento do rebordo alveolar e seio maxilar em humanos. Foi realizado o levantamento bibliográfico de todos os estudos clínicos e relatos de caso publicados de 1980 a junho de 2012, nos bancos

de dados "MEDLine, LILACS, SciELO, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials e ClinicalTrials.gov". Os estudos de acordo com os seguintes critérios foram considerados elegíveis para a inclusão: Mais de 10 indivíduos ao início; Aumento de rebordo alveolar ou seio maxilar não concomitante com colocação de implantes. Sete das 69 publicações foram elegíveis para a revisão. A rhBMP-2/ACS gerou formação óssea clinicamente relevante para aumento do seio maxilar, o que permitiria a instalação de um implante dental normal, sem diferenças consistentes entre as concentrações de rhBMP-2. Entretanto, a análise estatística mostrou que aumento do seio maxilar após enxerto ósseo autógeno foi significativamente maior (altura óssea média: 1.6mm, 95% CI: 0.5-2.7mm) do que para rhBMP-2/ACS (rhBMP-2 a 1.5mg/ml). Em alvéolos de extração, a rhBMP-2/ACS manteve a altura e melhorou a largura do rebordo alveolar. Os estudos desta revisão mostraram que a rhBMP-2/ACS parece ser uma alternativa promissora aos enxertos ósseos autógenos para aumento de rebordo alveolar e seio maxilar: a otimização da dose e do veículo pode aumentar sua eficácia, uso e aplicação clínica.

Yoshida et al. (2013) em estudo, investigou-se o efeito sinérgico de plasma rico em plaquetas (PRP) e proteína morfogenética óssea humana (BMP-2) como substituto aloplástico potenciador na indução in vivo para aumento ósseo. Um defeito ósseo de 10mm de diâmetro em calota craniana de coelhos foi reconstruído utilizando cerâmica de fosfato cálcio bifásico (BCP) com ou sem PRP, proteína recombinante humana (Rh) BMP-2, e a combinação dos dois. Dentro de 6 a 12 semanas depois da implantação, coelhos foram eutanasiados e as características radiográficas e histomorfométricas da reconstrução óssea foram analisadas. Os resultados mostraram que os defeitos preenchidos pelo rhBMP-2/BCP com ou sem PRP tinham densidade óssea alta dentro de 6 a 12 semanas em avaliação radiológica. Entretanto, em análise histomorfométrica, os defeitos preenchidos com rhBMP-2/BCP com PRP mostraram nova formação óssea significante comparada

com rhBMP-2/BCP sem PRP, especialmente em 6 semanas. Propôs-se que o efeito sinérgico de PRP e rhBMP-2 dá altas propriedades osteoindutivas para substitutos aloplásticos in vivo. Embora os mecanismos que levam à promoção de regeneração óssea permaneçam obscuros, o reforço da osteoindutibilidade em substitutos aloplásticos pelo efeito sinérgico de PRP e rhBMP-2 pode promover uma abordagem altamente relevante para regeneração óssea guiada em um futuro próximo. A utilização de PRP poderá diminuir as concentrações de rhBMP-2, assim como o inchaço causado pela sua aplicação direta na região oral.

Kuchler e von Arx (2014) em uma revisão sistemática abordou estudos clínicos que avaliam a taxa de sucesso e de sobrevivência de implantes em aumento horizontal de rebordo, seja previamente ou em conjunção com a colocação de implante na maxila anterior. Uma busca na literatura foi realizada até setembro de 2012, incluindo estudos clínicos em inglês com 10 ou mais pacientes tratados consecutivamente e um acompanhamento médio de pelo menos 12 meses. O “PubMed“, usando o “Endnote X4” serviu como fonte de pesquisa dos estudos até setembro de 2012. Os artigos foram selecionados utilizando os seguintes termos de busca: “maxila” AND “implantes” AND “augmentation” AND “human” NOT “sinus”. Essa busca foi combinada com os seguintes termos de busca: “lateral”, “horizontal”, “estética”, “simultâneo” e “por etapas”. A busca na literatura gerou um total de 192 publicações, dentro dos termos de busca especificados. 72 pacientes foram excluídos após análise dos títulos, e 29 não seguiam os critérios de inclusão após a leitura dos resumos. Foram analisados 91 artigos completos, mas apenas 10 artigos cumpriam os critérios para a coleta de dados. Baseado em uma busca adicional, 3 artigos foram incluídos nessa revisão. Um total de 13 estudos seguiram os critérios de inclusão, com 2 estudos no grupo simultâneo e 11 estudos no grupo de etapas. Dois

revisores analisaram os artigos pertinentes e coletaram os dados. Foram analisadas palavras-chave com foco nos parâmetros de resultados (sucesso de implante, sobrevivência, ganho ósseo horizontal e complicações trans e pós-operatórias) em estudos utilizando uma abordagem simultânea (aumento de rebordo realizada ao momento da instalação do implante) ou abordagem em etapas (aumento de rebordo realizado previamente à instalação do implante). No grupo simultâneo, as taxas de sobrevivência de implante foram 100% nos 2 estudos. Não estava disponível nenhum dado sobre ganho ósseo horizontal. No grupo de etapas, as taxas de sucesso de implantes colocados em rebordos horizontalmente aumentados variaram de 96.8% a 100% (dois estudos), e a taxa de sobrevivência variou de 93.5% a 100% (5 estudos). Contudo, os períodos de acompanhamento diferiram bastante (até 4.1 anos). O ganho ósseo horizontal médio determinado na reabertura (colocação do implante) variou de 3.4 a 5.0mm com grandes variações gerais (0 a 9.8mm, cinco estudos). Não foram relatadas complicações trans-operatórias. As complicações pós-cirúrgicas incluíram principalmente deiscências de mucosa (cinco estudos) e, ocasionalmente, falhas completas de enxertos em bloco foram descritas em um estudo. Os procedimentos de aumento simultâneo e em etapas na maxila anterior estão associados com alta taxa de sucesso e de sobrevivência de implantes. O nível de evidência, entretanto, é melhor para a abordagem por etapas do que a para a simultânea.

Luiz et al. (2014) através de uma série de casos avaliaram a aplicação clínica da rhBMP-2 para aumento ósseo em áreas de seio maxilar e região anterior de maxila, capacitando a futura instalação de implantes dentários. Quatro pacientes edêntulos com severa reabsorção alveolar participaram da amostra. Todos os pacientes receberam o enxerto de rhBMP-2/ACS associado a enxerto xenógeno particulado. Em dois casos foi usada uma malha de titânio, sem apresentar exposição do enxerto ou deiscência do tecido

suturado. Todos os casos apresentaram condições ósseas favoráveis para instalação de implantes e cicatrizaram satisfatoriamente sem maiores efeitos adversos, com exceção ao edema facial exacerbado. Nenhum implante foi perdido e os pacientes foram acompanhados aos 12, 18, 24 e 36 meses após a instalação das reabilitações protéticas definitivas. Ao final do tratamento todos os pacientes relataram satisfação com o procedimento reabilitador por ser menos invasivo comparado à remoção de enxertos autógenos extra-orais. O uso da rhBMP-2 apresenta resultado similar ao enxerto autógeno, com capacidade osteoindutora. Resultado das suas propriedades biológicas que induzem a diferenciação das células mesenquimais nos osteoblastos, estimulando a osteogênese durante o processo de remodelação e cicatrização. A função biológica das BMPs pode ser observada em três fases da osteoindução: quimiotaxia, mitogênese e diferenciação. Sendo assim, o uso da rhBMP-2 pode ser considerada uma alternativa promissora de reabilitação em áreas com severa reabsorção óssea alveolar para futura instalação de implantes dentários. No entanto, novos estudos devem ser realizados para avaliar a interação entre rhBMP-2 e o mecanismo de aposição óssea.

Wallace et al. (2014) em um estudo de caso relatam resultados clínicos, histomorfométricos e densitométricos obtidos pelo uso da proteína rhBMP-2, colocada com esponja absorvível de colágeno com concentração de 1,5mg/ml, para promover regeneração óssea em locais de extração, sem o uso de materiais de enchimento ou colocação de barreira de membrana. O enxerto no alvéolo para preservar a dimensão da crista óssea tem sido relatado com um número de materiais de enxerto a serem utilizados, incluindo osso aloenxertado, xenoenxerto e aloplástico. Esses materiais de enxerto de alvéolo têm sido combinados com barreiras reabsorvíveis e não reabsorvíveis em técnicas de regeneração óssea guiada com o objetivo de exclusão celular seletiva para maximizar a regeneração óssea. Entretanto, em relatórios contrários, Heberer comparou locais não

enxertados e enxertados com osso bovino combinado e xenoenxerto de porco. Os resultados mostraram nova regeneração óssea de 44% em comparação com 25%, respectivamente. Esses valores foram compostos por uma ampla gama de resultados; 8 a 41% e 3 a 79% respectivamente. Relatórios dos estudos de Rothamel mostram que locais de extração de alvéolos enxertados podem ser problemáticos e não ter resultados consistentes. Pacientes tratados sem complicações e foram vistos para visitas pós-operatórias a cada 2 semanas. Foi analisada toda superfície do local coberta com tecido mole na quarta semana de visita. Preenchimento ósseo do alvéolo foi visto radiograficamente e clinicamente na reentrada para colocação do implante. O novo osso regenerado era denso e compacto, e verificou-se a densidade com tomografia. Todos os locais tinham osso vital com quantidades variáveis de medula e tecido fibroso. Nenhum material residual de preenchimento estava presente porque nenhum tinha sido usado. Os valores para % de osso vital foram uma média de 49,6%, variando entre 33% a 69%, e desvio padrão de 10,8%.

Froum et al. (2014) em estudo com o objetivo de avaliar, através de exames por imagem, o crescimento ósseo, volume e densidade de seios maxilares enxertados, com referência à porcentagem de osso vital, utilizando duas diferentes doses de proteína morfogenética recombinante óssea humano-2/ esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) combinada com auto enxerto de osso esponjoso (MCBA) e um controle no qual o seio foi enxertado com MCBA somente. Um total de 18 pacientes (36 seios) foi usado na análise das medidas de altura e volume, tendo duas ou três combinações de enxerto (um em cada seio): (1) controle, somente com MCBA; (2) teste 1, MCBA+5,6ml de rhBMP-2/ACS (contendo 8,4mg de rhBMP-2); e (3) teste 2, MCBA + 2,8 ml de rhBMP-2/ACS (contendo 4,2 mg de rhBMP-2). O estudo foi concluído com 16 pacientes que também tinham núcleos bilaterais removidos 6 a 9 meses depois do aumento dos seios. Um

“software” foi usado para avaliar as 36 tomografias computadorizadas. Dois pontos de tempo foram selecionados para mensuração da altura: os resultados indicaram que a altura dos seios enxertados foi significativamente melhor nos grupos em tratamento comparados com o controle. Entretanto, no segundo período de avaliação, não houve diferenças significativas. Três semanas após a cirurgia a medida de volume ósseo mostrou diferenças estatisticamente similares entre os grupos teste e controle. Entretanto, antes da remoção do núcleo, o grupo teste 1 com a maior dose de rhBMP-2 mostrou um aumento estatisticamente significativo comparado com o grupo do teste 2 e o controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os últimos dois grupos. Todos os três grupos tiveram volume e retração semelhantes. Mensurações de densidade variaram nos resultados acima, com o controle mostrando densidade estatisticamente significativa maior nos dois pontos de tempo. Por contraste, o aumento de densidade ao longo do tempo em ambos os grupos de rhBMP-2 foi similar e estatisticamente maior que o grupo controle. Há uma forte associação entre altura e volume em todos os grupos e entre volume e novo osso vital somente no grupo controle. Não houve relação estatisticamente significativa observada entre a altura e a densidade do osso ou entre o volume e a densidade do osso para nenhum parâmetro. Mais casos e monitoramentos da futura sobrevivência dos implantes colocados nestes seios aumentados são necessários para verificar esses resultados.

Kim et al. (2014) em estudo realizado com o objetivo de desenvolver proteína óssea morfogenética 2 (BMP-2) imobilizando fibras PCL, para induzir a diferenciação e osteogênese de células do ligamento periodontal. A superfície da fibra PLC foi modificada com heparina-dopamina (Hep-DOPA) (Hep-PCL) e imobilizada com BMP-2 (BMP-2/Hep-PCL). Fibras PCL e fibras PCL com superfície modificada (Hep-PCL e BMP-2/Hep-PCL) foram caracterizadas pelo raio-x de espectroscopia fotoelétrica (XPS) e ângulo de contato. As fibras BMP-2/Hep-PCL induziram significativamente a diferenciação

osteogênica das células com o aumento significativo na atividade da fosfatase alcalina e deposição de cálcio comparado com fibras PCL. Em adição, substratos BMP-2/Hep-PCL induziram efetivamente diferenciação osteogênica de PDLCs com aumento significativo na expressão dos níveis de RNAm de osteocalcina e osteopontina. A diferenciação osteogênica das células ligamento periodontal foi demonstrada pela atividade da fosfatase alcalina, deposição de cálcio e expressão genética. Os resultados da radiografia de espectroscopia fotoelétrica e ângulo de contato revelaram que Hep-DOPA e BMP-2 foram imobilizados com sucesso na superfície das fibras PCL e que as fibras BMP-2/Hep-DOPA têm mais propriedades hidrofílicas superficiais que as fibras PCL sozinhas. Atividade da fosfatase alcalina, deposição de cálcio e expressão de gene em fibras BMP-2/Hep-DOPA mostraram indução significativa de diferenciação osteogênica relativa às fibras PCL. Portanto, é sugerido que fibras BMP-2/Hep-DOPA tem o potencial de induzir efetivamente diferenciação da osteogênese de células do ligamento periodontal. Entretanto, mais avaliações in vivo são requeridas para aperfeiçoar as doses de BMP-2 e a eficácia de fibras BMP-2/Hep-PCL para alcançar mais resultados conclusivos para uso clínico de fibras BMP-2/Hep-PCL em regeneração de defeitos periodontais.

Diversas patologias ósseas exigem estratégias combinadas para regenerar a morfologia e a função óssea. BMPs são potentes fatores de crescimento para a reparação óssea, com a aprovação do FDA em ortopedia, concedida para alguns casos. Descobertas há muito tempo, as BMPs são atualmente produzidas através da engenharia genética, permitindo estudos sobre o seu papel no desenvolvimento e metabolismo celular, especialmente através de células e animais transgênicos. Embora revisões sistemáticas e meta-análises existentes apoiem aplicações terapêuticas, os efeitos adversos de seu uso clínico foram relatados, e várias questões importantes ainda permanecem, uma das quais é porque a BMP terapêutica usa quantidades em microgramas enquanto a BMP endógena

atua a nível de nanogramas. O desenvolvimento de materiais inteligentes, com base principalmente em polímeros e fosfatos de cálcio similares aos ossos, parece proporcionar uma alternativa para a deposição de BMPs e outros fatores de crescimento de uma forma melhor controlada. O uso clínico de BMPs está crescendo, principalmente em aplicações "off-label" (sem indicações do fabricante), mas há falta de evidência consistente para determinar a segurança e eficácia de rhBMP-2 através de ensaios clínicos duplo-cego, randomizados (CARREIRA et al., 2014).

De Freitas et al. (2015) teve por objetivo de estudo comparar o efeito da proteína recombinante morfogenética óssea humana 2 (rhBMP-2) em um carreador de esponja de colágeno reabsorvível (ACS) com enxerto ósseo autógeno, para aumento da maxila atrófica desdentada anterior. Vinte e quatro pacientes foram incluídos em ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de grupo paralelo. Os interessados foram entrevistados para coletar informações sobre demografia, saúde geral e oral, e submetidos a exames clínicos e radiográficos para determinar a sua elegibilidade para o estudo, utilizando o seguinte critério de inclusão: Idade de 18 anos ou mais; Boa saúde geral, sem história de doenças associadas ao osso ou medicação com influência sobre metabolismo ósseo; Nenhuma história de câncer; Não estar grávida ou lactante; Nenhuma história de fumo/tabagismo; Nenhuma evidência clínica de periodontite ou infecção oral; Largura da crista horizontal ≤ 4 mm na maxila anterior avaliada clinicamente e/ou utilizando tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC). Os pacientes receberam rhBMP-2/ACS (1,5 mg/ml) ou osso autógeno particulado colhido da região retromolar da mandíbula. Uma tela de titânio foi usada para proporcionar espaço e estabilidade da ferida. Um guia foi usado para padronizar gravações clínicas utilizando um paquímetro analógico. As gravações foram realizadas seguindo a elevação do retalho mucoperiosteal. Dependendo do tamanho do defeito, três a seis medições foram realizadas cerca de 4 mm

abaixo da crista alveolar. A largura do rebordo alveolar também foi avaliada por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico. Observou-se que a rhBMP-2/ACS produziu significativamente maior ganho radiográfico de osso horizontal em comparação com enxerto ósseo autógeno em níveis subcrestais imediatos ($1,5 \pm 0,7$ contra $0,5 \pm 0,9$ milímetros) diferenças não significativas foram observadas em terço médio ($2,9 \pm 0,8$ contra $2,9 \pm 0,9$ milímetros) e apical ($1,7 \pm 0,9$ contra $1,8 \pm 1,1$ milímetros). Não foram observadas diferenças significativas no ganho ósseo horizontal clínico em 6 meses entre rhBMP-2/ACS e o enxerto ósseo autógeno ($3,2 \pm 0,9$ contra $3,7 \pm 1,4$ milímetros). Sessenta e dois implantes foram colocados depois de seis meses de cicatrização, sem diferenças significativas entre os grupos para o número de implantes, o tamanho do implante, a estabilidade primária e sobrevivência. Todos os indivíduos envolvidos completaram o “follow-up” de 1 ano. Um paciente do grupo de enxerto ósseo autógeno foi diagnosticado com diabetes tipo II com um nível de glicose em jejum entre 128 e 184mg/dl durante o período experimental. Os níveis de glicose para todos os outros pacientes permaneceu consistentemente abaixo de 126mg/dl no decorrer do estudo. Não foi observada nenhuma complicação inesperada. Os indivíduos que receberam, enxerto ósseo autógeno frequentemente relatavam desconforto temporário e/ou dor no local doador. Perda sensorial não foi relatada. Inchaço facial, edema local e/ou eritema foram comuns, sendo mais frequentes e mais severos entre os pacientes que receberam rhBMP-2/ACS. As complicações pós-cirúrgicas foram resolvidas dentro de 1 semana para os pacientes que receberam enxerto ósseo autógeno, enquanto um intervalo de recuperação de 2 semanas foi necessário para indivíduos que receberam rhBMP-2/ACS. O estudo conclui que a rhBMP-2/ACS parece ser uma alternativa realista para o aumento da maxila atrófica desdentada anterior.

3. Proposição

3.1 Objetivo geral:

Observar na literatura, alternativas menos invasivas para as reabilitações extensas com regeneração óssea guiada, focando na área de maxila anterior.

3.2 Objetivos específicos:

- Verificar se a rhBMP-2 pode ser um substituto ósseo viável para a regeneração óssea guiada;
- Verificar se a rhBMP-2 promove um aumento ósseo vertical e horizontal;
- Avaliar se a rhBMP-2 é eficaz em reabilitações extensas;
- Relatar as vantagens e desvantagens da rhBMP-2 em tratamentos de regeneração óssea guiada;
- Comparar dados nas mensurações feitas nas tomografias “*Cone Beam*”, antes do enxerto, após o enxerto e após a instalação dos implantes.

4. Artigo Científico

Artigo preparado segundo as normas da PRO-ODONTO Implante e Perio (Programa de Atualização em Implantodontia e Periodontia).

Regeneração óssea guiada com malha de titânio e rhBMP2 associado a beta tricálcio fosfato para ganho vertical e horizontal em maxila anterior: Relato de caso.

Guided bone regeneration with titanium mesh and rhBMP2 associate with beta tricalcium phosphate for vertical and horizontal gain anterior maxila: Case report .

Mila Araújo Cruz *

Ana Daisy Zacharias *

Jaques Luiz **

* Aluna do Curso de Especialização em Implantodontia no Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO) – Curitiba-PR.

** Mestre em Implantodontia, e professor do curso de Especialização em Implantodontia no Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO) – Curitiba-PR.

Endereço para correspondência:

Mila Araújo Cruz

Av. Bernardo Sayão, 1377, Nova Imperatriz

CEP: 65970-000, Imperatriz – MA

milaaraujocruz@gmail.com

Resumo

O objetivo deste artigo foi apresentar um caso clínico com implantes instalados na região anterior da maxila submetida ao procedimento de aumento ósseo vertical e horizontal com rhBMP-2. A Paciente do gênero feminino, 43 anos de idade e com boa saúde sistêmica, com severa perda óssea na região anterior da maxila constatada com tomografia computadorizada do feixe cônico, recebeu rh-BMP2 associado a biomaterial (beta tricálcio fosfato) e tela de titânio. Após 6 meses de cicatrização, foi possível verificar na tomografia uma imagem hiperdensa correspondente ao volume ósseo mineralizado neoformado, e quatro implantes foram instalados nas regiões 11, 12, 21 e 23. Após novos 6 meses, os implantes foram expostos e os procedimentos protéticos foram iniciados. A rhBMP-2 demonstrou ser um substituto viável para o osso autógeno no procedimento de aumento vertical e horizontal de maxila atrófica, possibilitando a reabilitação com implantes. O tecido ósseo neoformado foi capaz de proporcionar a osseointegração dos implantes e suportar cargas mastigatórias. Com base nos parâmetros clínicos e radiográficos avaliados, pode-se concluir que os implantes instalados na região anterior de maxila, submetida ao procedimento de aumento ósseo com rh-BMP2 apresentaram sucesso a curto prazo.

Descritores – Regeneração Óssea; Transplante Ósseo; rhBMP-2 recombinante humana; Beta Tricálcio Fosfato; Aumento Enxerto Ósseo.

Abstract

The purpose of this article was to present a case with implants placed in the anterior maxilla subjected to vertical and horizontal bone augmentation procedure with rhBMP-2. A female patient, 43 years old and with good systemic health, with severe bone loss in the anterior maxilla observed with cone beam computed tomography, received rhBMP-2 associated with biomaterial (beta tricalcium phosphate) and titanium mesh. After 6 months healing, we found in a corresponding tomography hyperdense image of mineralized newly formed bone volume and four implants were installed in the regions 11, 12, 21 and 23. After 6 new months, the implants were exposed and prosthetic procedures were started. The rhBMP-2 demonstrated to be a viable substitute for autogenous bone in the vertical and horizontal augmentation procedure of atrophic maxilla, allowing the rehabilitation with implants. The newly formed bone was able to provide osseointegration of implants and withstand masticatory loads. Based on clinical and radiographic criteria evaluated, it

can be concluded that the implants placed in the anterior maxilla bone augmentation subjected to the procedure presented with rhBMP-2 the short-term success.

Key words – Bone Regeneration; Bone Grafting; rhBMP-2 protein; Beta-TCP; Augment Bone Graft.

Introdução

As reconstruções cirúrgicas e protéticas em maxilas atróficas anteriores apresentam desafios consideráveis, altura e espessura inadequadas do rebordo alveolar dificultam a reabilitação com implantes na posição ideal. As técnicas cirúrgicas em combinação com preparações de enxerto ósseo autólogo, e/ou biomateriais ósseos sintéticos, têm demonstrado diferentes resultados, para superar deficiências, na tentativa de melhorar o potencial regenerativo dos pacientes com necessidade de aumento ósseo para reconstruções protéticas baseadas em implantes. Dentre os materiais utilizados nas regenerações ósseas temos o enxerto autólogo, o enxerto xenólogo e os aloplásticos entre eles as BMP's (Bone Morphogenic Proteins). O enxerto ósseo autólogo é considerado padrão ouro, entretanto requer um segundo sítio cirúrgico, o que estaria associado ao aumento de morbidade, dor e injúria ao nervo alveolar inferior^{14,17}. Severas infecções foram observadas na área doadora em aproximadamente 6,7 % dos casos. Mais recentemente, tecnologias à base de proteínas morfogenéticas foram introduzidas, para apoiar o potencial regenerativo ósseo dos pacientes em reconstrução protética ancorada sobre implantes^{2, 5, 20, 25}.

Desde a descoberta das BMP's na década de 60 por Urist foram identificadas mais de 20 proteínas pertencentes à família das BMP's (*Bone Morphogenic Proteins*). Estas, por sua vez, são fatores de crescimento multifuncional que se incluem na superfamília TGF- β (Transforming Growth Factor- β), envolvidas na regulação da proliferação celular,

diferenciação e apoptose. As BMP's, têm sido introduzidas para apoiar a formação óssea em indicações ortopédicas. As rhBMP-2 carregada por uma esponja de colágeno reabsorvível (ACS), são proteínas osseointodutoras que estimulam a formação óssea a partir de células mesênquimais indiferenciadas em osteoblastos, estimulando a regeneração óssea KAO et al.¹⁴ (2012). Em 2002, recebeu aprovação pela FDA (Food and Drug Administration) para indicações de fusão espinhal, fratura exposta de tíbia em 2004 e em 2007 a rhBMP-2/ACS foi aprovada para indicações orais/maxilofaciais, incluindo alvéolos frescos pós extração e aumento ósseo de seio maxilar. Desde então, a rhBMP-2/ACS têm ganhado crescente aceitação na Odontologia, proporcionando a instalação de implantes dentários em diversas situações limítrofes^{2, 4, 17, 18, 20, 23}.

Nessas técnicas de regeneração óssea guiada, têm-se a necessidade de formar um arcabouço, para fornecer ao sítio receptor os limites para reconstrução óssea, e obter o volume adequado para instalação de implantes. A malha de titânio não só fornece espaço e estabilidade para formação óssea induzida por rhBMP-2, mas serve como um arcabouço direcionando a geometria do osso formado, protegendo a ferida de traumas e compressão durante o período de cicatrização^{5, 20, 22, 25}.

Existem muitas técnicas de enxerto ósseo autógeno para restauração de defeitos extensos. Contudo, esses procedimentos estão associados a limitações envolvendo morbidade, saúde geral do paciente, limitação de área doadora, e/ou até mesmo desconforto e dor pós-operatória. O desenvolvimento de uma técnica de reconstrução cirúrgica que não seja necessário utilizar osso autógeno ofereceria novas oportunidades para a regeneração óssea guiada. É nesse contexto, que esse trabalho tem por objetivo levantar na literatura uma alternativa menos invasiva para as reabilitações extensas, principalmente em maxila anterior.

Relato do Caso

Paciente do gênero feminino, 43 anos de idade e com boa saúde sistêmica, procurou o curso de especialização em Implantodontia do Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO) – Curitiba/PR, com a finalidade de reabilitar áreas edêntulas com prótese sobre implantes, principalmente a maxila anterior. A paciente foi submetida a uma anamnese criteriosa e foi solicitado exame radiológico tomográfico de feixe cônico para diagnóstico e planejamento cirúrgico (Figura 1-3). Após avaliação clínica e radiográfica, constatou-se que a região de maxila anterior (do elemento 12 ao 23) a ser reabilitada apresentava uma severa perda óssea horizontal e vertical, pneumatização dos seios maxilares e diminuição vertical nos posteriores (Figura 4), necessitando de enxertia óssea prévia à instalação dos implantes.

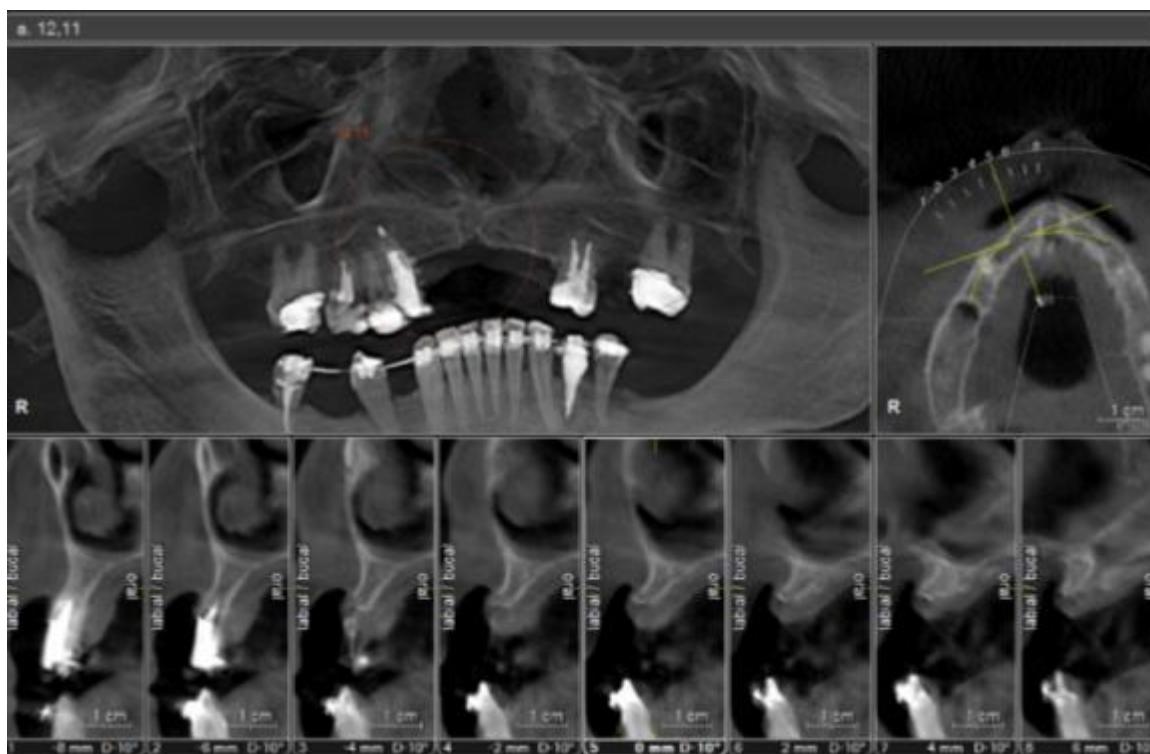


Figura 1 – Tomografia inicial.

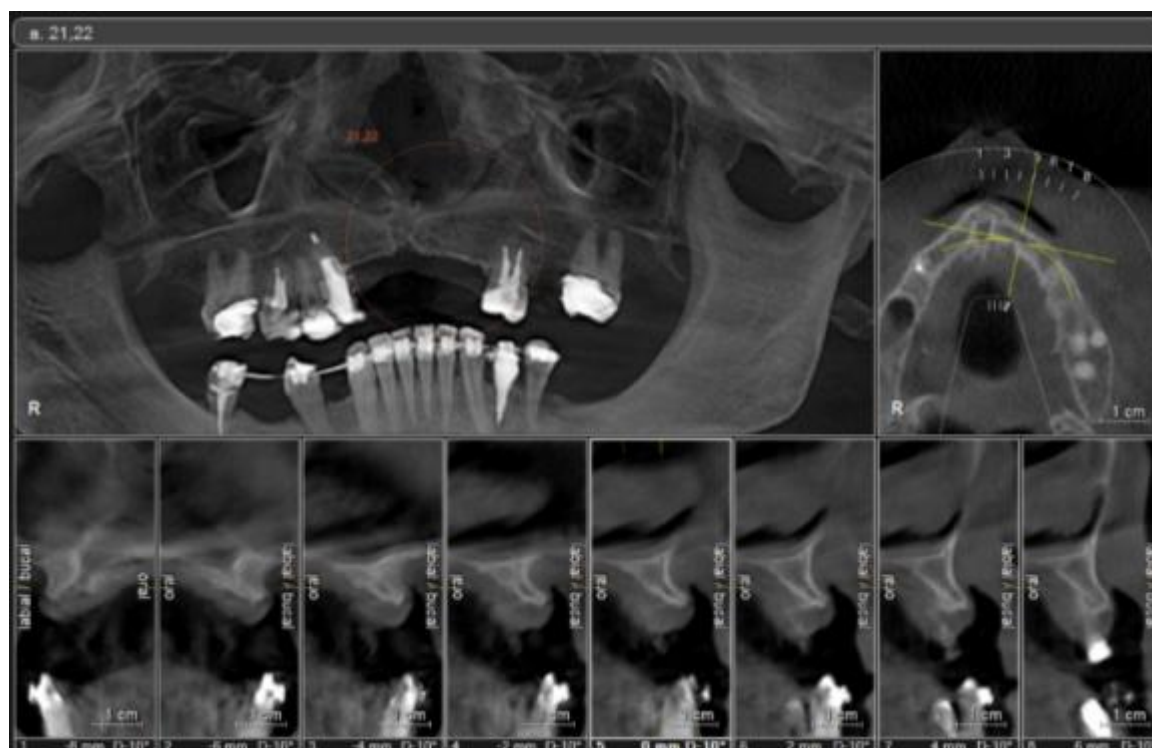


Figura 2 – Tomografia inicial.

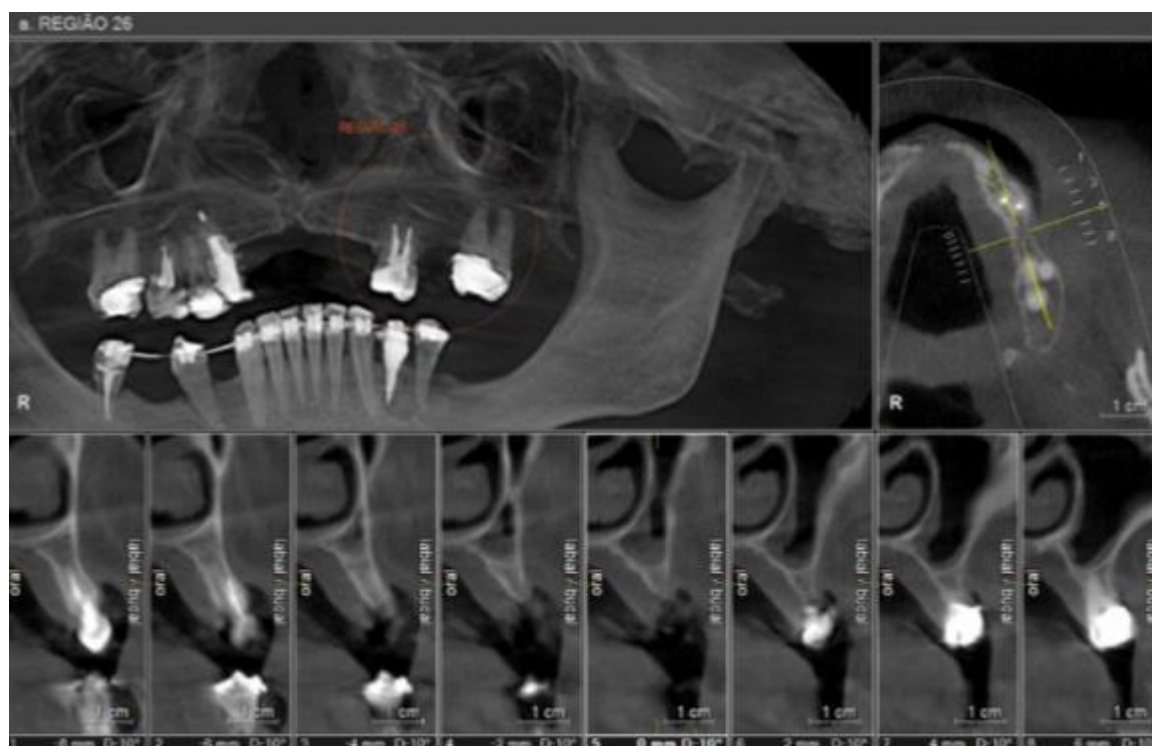


Figura 3 – Tomografia inicial.



Figura 4 – Vista oclusal superior.

Como opção de tratamento foi eleita a utilização da rhBMP-2, associado ao Beta tricálcio fosfato de maneira interposicional para a reconstrução da maxila atrófica e elevação das membranas sub antral dos seios maxilares, considerando menor morbidade do procedimento.

Todo o procedimento foi realizado mediante anestesia local com técnicas infiltrativas (Cloridrato de Articaina 4 %, epinefrina 1:200.000, e sedação endovenosa (uma ampola de 3 ml de midazolam injetável 5 mg/ml) realizado por um Médico anestesista. Como parte do protocolo cirúrgico, foram realizadas incisões horizontais sobre a crista óssea do rebordo maxilar e incisões verticais (relaxantes), com extensão para posterior, para acesso aos seios maxilares.

Na sequência, foi feito o deslocamento total do retalho para exposição do leito ósseo, permitindo uma avaliação trans cirúrgica do defeito ósseo presente e liberação do retalho vestibular para obtenção de um fechamento passivo e oclusivo do retalho após o procedimento de enxertia. Em seguida, foram feitas as osteotomias para acesso aos seios maxilares (bilateral). Concomitante ao procedimento cirúrgico, o material foi preparado

conforme as instruções do fabricante: o *kit Infuse Bone Graft* de tamanho pequeno, composto por uma dose de 2,8 mg de rhBMP-2 a uma concentração de 1,5 mg/ml mais 2 esponjas carreadoras à base de colágeno bovino tipo 1 (2,5 X 5 cm) (ACS). O primeiro passo realizado foi hidratar o pó com a quantidade de água especificada pelo fabricante e esperar pelo menos 15 minutos, em seguida instala esse líquido contendo o rhBMP2 na membrana de colágeno ACS esperando pelo menos mais 15 minutos, a partir de então essa membrana de colágeno é cortada em vários pedaços para em seguida ser misturada com o biomaterial. (Figura 5).



Figura 5 – *kit Infuse Bone Graft* de tamanho pequeno.
Fonte: Arquivo de imagens dos autores.

Após o preparo do material osteindutor, o leito ósseo receptor foi preparado, sendo decorticalizado por meio de brocas cirúrgicas específicas com o intuito de aumentar a vascularização local e, conseqüentemente, aumentar a presença de células mesenquimais indirefenciadas, sendo esse um procedimento padrão, tanto para enxerto ósseo autógeno quanto para a rhBMP-2, uma malha de titânio foi utilizada para estabilizar o material. Esta foi modelada e fixada na área cirúrgica para manter um arcabouço suficiente de acordo com o planejamento, (Figura 6), a mistura foi colocada na malha de titânio e preenchido todo o defeito.

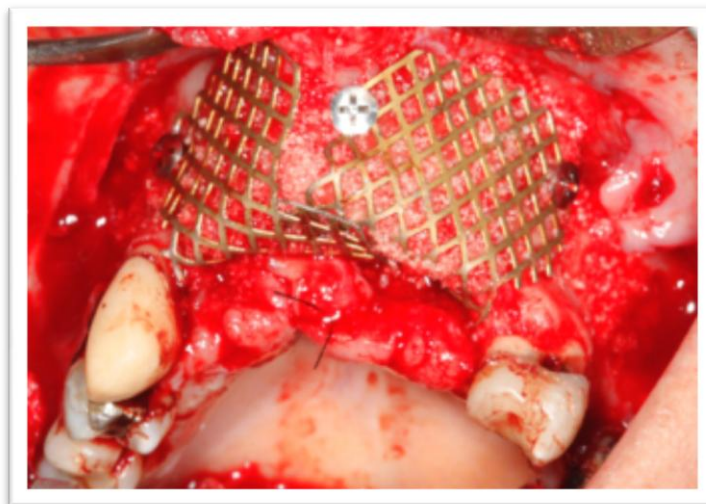


Figura 6 – Malha de titânio fixada pós acomodação do material enxertado.

A malha de titânio foi fixada por vestibular e palatina com 4 parafusos para enxerto ósseo auto-perfurante (1,5 X 8mm). Para o levantamento do seio maxilar também foi utilizada parte da mesma mistura de *Bone Ceramic* e rhBMP2.

Sobre a malha de titânio foi colocado membranas de PRF, feitas a partir do sangue coletado e centrifugado da paciente antes de iniciar o procedimento cirúrgico, para proteção do material enxertado, auxiliando no processo de cicatrização da ferida cirúrgica (Figura 7). Foi feito então a sutura com pontos simples, com fio de Nylon 5-0 (Figura 8).

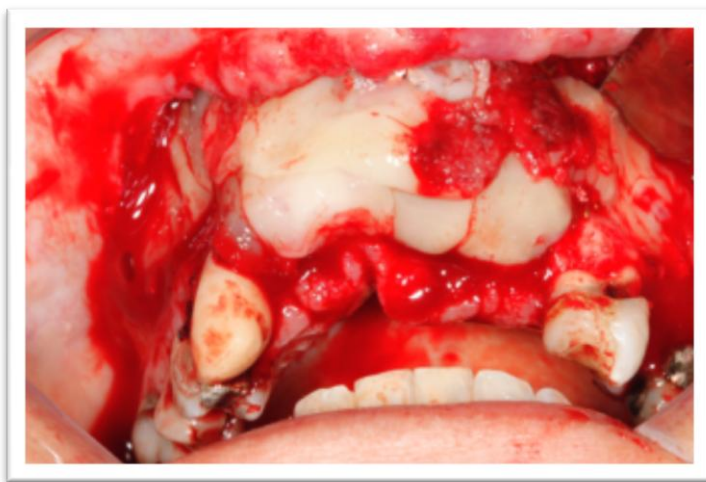


Figura 7 – Membranas de plasma rico em fibrina recobrindo a tela de titânio.

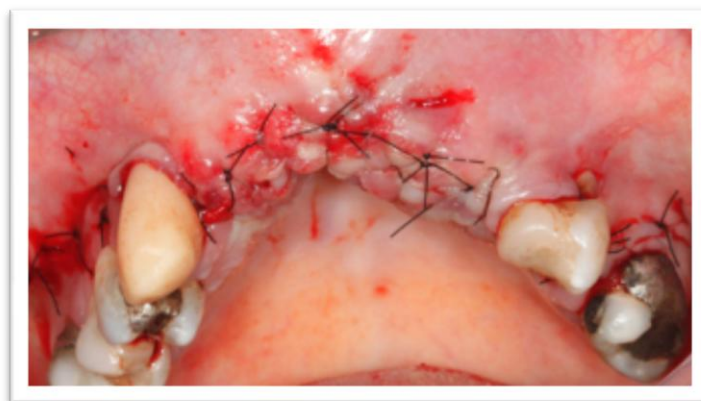


Figura 8 – Aspecto cirúrgico final.

A paciente foi medicada com Paracetamol 750mg, de 6/6hs por 2 dias; Spidufen (600mg solúvel) de 12/12hs por 3 dias; Amoxicilina (500mg) + ácido Clavulânico de 8/8hs por 14 dias; Budesonida, 2 borrifadas 3 a 4 vezes ao dia, por 7 dias; Afrin nasal, 2 gotas em cada narina. Ao final a prótese provisória foi ajustada e condicionada com material *soft* para reembasamento a cada 15 dias.

No pós operatório a paciente foi instruída a realizar bochechos diários com gluconato de clorexidina 0,2%, a partir de 72 horas após a cirurgia, mantendo-os por 15 dias, até a remoção da sutura.

A cicatrização dos tecidos ocorreu por primeira intenção, e após 6 meses a paciente retornou (Figura 9) e novos exames foram realizados e comparados (Figura 10). Uma imagem hiperdensa, correspondente ao volume ósseo mineralizado neoformado em continuidade com o osso nativo foi observada sob a tela de titânio, indicando regeneração óssea vertical e horizontal total. A partir desse exame, foi feito o planejamento para a instalação dos implantes.



Figura 9 – Aspecto intra-oral após 6 meses.



Figura 10 – Cortes tomográficos inicial e após 6 meses.

Após 6 meses, uma nova cirurgia foi realizada, utilizando os mesmos procedimentos de anestesia local, incisão e descolamento descritos anteriormente, para a remoção da malha de titânio e instalação dos implantes. A remoção da malha de titânio foi difícil e trabalhosa, devido a um espesso periósteo formado e ao crescimento ósseo que ocorre entre as perfurações da malha (Figura 11), recomenda-se deixar este periósteo espesso inicialmente para servir de proteção adicional ao osso neoformado.



Figura 11 – Campo cirúrgico aberto, para a remoção da malha de titânio.

Fonte: Arquivo de imagens dos autores.

Após a remoção da malha de titânio pôde-se observar uma reparação total do defeito tanto no sentido horizontal, como no vertical (Figura 12).



Figura 12 – Aspecto clínico cirúrgico após a remoção da malha de titânio.

Uma guia de acrílico foi confeccionada, para servir de guia na instalação dos implantes, obtida através do planejamento reverso protético, o que possibilitou a instalação de implantes em um posicionamento tridimensional ideal (Figura 13).



Figura 13 – Guia cirúrgica para instalação dos implantes.

Foram instalados quatro implantes (3 Cone *Morse* Titamax EX Acqua, na região do 11- 3.75 X 9mm, 12- 3.5 X 11mm e 22- 3.5 X 9mm; 1 Cone *Morse* Drive Acqua na região do 21- 3.5 X 9mm), todos com 3mm infra-ósseo, na área enxertada segundo o planejamento prévio, os implantes tiveram uma estabilidade primária de 20 N, 32 N, 20 N e 25 N, respectivamente. Em virtude do baixo torque, os implantes foram sepultados (Figura 14).



Figura 14 – Implantes instalados e protegidos com tapa implantes a nível.

Após 6 meses, foi feito a reabertura dos implantes instalados, pôde-se perceber que o periósteo antes espesso encontra-se com espessura normal, e o deslocamento total foi

facilitado. Foram instalados os componentes protéticos (11- mini pilar cônico de 2.5mm; 12- mini pilar cônico de 2.5mm; 21- mini pilar cônico angulado 17 de 3.5mm; 22- micro pilar de 4.5mm), e os provisórios foram confeccionados a partir da moldagem dos implantes utilizando transferentes de moldeira aberta. A arcada inferior também foi moldada para obtenção de modelo antagonista. A reabilitação protética provisória foi confeccionada em resina, utilizando componentes de titânio para os cilindros provisórios. A prótese foi parafusada sobre os componentes protéticos instalados (intermediários) (Figura 15-17).



Figura 15 – Seleção dos componentes protéticos (intermediários).



Figura 16 – Instalação e união dos *transfers* de moldagem.



Figura 17 – Aspecto final com a instalação da prótese provisória.

Ao término da instalação das prótese provisórias, foi realizada uma tomografia final. A paciente retornou com 6 meses para acompanhamento e ajuste de provisórios (Figuras 18-20).



Figura 18 – Aspecto final com o ajuste da prótese provisória, após 6 meses.



Figura 19 – Vista oclusal após o ajuste dos provisórios.



Figura 20 – Sorriso final com ajuste da prótese provisória após 6 meses.

Com os dados obtidos nas três tomografias realizadas, foi feita uma análise comparativa da região enxertada para mensuração de ganho ósseo vertical e horizontal, que serão descritos a seguir.

Análise tomográfica

Obtenção da imagem de Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC):

A imagem tomográfica foi obtida por meio do tomógrafo computadorizado tipo feixe cônico. Os fatores de aquisição de imagem foram constantes: 42 mAs, alto contraste,

85 kV, espessura de corte de 0,16 mm, de forma padronizada, respeitando os critérios do fabricante.

Mensurações:

As mensurações da altura e espessura do tecido ósseo da área de interesse foram realizadas na imagem da tomografia do pós operatório imediato, por meio de ferramentas dos *softwares* Sidexis XG e Galaxis. Após abertura dos *softwares* Sidexis e Galaxis, foi realizada a configuração padronizada da Reconstrução Coronal Panorâmica. A janela de visualização do *software* foi posicionada na linha média da maxila (espinha nasal anterior). Com o auxílio da ferramenta “inserir achado” foi criado um *Report* (cortes parassagittais sequenciais padronizados), com espessura de corte de 2 mm e espaçamento entre eles de 2 mm (Figura 21).

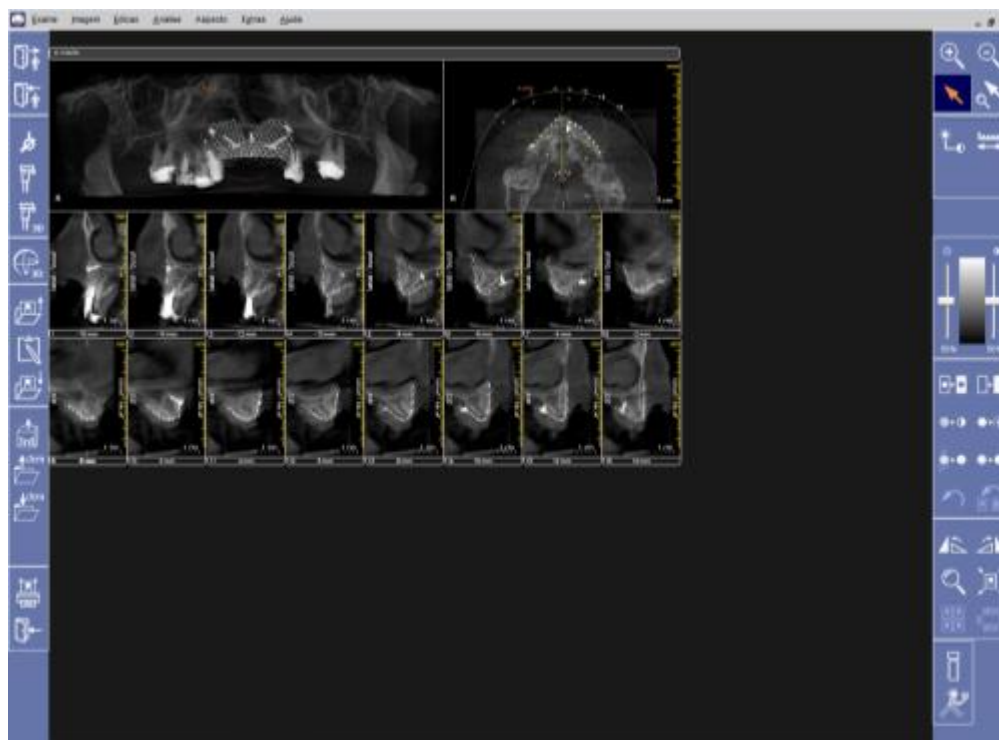


Figura 21 – *Report* (cortes parassagittais sequenciais padronizados) com espessura de corte de 2 mm e espaçamento entre eles de 2 mm.

Foram realizadas linhas de referência (com espaçamento de 1 mm) nos cortes parassagittais da região de interesse, para obtenção das medidas de espessura do enxerto.

As medidas da espessura do enxerto ósseo foram obtidas a partir da superfície da cortical óssea vestibular do osso nativo até a superfície externa (ou superfície da malha de titânio) (Figura 22).

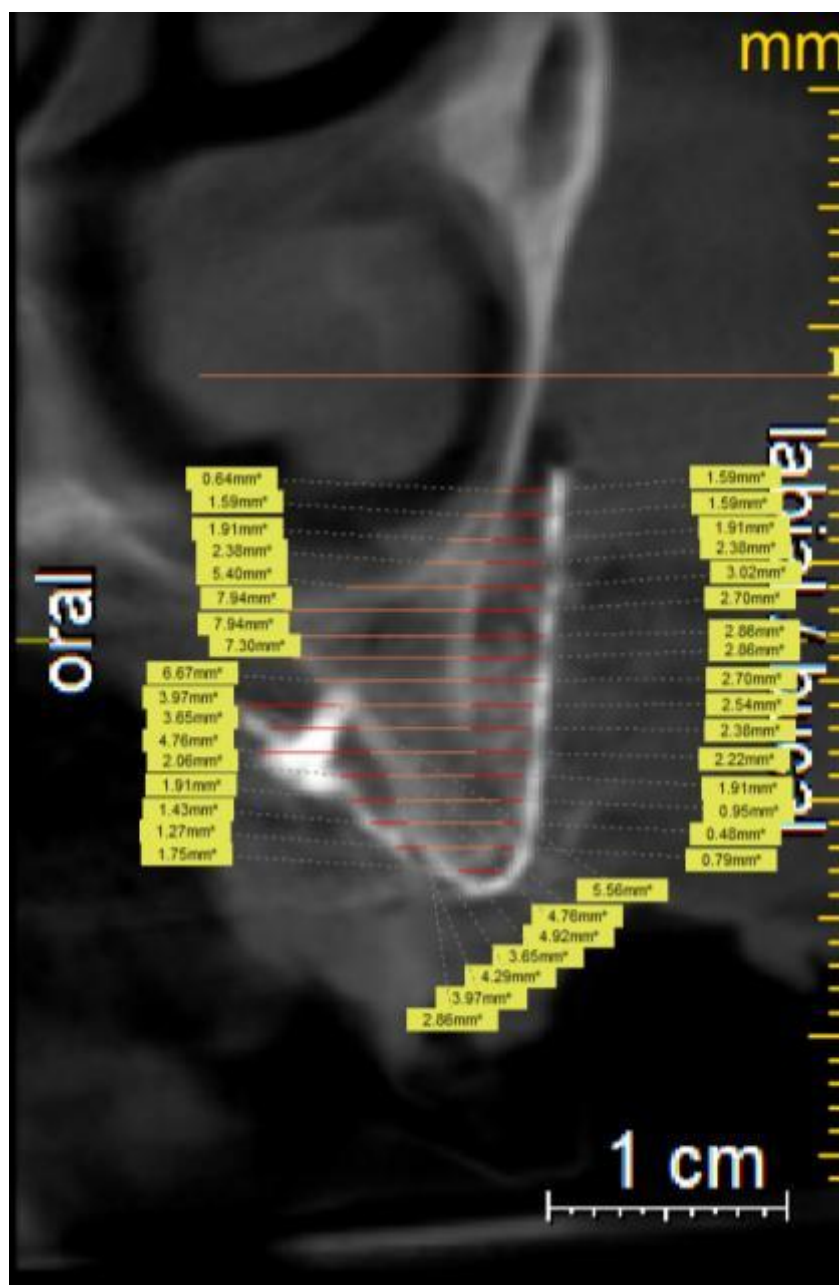


Figura 22 – Exemplo de medidas da espessura do enxerto ósseo (em vermelho) obtidas a partir da superfície da cortical óssea vestibular do osso nativo até a superfície externa (ou superfície da malha de titânio).

Para cada corte parassagital da região de interesse, foram obtidas medidas da altura do rebordo ósseo nativo e da altura do enxerto (Figura 23).

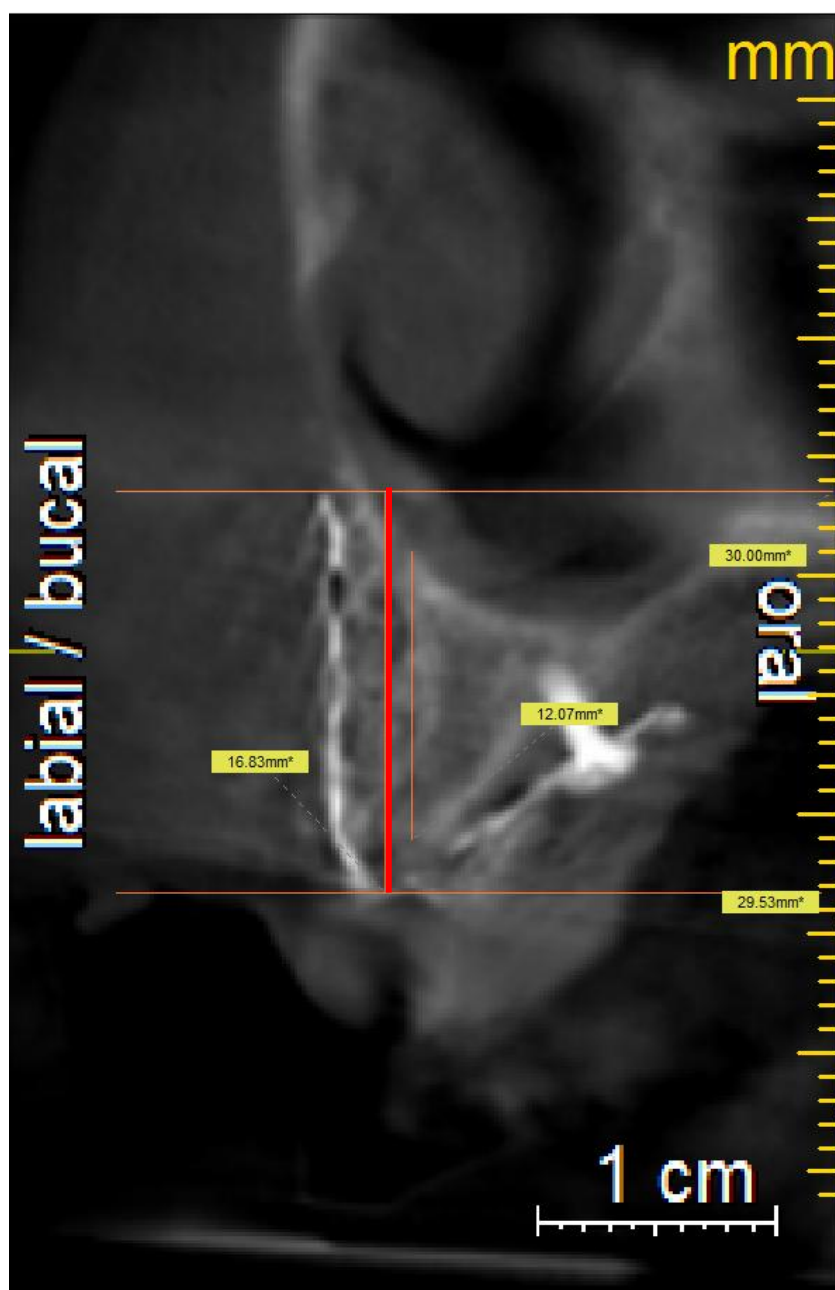


Figura 23 – Exemplo de medidas da altura do rebordo ósseo nativo (cor laranja) e da altura do enxerto ósseo (em vermelho).

Controle clínico e tomográfico de 6 meses:

Foi realizado exame clínico e tomográfico após 6 meses, nos quais a paciente encontrava-se assintomática e satisfeita com o tratamento (mesmo sendo ainda provisórios).

Os achados tomográficos da TCFC do controle pós-operatório de 12 meses revelaram uma manutenção do enxerto ósseo inserido, em comparação à imagem inicial e do pós-operatório inicial (Figura 24-28).

Podemos observar o ganho vertical e horizontal nas médias das mensurações dos cortes das regiões que foram instalados os implantes, na tabela 1.

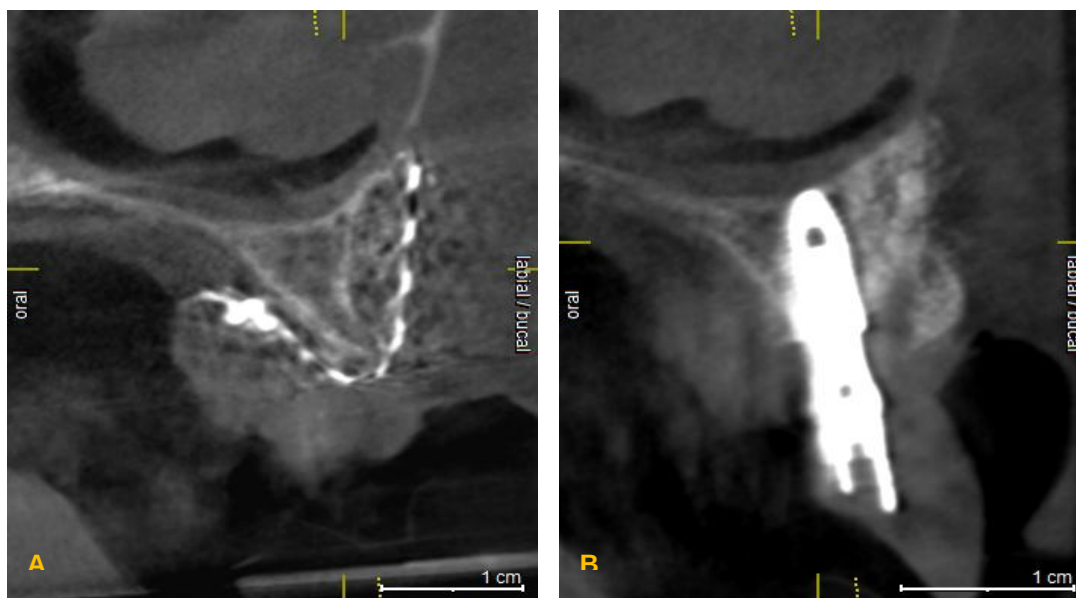


Figura 24 – Imagens da TCFC inicial (A) e de 12 meses (B), na região correspondente ao implante 11. Observa-se manutenção do enxerto ósseo inserido.

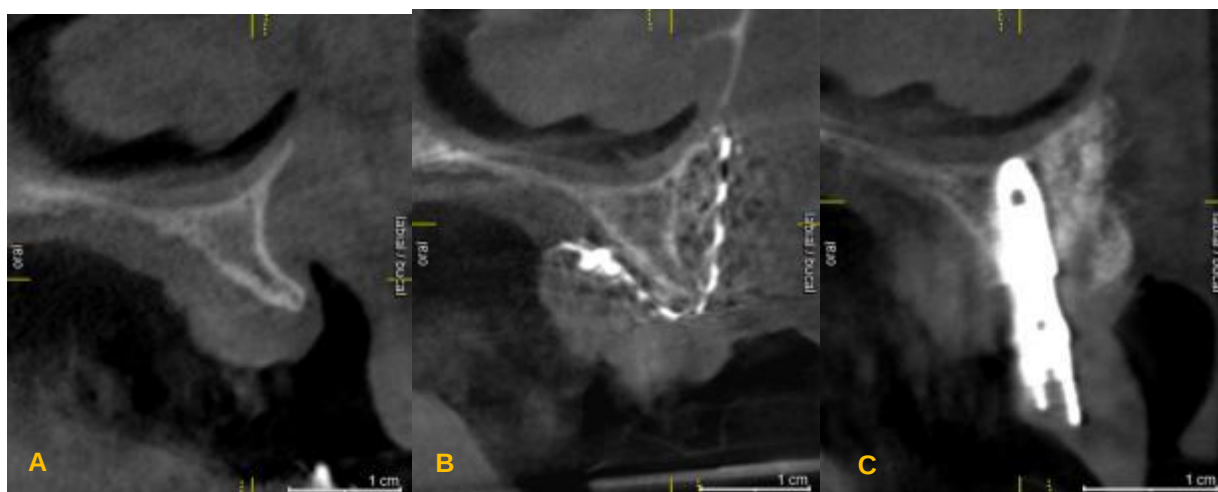


Figura 25 – Imagens da TCFC antes do enxerto (A), pós enxerto (B) e final (C).

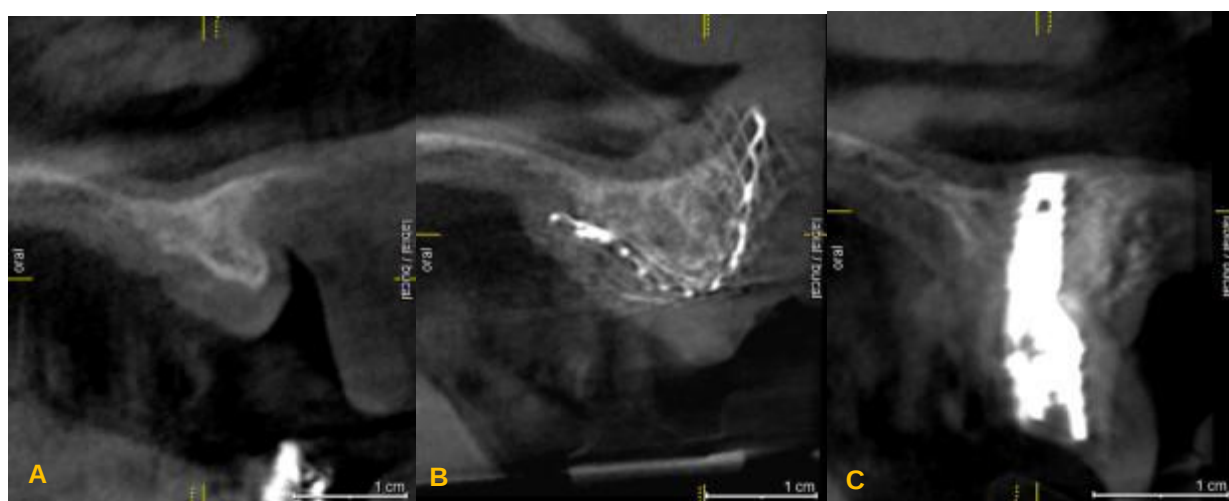


Figura 26 – Imagens da TCFC antes do enxerto (A), pós enxerto (B) e final (C).

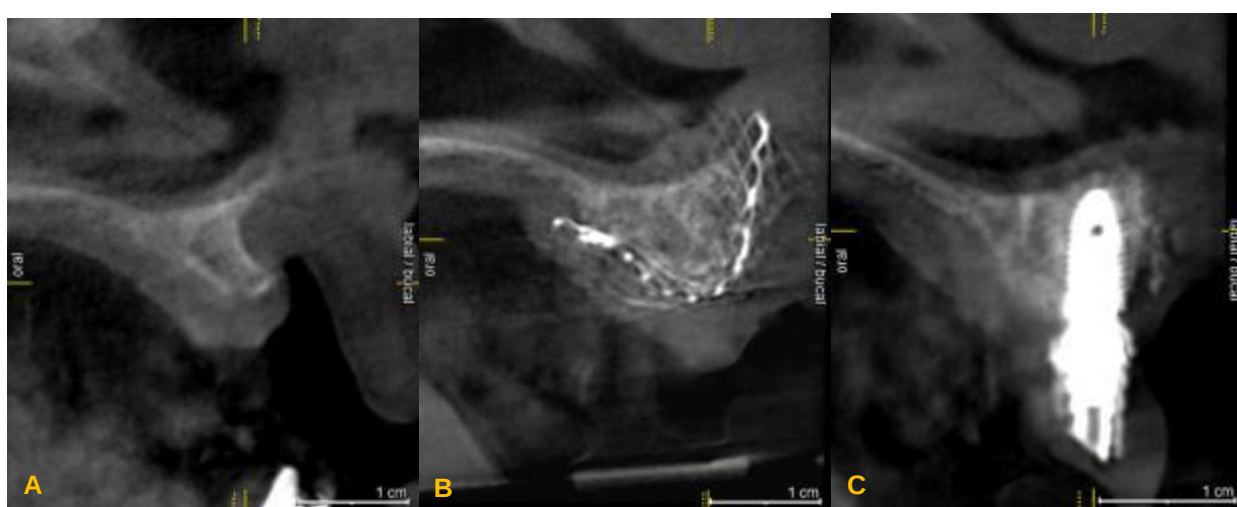


Figura 27 – Imagens da TCFC antes do enxerto (A), pós enxerto (B) e final (C).

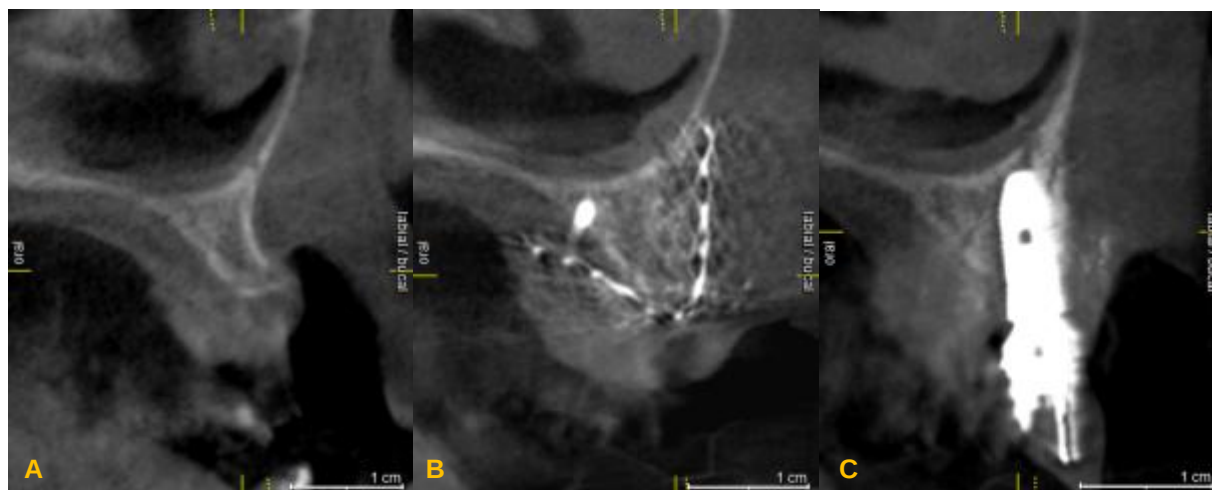


Figura 28 – Imagens da TCFC antes do enxerto (A), pós enxerto (B) e final (C).

Tabela 1 – Valores médios de osso natural e enxerto, de altura e espessura óssea e percentual de ganho.

CORTE	EON	EEX	EON+ EEX	%GH	AON	AEX	AON+ AEX	%GV
-10	4,20	3,14	7,34	74,76%	12,07	4,76	16,83	39,44%
-8	4,04	3,30	7,34	81,68%	10,32	6,67	16,99	64,63%
-6	4,57	2,82	7,39	61,71%	9,68	7,47	17,15	77,10%
-4	6,09	20,18	26,27	331,36%	10,32	2,22	12,54	21,51%
-2	7,45	4,95	12,40	66,44%	10	0,95	10,95	9,50%
0	6,13	5,32	11,45	86,79%	9,53	1,11	10,64	11,65%
2	4,30	5,21	9,51	121,16%	8,42	2,22	10,64	26,37%
4	4,89	6,07	10,96	124,13%	8,57	2,7	11,27	31,51%
6	5,40	4,35	9,75	80,56%	9,05	6,35	15,40	70,17%
8	4,63	3,83	8,46	82,72%	9,68	6,67	16,35	68,91%
10	4,66	3,34	8,00	71,67%	10,8	5,08	15,88	47,04%
12	4,24	2,96	7,20	69,81%	12,54	3,49	16,03	27,83%
14	4,49	3,16	7,65	70,38%	13,81	2,54	16,35	18,39%

Legenda – EON (Espessura Osso Natural), EEX (Espessura Enxerto), %GH (Percentual de Ganho Horizontal), AON (Altura Osso Natural), AEX (Altura Enxerto), %GV (Percentual de Ganho Vertical).

Discussão

As abordagens clínicas atuais para a reconstrução da maxila atrófica anterior mostram efeitos limitados e excessiva complexidade/morbidade. A rhBMP-2/ACS tem se

mostrado uma alternativa viável a enxertos ósseos autógenos para ganho vertical e horizontal da maxila atrófica anterior^{6, 24, 25}.

O enxerto autógeno tem sido considerado ao longo do tempo como padrão ouro nas reconstruções ósseas devido a sua capacidade em transplantar células osteogênicas viáveis e contribuir com a osteocondução e osteoindução na neoformação óssea. No entanto, apresentam riscos inerentes a técnica, que podem causar parestesia, infecção, dor prolongada, fratura, maior tempo cirúrgico, maior sangramento entre outras, todavia, esses autores sugerem técnicas mais atrativas para aumento ósseo e menos invasivas^{12, 21, 28, 29}. Além de diminuir o risco de infecção na área doadora, reduz o stress cirúrgico, e a morbidade do paciente²⁸.

Em ensaios clínicos randomizados, rhBMP-2 levou a uma formação óssea clinicamente relevante^{10, 25} e auxiliou no ganho/preservação do osso alveolar em locais de extrações complexas⁷. Entretanto, outros estudos clínicos e relatos de casos demonstraram resultados variados com o uso da rhBMP-2/ACS^{4, 10} ou resultados desfavoráveis quando combinada com um biomaterial de osso bovino mineral particulado^{13, 14, 16}.

Com o objetivo de abordar o ganho horizontal com o uso de rhBMP-2/ACS Cochran et al.⁴ (2000) mostraram em um relato de caso com seis indivíduos um ganho ósseo horizontal clínico e radiográfico de 0.4 e 0.2mm, respectivamente, após a aplicação de rhBMP-2/ACS na maxila desdentada anterior. Já Fiorellini et al.⁷ (2005) em um estudo clínico que avaliou a aplicação de rhBMP-2/ACS para preservação/ganho ósseo alveolar em locais de extração complexa, constatou que rhBMP-2/ACS gerou um ganho radiográfico médio de largura alveolar de 3.3 e 4mm a níveis subcrestais e médios, respectivamente.

Contudo, é necessário reconhecer que as características dos defeitos provavelmente contribuem para os resultados. Considerando que os locais de extração representam

defeitos que fornecem espaço, os defeitos que não oferecem espaço, tais como na maxila atrófica, são um desafio a mais^{7, 10}.

A malha de titânio é adicionada ao protocolo de regeneração óssea para suprir a falta de provisão natural de espaço e auxiliar na formação óssea induzida pela rhBMP-2/ACS. Obviamente, as dificuldades técnicas na adaptação da malha de titânio e as limitações do tecido mole determinam os resultados da intervenção cirúrgica, devendo a técnica ser bem indicada, com tecido mole suficiente para recobrir a ferida cirúrgica, muitas vezes necessitando de manobras e técnicas periodontais para o sucesso no reparo tecidual^{6, 7, 10, 22, 25}.

A malha de titânio fornece espaço para a formação óssea induzida por rhBMP-2/ACS, como também, direciona a geometria do osso formado. Adotando esses princípios, a formação óssea induzida por rhBMP-2/ACS foi obtida usando uma malha de titânio de poro aberto, que fornece espaço e estabilidade da ferida, aliviando trauma e compressão durante os períodos iniciais críticos da formação óssea e cicatrização. A proteção da ferida se tornou especialmente delicada devido à necessidade de balancear o desejo por estética e função, dada a localização da ferida e inchaço. Em vista disso, o fechamento da ferida para a cicatrização de primeira intenção foi conseguido por meio do avanço e deslizamento dos retalhos, e do uso cauteloso das técnicas de sutura^{5, 22, 25}.

O osso neoformado, induzido pelo rhBMP-2 é forte o suficiente para o suporte de cargas mastigatórias e a remodelação óssea após estresse mecânico sem reabsorção. Histologicamente os resultados da formação de novo osso são semelhantes entre o enxerto autógeno e a rhBMP-2, mostrando tecido ósseo maduro com arquitetura lamelar e osteócitos em lacuna em ambas as enxertias^{28,30}. Resultado das suas propriedades biológicas que induzem a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos, estimulando a osteogênese durante o processo de remodelação e cicatrização¹⁹.

Os enxertos ósseos autógenos, sejam particulados ou em bloco, têm sido considerados como o padrão-ouro para aumento da crista alveolar. A rhBMP-2/ACS mostrou maior ganho ósseo radiográfico a níveis subcrestais imediatos. Portanto, a formação óssea clinicamente significativa permitiu a instalação de implante dental ⁶. Achados que corroboram com os trabalhos^{17, 22, 23, 25}.

A avaliação de áreas de aumento ósseo podem ser relatadas também usando tomografia computadorizada (TC). A quantidade de reabsorção óssea pode ser mensurada pela redução da altura e espessura em radiografias bidimensionais, mas essa mensuração somente representa a reabsorção óssea de um eixo do enxerto tridimensional (3D). A quantidade absoluta de redução de volume ósseo pode ser determinado pela mensuração volumétrica usando tomografia computadorizada. Em adição, densidade óssea também pode ser calculada usando dados do software da tomografia computadorizada. Portanto, densidade óssea correlaciona diretamente com qualidade do osso⁹.

Jovanovic et al., em análises radiográficas realizadas na quarta semana de formação óssea nas regiões mesial, distal e apical, avaliando o potencial de aumento ósseo alveolar através da implantação da rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno absorvível (ACS) com ou sem regeneração óssea guiada (GBR), a região apical constatou radiolucidez evidenciando a formação de seroma que ao final da décima segunda semana não se mostrou presente. Nas análises histológicas dos sítios que receberam rhBMP-2/ACS exibiram completo preenchimento com osso trabecular mostrando densidade e qualidade semelhante ao osso nativo¹⁵. Fato que não se mostrou presente no caso apresentado.

Vários estudos têm mostrado que, na maioria dos casos, as BMPs são eficazes, diminuindo a morbidade cirúrgica e tempo de internação, e eliminando a necessidade de intervenções cirúrgicas para correções anatômicas, melhorando a qualidade de vida do paciente^{20,28}. Não há dúvida de que, graças aos avanços resultantes de estudos da utilização

clínica destas proteínas, elas irão, no futuro, ser o padrão para o tratamento de patologias ósseas com complicada recuperação. Para este fim, é essencial compreender melhor as fases iniciais de recuperação óssea e mudanças globais que ocorrem em células que constituem o tecido ósseo recém formado³.

Uma reação inflamatória mais exacerbada, quando comparado com enxerto autógeno, foi observada no relato de caso apresentado acima, o que está de acordo com outros trabalhos e relatos de caso^{3,6}. O edema, apesar de gerar um incômodo para o paciente, desapareceu espontaneamente em um período de 7 dias. A paciente em questão fez o uso correto da medicação prescrita e, apesar do edema, não houve nenhum sintoma doloroso relatado no pós-operatório.

Uma ação sinergista de PRP e rhBMP2 pode promover uma abordagem altamente relevante para regeneração óssea guiada em um futuro próximo. A utilização de PRP poderá diminuir as concentrações de rhBMP-2, assim como, o inchaço causado por sua aplicação direta na região oral³¹.

Conclusão

Foi verificado que a rhBMP-2 é um substituto viável para o osso autógeno no procedimento de regeneração óssea para aumento horizontal e vertical de maxila atrófica, possibilitando a reabilitação protética sobre implantes, desde que sejam fornecidas condições para ótima cicatrização, incluindo a provisão de espaço, estabilidade da ferida e cicatrização por primeira intenção.

A rhBMP-2 desencadeia uma reação inflamatória com edema mais exacerbado em comparação à regeneração com osso autógeno.

Em reabilitações extensas, a rhBMP-2, pode ser considerada como uma alternativa menos invasiva, diminuindo a morbidade dos pacientes.

Os achados tomográficos da TCFC do controle pós-operatório de 12 meses revelaram uma manutenção do enxerto ósseo inserido, em comparação à imagem do pós-operatório inicial.

Em relação ao caso clínico apresentado pode-se dizer com base nos parâmetros clínicos e radiográficos avaliados, que os implantes instalados na região anterior de maxila, submetida ao procedimento de aumento ósseo com rhBMP-2 apresentaram sucesso a curto prazo.

Referências

- 1- Buser D, Dula K, Lang NP, Nyman S. Long-term stability of osseointegrated implants in bone regenerated with the membrane technique. 5-year results of a prospective study with 12 implants. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(2):175-183.
- 2- Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002;22(2):109-117.
- 3- 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):335-345.
- 4- Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol.* 2000;71(8):1241-1257.
- 5- De Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjö UM, Pereira LA, et al. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(10):968-975.
- 6- De Freitas RM, Spin-Neto R, Marcantonio Junior E, Pereira LA, Wikesjö UM, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17Suppl1:e192-201.
- 7- Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005;76(4):605-613.
- 8- Freilich M, Wen B, Shafer D, Schleier P, Dard M, Pendrys D, et al. Implant-guided vertical bone growth in the mini-pig. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(6):751-757.

- 9- Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Corby P, et al. Radiographic comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogenic bone compared with the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(5):611-620.
- 10- Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):616-624.
- 11- Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1997;17(2):124-139.
- 12- Jensen OT, Cottam J. Posterior maxillary sandwich osteotomy combined with sinus grafting with bone morphogenetic protein-2 for alveolar reconstruction for dental implants: report of four cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):e415-423.
- 13- Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clinical Oral Implants Res*. 2003;14(5):556-568.
- 14- Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler A. M., Thoma, D. S., Weber, F. E., Hammerle, C. H. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clinical Oral Implants Research*, 2009;20,(7):660-666.
- 15- Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjö UM. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):224-230.
- 16- 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 Periodontics Restorative Dent*. 2012;32, (1):61-67.
- 17- Kuchler U, von Arx T. Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29Suppl:14-24.
- 18- Kim SE, Yun YP, Han YK, Lee DW, Ohe JY, Lee BS, et al. Osteogenesis induction of periodontal ligament cells onto bone morphogenic protein-2 immobilized PCL fibers. *Carbohydr Polym*. 2014;99:700-709.
- 19- Luiz J, Padovan L E M, Claudino M. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 in Augmentation Procedures: Case Reports. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(5):1198-1203.

- 20- McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop*. 2007;31(6):729-734.
- 21- Misch CM. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for the repair of extraction socket defects: a technical modification and case series report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(6):1246-1252.
- 22- 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):581-589.
- 23- Parma-Benfenati S, Tinti C, Albrektsson T, Johansson C. Histologic evaluation of guided vertical ridge augmentation around implants in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1999;19(5):424-437.
- 24- Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(1):35-45.
- 25- Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, Boyne PJ. 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(9):1947-1960.
- 26- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150(3698):893-899.
- 27- Urist MR, Strates BS. The classic: Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971;50(6):1392-1406.
- 28- 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):252-263.
- 29- Wikesjö UM, Qahash M, Huang YH, Xiropaidis A, Polimeni G, Susin C. Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations - clinical implications. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(3):263-270.
- 30- Wallace SC, Pikos MA, Prasad H. De novo bone regeneration in human extraction sites using recombinant human bone morphogenetic protein-2/ACS: a clinical, histomorphometric, densitometric, and 3-dimensional cone-beam computerized tomographic scan evaluation. *Implant Dent*. 2014;23(2):132-137.
- 31- Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP-2. *Bio Med Mater Eng*. 2013;23(3):163-172.

5. Referências

- 1- Buser D, Dula K, Lang NP, Nyman S. Long-term stability of osseointegrated implants in bone regenerated with the membrane technique. 5-year results of a prospective study with 12 implants. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(2):175-83.
- 2- Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002; 22(2):109-117.
- 3- 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.
- 4- Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol.* 2000;71(8):1241-57.
- 5- De Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjö UM, Pereira LA, et al. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(10):968-75.
- 6- De Freitas RM, Spin-Neto R, Marcantonio Junior E, Pereira LA, Wikesjö UM, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17Suppl1:e192-201.
- 7- Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005; 76(4):605-613.
- 8- Freilich M, Wen B, Shafer D, Schleier P, Dard M, Pendrys D, et al. Implant-guided vertical bone growth in the mini-pig. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(6):751-57.

- 9- Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Corby P, et al. Radiographic comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogenic bone compared with the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(5):611-20.
- 10- Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):616-24.
- 11- Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1997;17(2):124-39.
- 12- Jensen OT, Cottam J. Posterior maxillary sandwich osteotomy combined with sinus grafting with bone morphogenetic protein-2 for alveolar reconstruction for dental implants: report of four cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):e415-23.
- 13- Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clinical Oral Implants Res*. 2003;14(5):556-68.
- 14- Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler A. M., Thoma, D. S., Weber, F. E., Hammerle, C. H. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clinical Oral Implants Research*, 2009;20,(7):660-66.
- 15- Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjö UM. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):224-30.
- 16- 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 Periodontics Restorative Dent*. 2012;32,(1):61-67.
- 17- Kuchler U, von Arx T. Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29Suppl:14-24.
- 18- Kim SE, Yun YP, Han YK, Lee DW, Ohe JY, Lee BS, et al. Osteogenesis induction of periodontal ligament cells onto bone morphogenetic protein-2 immobilized PCL fibers. *Carbohydr Polym*. 2014;99:700-9.
- 19- Luiz J, Padovan L E M, Claudino M. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 in Augmentation Procedures: Case Reports. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(5):1198-203.

- 20- McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop*. 2007;31(6):729-34.
- 21- Misch CM. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for the repair of extraction socket defects: a technical modification and case series report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(6):1246-52.
- 22- 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):581-89.
- 23- Parma-Benfenati S, Tinti C, Albrektsson T, Johansson C. Histologic evaluation of guided vertical ridge augmentation around implants in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1999;19(5):424-37.
- 24- Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(1):35-45.
- 25- Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, Boyne PJ. 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(9):1947-60.
- 26- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150(3698):893-99.
- 27- Urist MR, Strates BS. The classic: Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971;50(6):1392-406.
- 28- 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.
- 29- Wikesjö UM, Qahash M, Huang YH, Xiropaidis A, Polimeni G, Susin C. Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations - clinical implications. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(3):263-70.
- 30- Wallace SC, Pikos MA, Prasad H. De novo bone regeneration in human extraction sites using recombinant human bone morphogenetic protein-2/ACS: a clinical, histomorphometric, densitometric, and 3-dimensional cone-beam computerized tomographic scan evaluation. *Implant Dent*. 2014;23(2):132-37.
- 31- Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP-2. *Bio Med Mater Eng*. 2013;23(3):163-72.

6. Anexo

Artigo elaborado de acordo com as normas da PRO-ODONTO Implante e Perio (Programa de Atualização em Implantodontia e Periodontia) link:

<http://www.secad.com.br/odontologia/programa-de-atualizacao-em-implantodontia/>