

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Saionara Patricia Naumann

**Utilização de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento de
defeitos peri-implantares: revisão de literatura.**

CURITIBA

2014

Saionara Patricia Naumann

Utilização de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento de
defeitos peri-implantares: revisão de literatura.

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^a Rogéria Acedo Vieira
Co-orientador: Francine Baldin Able

CURITIBA

2014

Saionara Patricia Naumann

Utilização de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento de defeitos peri-
implantares: revisão de literatura.

Presidente da banca (Orientadora): Prof^a Rogéria Acedo Vieira

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Dalton Suzuki

Prof. Dr. Vitor Coró

Aprovada em: 31 de julho de 2014

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, e pelo seu amor infinito, sem Ele nada sou.

Aos meus familiares pelo apoio, e por sempre estarem ao meu lado nos momentos que mais preciso.

À professora Rogéria Acedo Vieira por nos servir de inspiração, pela paciência e carinho com que sempre nos tratou.

À minha co-orientadora Francine Baldin Able que sempre esteve a disposição para me ajudar, fazendo com que fosse possível a conclusão desta monografia.

Agradeço também a todos os professores que nos acompanharam durante a especialização, que sempre estiveram ao nosso lado para solucionar todas as nossas dúvidas e obrigada a todos os funcionários desta escola pelo carinho e pela ajuda que sempre nos deram.

Aos meus colegas de curso agradeço de coração pela amizade que se criou durante esses dois anos e meio, espero que nossa amizade permaneça por muitos e muitos anos.

Sumário

Resumo

1. Introdução	7
2. Revisão de Literatura.....	9
3. Proposição.....	25
4. Artigo Científico.....	26
5. Referências.....	36
6. Anexo.....	39

Resumo

A reabilitação oral com implantes osseointegráveis é um procedimento seguro, previsível e amplamente realizado na prática clínica. Entretanto, com sua crescente utilização o número de complicações também aumenta, gerando a necessidade de encontrar formas de resolução. Dentre estas complicações podemos citar a perda óssea peri-implantar. As opções de regeneração óssea ao redor de implantes envolvem biomateriais naturais ou sintéticos e/ou barreiras de membrana, sendo que avanços recentes apontam as proteínas recombinantes humanas (rhBMP-2) como uma opção para este tratamento. Esta presente revisão de literatura abordou um total de 15 artigos com o intuito de pontuar considerações importantes sobre o tratamento dos defeitos peri-implantares e o uso de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento desses defeitos. Constatou-se que a obtenção de osseointegração em uma superfície previamente contaminada é possível, sendo que não há diferenças significativas entre os diferentes métodos de descontaminação. Evidências demonstram que a rhBMP-2 tem potencial para promover a formação óssea e reosseointegração em defeitos peri-implantares, e que com uma correta indicação a rhBMP-2 pode substituir o osso autógeno reduzindo a morbidade do procedimento. Em conclusão, os diferentes protocolos cirúrgicos utilizados no tratamento dos defeitos peri-implantares dificultam a definição de um terapia mais previsível para se obter a reosseointegração. Apesar do número reduzido de estudos específicos referentes a este assunto a utilização da rhBMP-2 parece ser uma alternativa viável como biomaterial para o tratamento de defeitos peri-implantares. Novas pesquisas precisam ser realizadas para elucidar os benefícios que a rhBMP-2 pode trazer para esses tratamentos.

Palavras-chave: Implantes dentários; Perda óssea alveolar; Proteína Morfogenética Óssea Recombinante Humana do Tipo 2.

Abstract

Oral rehabilitation with dental implants is a safe, predictable and widely performed procedure in clinical practice. However, the increasing usage also enlarge the number of complications, creating the need to find solutions for that. Peri-implant bone loss is one of these complications. The options for bone regeneration around implants involve natural or synthetic biomaterials and/or membrane barriers, and recent advancements point to human recombinant protein (rhBMP-2) as a treatment option. This literature review addressed a total of 15 articles in order to evaluate the use of human bone morphogenetic protein (rhBMP) in the treatment of peri-implantitis defects. It was found that it is possible to obtain osseointegration in a previously contaminated surface, with no significant differences between the different decontamination methods. Evidence has shown that rhBMP-2 has the potential to promote bone formation and re-osseointegration in peri-implant defects, and that rhBMP-2 can substitute autogenous bone reducing morbidity. In conclusion, few is known about the use of rhBMP-2 in the treatment of peri-implant defects, and the large number of surgical protocols hamper the establishment of the most predictable therapy to obtain re-osseointegration.

Key words: Dental Implants; Bone Loss Alveolar; Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2.

1. Introdução

A instalação de implantes osseointegráveis é um procedimento previsível, documentado em estudos retrospectivos envolvendo um grande número de pacientes⁵. No entanto, a crescente utilização dos implantes, gera a necessidade de resolução de complicações que podem estar associadas a eles. Dentre essas complicações podemos citar a perda óssea peri-implantar. O tratamento de dentes com envolvimento periodontal está bem definido, mas quando aplicamos os mesmos métodos para tratar defeitos peri-implantares os resultados são imprevisíveis^{14,16}.

As tentativas de regeneração óssea ao redor de implantes geralmente envolvem biomateriais naturais ou sintéticos e/ou barreiras de membrana. Avanços recentes levaram ao isolamento, clonagem e produção de proteínas recombinantes humanas que induzem a formação óssea. Uma destas proteínas o rhBMP-2 tem sido extensivamente estudado em modelos animais e está atualmente sendo testada em ensaios clínicos humanos²⁰.

A utilização da matriz óssea desmineralizada para regenerar defeitos ósseos foi relatada no final do século XIX, porém a proteína osteogênica envolvida neste processo foi descrita apenas em 1965 quando Urist postulou um papel osteoindutivo para as BMPs. O isolamento da primeira BMP, a partir de extrato do osso bovino, ocorreu somente na década de 1980. A ação das BMPs é dependente do tempo, provocando uma cascata de eventos, que leva a condrogênese, osteogênese, angiogênese, e síntese controlada da matriz extracelular pela modulação de vários genes, ações estas que dependem da subfamília a qual pertencem estas BMPs³.

A reparação de defeitos peri-implantares tem sido estudada por anos na implantodontia. No entanto, ainda não há um protocolo de tratamento estabelecido e os

resultados obtidos são variáveis e controversos. Tal situação abre precedente para que se busquem novos materiais e novas opções de tratamento para solucionar os casos de perda óssea peri-implantar. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma busca na literatura sobre a associação da rhBMP-2 ao tratamento peri-implantar.

2. Revisão de Literatura

2.1. Tratamentos peri-implantares

Behneke, Behneke e Hoedt (2000) realizaram um estudo prospectivo para avaliar o tratamento de defeitos peri-implantares com enxerto ósseo autógeno. O estudo envolveu 17 pacientes com 25 implantes ITI que apresentavam uma profundidade de sondagem maior que 5 mm, defeitos tipo cratera. A extensão do defeito não excedia 90% da parte do implante originalmente ancorado em osso, e os mesmos não apresentavam mobilidade. Durante um mês as regiões dos defeitos foram tratadas por meio de irrigação subgingival com solução de iodo. A parte cirúrgica consistiu de: remoção do tecido de granulação; tratamento da superfície do implante com jato de pó abrasivo (carbonato de sódio) durante 30s; lavagem das roscas expostas com soro fisiológico; medições clínicas dos defeitos com sonda periodontal para registrar profundidade de sondagem, nível de inserção e extensão do defeito; enxerto em bloco autógeno removido da região retro-molar ou da sínfise estabilizado com parafusos de fixação; reposicionamento do retalho; sutura. Os parafusos de fixação foram removidos após 4 meses aproximadamente. Um paciente teve o volume total do enxerto reabsorvido e o implante removido. Quatro pacientes desenvolveram pequenas deiscências de tecido mole que não comprometeram a regeneração e apenas um enxerto foi removido após 40 dias devido a grande deiscência de retalho e mobilidade. Observou-se radiograficamente um nivelamento vertical da perda óssea que permaneceu estável por 3 anos. Houve uma redução de 84% do nível de inserção, redução de 100% da extensão do defeito e uma redução de 90% na profundidade de sondagem. Relatam os autores que o sucesso do tratamento se deve ao osso autógeno pela sua rápida revascularização e seu aumento da possibilidade de manutenção da viabilidade celular. Concluíram que o tratamento da peri-implantite com enxerto ósseo autógeno é eficaz e que

mais estudos são necessários para verificar a manutenção do ganho de tecido ósseo durante um período prolongado.

Tinti e Benfenati (2001) publicaram um relato de caso que propôs o tratamento de lesões peri-implantares por meio da desintoxicação da superfície do implante exposto associada a procedimento de aumento ósseo vertical. O paciente apresentava histórico de doença periodontal, que foi tratada, e comprometimento peri-implantar em 3 implantes que estavam em função há 30 meses. Os exames radiográficos mostraram perda óssea vertical e horizontal. A profundidade de sondagem foi verificada, sem a prótese, na vestibular, mesial, distal e lingual por meio de uma sonda periodontal de 15 mm calibrada. O paciente apresentava bolsa periodontal generalizada e sangramento à sondagem. O implante mesial estava com 3 roscas expostas, o intermediário 5 e o distal 2. O procedimento cirúrgico consistiu de: curetagem do tecido de granulação; lavagem da superfície do implante com soro fisiológico, as roscas expostas foram limpas com pó abrasivo e solução de cloridato de tetraciclina friccionada sobre as roscas por 5 minutos e novamente lavadas com soro fisiológico. O osso cortical foi perfurado até se atingir uma superfície sangrante, osso autógeno particulado e osso humano desmineralizado e liofilizado (DFDB) foram posicionados em torno das roscas até cobri-las completamente. Uma membrana de PTFE com reforço de titânio foi colocada e fixada com parafuso. A cicatrização aconteceu sem intercorrências. A remoção da membrana ocorreu após 12 meses, o espaço abaixo se apresentava completamente regenerado cobrindo parcialmente os parafusos de cobertura. Após nove meses da remoção da membrana novas medidas da profundidade de sondagem foram realizadas e as mesmas não ultrapassaram 2 mm. Um ano após a reabertura radiografias mostraram o preenchimento ósseo ao redor das roscas previamente expostas. Os autores concluíram que o tratamento periodontal prévio é importante, e que o resultado

positivo do tratamento está relacionado ao fato de não ter ocorrido exposição prematura da membrana e do material enxertado.

Schou et al. (2003) realizaram um estudo em animais para avaliar o efeito de métodos de preparação da superfície do implante envolvendo enxerto ósseo autógeno e membrana expandida (ePTFE) no tratamento cirúrgico da peri-implantite induzida de modo experimental. O estudo envolveu 8 macacos adultos nos quais 8 regiões edêntulas foram criadas com extrações. Após 3 meses 8 implantes foram inseridos em cada macaco, quatro na maxila e quatro na mandíbula. Depois de mais 3 meses um controle de placa de três vezes por semana foi estabelecido. Em seguida, peri-implantite experimental foi induzida com a suspensão do controle de placa, instalação de ligaduras ao redor dos implantes e inoculação submucosa do patógeno *Porphyromonas gingivalis*. Ligaduras, elásticos, placa e cálculo foram removidos quando as radiografias mostraram uma perda óssea de 4-6 mm. O tratamento cirúrgico ocorreu depois de 3 semanas do restabelecimento do controle de placa. O defeito peri-implantar foi exposto com um retalho de espessura total, o tecido de granulação foi curetado e quatro métodos de preparação da superfície do implante foram realizados: (a) jato de pó abrasivo + ácido cítrico; (b) jato de pó abrasivo; (c) gaze embebida em soro fisiológico + ácido cítrico; (d) gaze embebida alternadamente em clorexidina e soro fisiológico. O preenchimento dos defeitos foi realizado com osso autógeno particulado associado a sangue e membrana (ePTFE) com reposicionamento do retalho sem tensões. As membranas foram removidas após 3 meses e os animais sacrificados 6 meses após o tratamento. Membranas foram expostas ao meio bucal em torno de 36% dos implantes igualmente distribuídos entre os grupos nos 2 primeiros meses após a cirurgia. Após análises histológicas e radiografias digitais padronizadas, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos, constatou-se que a regeneração

óssea e reosseointegração aconteceram independentemente da preparação da superfície do implante. Contato osso-implante médio de 39-46% foi observado nos defeitos. Os autores concluíram que o método mais simples incluindo gaze embebida alternadamente em clorexidina e soro fisiológico deve ser escolhido para preparação da superfície do implante no tratamento cirúrgico da peri-implantite. Ressaltam que desconhecem se o acúmulo de placa e cálculo durante um longo período de tempo poderia exigir procedimentos mais agressivos do que os utilizados no presente estudo.

Roos-Jansake et al. (2007) realizaram um estudo com o objetivo de comparar 2 técnicas cirúrgicas utilizando um substituto ósseo com ou sem membrana reabsorvível e cicatrização não submersa. O estudo envolveu 36 pacientes que apresentavam perda óssea peri-implantar maior ou igual a 3 roscas, sangramento e/ou pus associado após o primeiro ano de cicatrização. Os implantes foram divididos em 2 grupos cada um com 19 implantes, o grupo 1 foi tratado com substituto ósseo recoberto com membrana reabsorvível, enquanto o grupo 2 foi tratado apenas com substituto ósseo. Radiografias padronizadas foram obtidas. Com a exposição das lesões peri-implantares o tecido de granulação foi removido, as roscas foram limpas com peróxido de hidrogênio 3% seguido de abundante lavagem com soro fisiológico. No grupo 1 os defeitos foram preenchidos com substituto ósseo associado com sangue e recoberto por membranas, no grupo 2 o substituto ósseo foi associado apenas ao sangue. Duas semanas após o procedimento cirúrgico ocorreu exposição de membrana em 43,8% dos implantes tratados. Um ano após o procedimento cirúrgico observou-se: uma redução média da profundidade de sondagem de 2.9 mm no grupo 1 e 3.4 mm no grupo 2; o sangramento não foi observado em 78% dos sítios do grupo 1 e em 75% no grupo 2. Os autores concluíram que as duas técnicas resultam em situações clínicas saudáveis, evidenciadas pela redução da profundidade de sondagem,

baixo índice de sangramento, ganho de inserção e preenchimento do defeito. Relatam que não houve diferenças entre os grupos em relação ao preenchimento.

Alhag et al. (2008) realizaram um estudo experimental em cães que teve como objetivo investigar se a osseointegração pode acontecer em superfícies rugosas de implantes que foram contaminados com biofilme bacteriano. O estudo envolveu 4 cães Beagle que tiveram os seus pré-molares de ambos os lados da mandíbula extraídos. Após 3 meses, o trabalho consistiu na instalação parcial dos implantes ficando uma parte exposta ao meio bucal e coberta por placa bacteriana. Após 5 semanas as partes contaminadas de cada implante foram tratadas através de 3 técnicas diferentes: (1) esfregando ácido cítrico por 30s com uma bolinha de algodão seguindo de lavagem com soro fisiológico, (2) limpeza com escova de dente e soro fisiológico durante 1 min , e (3) esfregando peróxido de hidrogênio 10% com uma bolinha de algodão por 1 min seguido de lavagem com soro fisiológico. Depois de serem limpos os implantes foram removidos e reinstalados no seu comprimento total em locais recém preparados (do lado direito de cada mandíbula) juntamente com os implantes do grupo controle. Após 11 semanas os animais foram sacrificados e então foi realizada análise histomorfométrica e biópsias em bloco. Os resultados mostraram que todas as formas de tratamento apresentaram contato osso/implante direto sobre a superfície previamente contaminada, porém o percentual ósseo foi significativamente menor do que nas partes do implante onde não houve exposição ao meio bucal. Concluem os autores que biologicamente é possível a obtenção de osseointegração de uma superfície anteriormente contaminada com biofilme bacteriano.

Claffey et al. (2008) realizaram uma revisão de literatura que englobou 43 estudos publicados no período de 1990 a 2007, teve como objetivo investigar os resultados de diferentes tratamentos cirúrgicos da peri-implantite em animais através de estudos

experimentais, e em humanos através de situações clínicas. Os estudos em animais abordavam os seguintes assuntos: vantagens do tratamento cirúrgico sobre o não-cirúrgico, descontaminação da superfície do implante, métodos regenerativos e o efeito da superfície do implante no tratamento. Os autores concluíram que: nenhum método de descontaminação foi superior; o debridamento em campo aberto foi mais eficaz que o em campo fechado; o debridamento em campo aberto quando associado à descontaminação de superfície promoveu a resolução da peri-implantite com preenchimento ósseo e reosseointegração; e que implantes com superfície aspera apresentam uma reosseointegração mais evidente. Além disso, concluíram que o uso de materiais de enxerto com ou sem membranas resultou em quantidades variáveis de preenchimento ósseo e reosseointegração. Os estudos clínicos em humanos avaliaram: o debridamento em campo aberto, cirurgias ressectivas com ou sem modificação da superfície do implante, enxertos ósseos, utilização de membranas e métodos de descontaminação da superfície do implante. Concluíram os autores que a cirurgia com debridamento e descontaminação leva a resolução da peri-implantite em 60% dos casos. Nenhum método de descontaminação foi superior. Os procedimentos regenerativos com ou sem a utilização de membrana resultam em diferentes taxas de sucesso, sendo que essa técnica não aborda a resolução da doença, promove apenas um preenchimento do defeito ósseo.

Ohana et al. (2011) realizaram uma revisão de literatura, composta por 11 estudos em animais, que objetivou verificar a possibilidade de reosseointegração em implantes acometidos pela peri-implantite, por meio de análises histológicas. Foram levantados dados específicos e estratégicos no banco de dados eletrônico da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), do Scientific Electronic Library Online (SciELO) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). As palavras-

chave utilizadas foram: *peri-implantitis*; *treatment*; *reosseointegration*. Na busca foram excluídos os estudos realizados em humanos, já que a reosseointegração só pode ser avaliada através de análise histológica, também foram excluídos artigos publicados antes do ano 2000, os artigos que não estivessem em português, inglês ou espanhol e os artigos onde houvesse a possibilidade de perdas por trauma. O resultado obtido foi que: atualmente não há um protocolo estabelecido para o tratamento da peri-implantite pois o tratamento realizado em modelos animais resultaram em uma reosseointegração variando de 1 a 84%; os resultados em animais não podem ser transferidos diretamente para humanos; a dificuldade de se alcançar a reosseointegração está mais associada com a dificuldade de descontaminação total da superfície e do tipo/qualidade do titânio utilizado. Concluíram que reosseointegração é possível e que diferentes protocolos cirúrgicos dificultam a conclusão a respeito de uma terapia mais previsível. Os resultados mais promissores foram conseguidos com os métodos de tratamento que associaram debridamento mecânico cirúrgico, jato de pó abrasivo, limpeza com ácido cítrico, laserterapia e enxerto ósseo autógeno.

2.2. Tratamentos peri-implantares associados ao bmp

Hanisch et al. (1997) realizaram um estudo experimental para avaliar a formação óssea e reosseointegração mediante ao uso cirúrgico da proteína morfogenética (rhBMP-2) em defeitos peri-implantares. Quatro macacos *rhesus* foram utilizados para o estudo. A primeira cirurgia foi realizada para a remoção dos pré-molares e primeiros molares dos macacos, e após 3 meses de cicatrização implantes dentários revestido de hidroxiapatita foram instalados bilateralmente na mandíbula e maxila, e receberam sobre eles cicatrizadores. Clinicamente se observou que a cicatrização foi completa, sem a

formação de defeitos peri-implantares. Quatro semanas após a cirurgia, ligaduras de algodão foram colocadas ao redor dos pilares de cicatrização, e foi permitido o acúmulo de placa bacteriana por 11 meses resultando em defeitos peri-implantares. Depois desse período iniciou-se um controle de placa bacteriana que se manteve por um mês. O ato cirúrgico consistiu na remoção do tecido de granulação com curetas de aço inoxidável (sem tocar na superfície do implante). A superfície dos implantes foi tratada com uma solução de ácido cítrico por 60 segundos e com jato de pó abrasivo por 15 segundos, durante a cirurgia foi registrado a dimensão do defeito com sonda milimetrada calibrada, em todas as faces. Na cirurgia reconstrutiva os defeitos receberam aleatoriamente o rhBMP-2 em uma esponja de colágeno absorvível como transportador, ou apenas a esponja de colágeno (controle). Os retalhos foram fechados sem tensões. Radiografias foram obtidas imediatamente após a cirurgia e também em 4, 8, 12, 16 semanas. Ocorreram complicações cirúrgicas incluindo exposição dos implantes e da mucosa peri-implantar. Os animais foram sacrificados quatro meses após a cirurgia, e análises histométrica e estatísticas foram realizadas. Clinicamente observou-se que 31 dos 32 implantes estavam imóveis e que não houve diferença significativa entre os defeitos induzidos na maxila e mandíbula. A formação de osso após a implantação cirúrgica do rhBMP-2 foi variada entre os animais. Um animal apresentou formação óssea limitada nos sítios onde recebeu rhBMP-2. O restante dos três animais apresentaram uma clara distinção entre a rhBMP-2 e o grupo controle. O osso recém-formado exibiu um padrão trabecular e cortical que se assemelha à do osso residente. Áreas de reosseointegração da superfície do implante anteriormente expostas a placa eram evidentes; no entanto a reosseointegração pareceu ser reduzida quando comparada com a osseointegração no osso residente. O ganho foi três vezes maior tanto na maxila quanto na mandíbula em defeitos tratados com rhBMP-2 do que no grupo controle. Os autores concluem que o presente estudo apresenta

evidências de que rhBMP-2 tem um forte potencial para promover a formação óssea e reosseointegração em defeitos peri-implantares avançados em primatas. Estas observações sugerem uma utilidade clínica do rhBMP-2 no resgate de regiões com comprometimento peri-implantar, e também em conjunto com a colocação cirúrgica de implantes dentários em sítios ósseos comprometidos.

Cochran (1999) realizaram um estudo experimental onde o rhBMP-2 foi testado usando como transportador uma esponja de colágeno para estimular a formação óssea em defeitos ao redor de implantes na mandíbula de cães. O estudo envolveu um total de 48 implantes colocados em 6 animais. Em metade dos implantes se utilizou a esponja (Collagen) associada ao rhBMP-2, e na outra metade apenas a esponja. E metade dos sítios foi coberto com uma membrana de politetrafluoretileno expandido não reabsorvível. A avaliação englobou a porcentagem de contato osso/implante na área do defeito, a porcentagem de preenchimento do defeito e a área de osso novo formado. Cinco meses após ter sido realizada a extração dos dentes, foi realizada a instalação dos implantes, cada animal tinha 4 implantes colocados bilateralmente sobre os defeitos criados cirurgicamente. A análise foi realizada após 4 e 12 semanas, três dos seis animais foram sacrificados após um período de cicatrização de 4 semanas e o restante após as 12 semanas. Todos os implantes cicatrizaram sem complicações, a análise radiográfica mostrou um estreito contato osso/implante e não mostrou radiolúidez peri-implantar. Na análise histológica após 4 semanas os implantes onde havia apenas a membrana de colágeno apresentaram uma quantidade de osso novo ao longo do defeito e em contato com o implante bem pequena. Quando o rhBMP-2 se encontrava presente se observou uma grande quantidade de osso novo formado que envolveu completamente o implante, histologicamente o resultado é semelhante quando se usa uma membrana reabsorvível.

Este estudo experimental demonstrou que a rhBMP-2 estimula de forma significativa a formação de osso nos defeitos ósseos peri-implantares extensos sobre uma superfície de implante rugosa. Os resultados deste estudo são consistentes em relação ao mecanismo de ação do rhBMP-2 que estimula as células de diferenciação a se tornarem células formadoras de osso maduro e estimula a formação de tecido ósseo. No entanto, se as células precursoras não são acessíveis, a estimulação óssea atrasa. Foi relatado que no período de cicatrização precoce (4 semanas) a formação do osso não era tão grande quando uma membrana estava presente. Um achado interessante neste estudo foi de que a formação óssea foi significativamente estimulada acima da barreira quando o rhBMP-2 estava presente, que foi mais pronunciado após 4 semanas em comparação com 12 semanas. Concluem os autores que a diferenciação óssea estimula a formação de tecido ósseo em mandíbula de cães e que o contato osso/implante foi melhor na superfície do implante rugosa. Sítios tratados com membrana tiveram uma formação óssea menor após 4 semanas de cicatrização, mas foram semelhantes aos sítios onde não se utilizou a membrana após 12 semanas. Estes resultados demonstram que o rhBMP-2 pode ser utilizado para estimular o crescimento ósseo ao redor da superfície de implantes instalados em locais com defeitos peri-implantares.

Lutz et al. (2007) realizaram um estudo experimental envolvendo oito porcos domésticos com o objetivo de avaliar a taxa de formação óssea e osseointegração após a aplicação do (bmp-2) em combinação com uma membrana de colágeno e osso autógeno em um defeito ósseo peri-implantar recém criado. O porco foi o animal de escolha para este experimento, porque sua taxa de regeneração óssea é comparada a de seres humanos. Foram criados defeitos na calvária de porcos (com 10mm de diâmetro e 7mm de profundidade) por meio de uma broca trefina, nos quais foram inseridos implantes (3.5x

14mm) estabilizados na porção apical. O preenchimento dos espaços foi realizado com os seguintes materiais: no grupo teste, (a) bmp-2 juntamente com membrana de colágeno, (b) bmp-2 juntamente enxerto ósseo autógeno; no grupo controle (c) apenas colágeno e (d) enxerto ósseo autógeno. Metade dos animais foi sacrificado com 7 dias e a outra metade com 28 dias. Os resultados apresentaram uma diferença significativa na taxa de mineralização no enxerto com bmp-2/osso autógeno ao enxerto ósseo apenas e a mineralização também foi maior no grupo bmp-2/membrana de colágeno se comparado apenas ao colágeno. E o contato osso/implante foi significativamente maior no grupo bmp-2/osso, bmp/colágeno se comparado ao grupo controle. Este estudo concluiu que o bmp-2 tem um efeito positivo sobre a regeneração óssea e a osseointegração em áreas de defeitos peri-implantares.

McKay, Peckham e Badura (2007), apresentaram uma revisão de literatura com uma série de achados clínicos de rhBMP-2/ACS. Relataram que em 2002 a concentração 1,5mg/cc de rhBMP-2/ACS (INFUSE Bone Graft Medtronic Spinal and Biologics, Memphis, TN) foi aprovada pela FDA para procedimentos de enxerto visando a consolidação da coluna vertebral. Sua aprovação foi com base em um estudo prospectivo, randomizado, que envolveu 279 pacientes com doença degenerativa do disco, que foram tratados com rhBMP-2/ACS ou enxerto autógeno da crista ilíaca e os resultados não apresentaram diferença estatística em relação as taxas de fusão das vertebrae. Em 2004, (INFUSE) enxerto ósseo foi aprovado para fraturas do osso da tíbia como intermediário entre as uniões. Em 2007, (INFUSE) recebeu aprovação como uma alternativa ao enxerto de osso autógeno para levantamento de seio maxilar, e para aumento de rebordo ósseo alveolar após os defeitos ósseos provocados pelas extrações dentárias. E a partir de várias pesquisas pré-clínicas e clínicas e as três aprovações da FDA fez da rhBMP-2/ACS uma

das alternativas mais estudadas, e considerada um dos mais significativos avanços na ortopedia. Concluíram os autores que após ensaios clínicos separados o rhBMP-2 é agora comercialmente disponível para três indicações clínicas aprovadas pela FDA como INFUSE enxerto ósseo. Ensaios que demonstraram que o rhBMP-2/ACS a uma concentração 1,5 mg/cc é equivalente ao osso autógeno na sua capacidade de formar osso, se preparado e utilizado como recomendado. Os estudos realizados em fratura de tíbia e elevação do seio maxilar mostraram a importância da concentração do rhBM-2 de 1,5 mg/cc sendo mais eficaz do que a de 0,75 mg/cc. E que a concentração local acima de 1,5 mg/cc pode produzir efeitos locais indesejáveis. Quando usado corretamente, o rhBMP-2/ACS pode eliminar a necessidade de coletar osso autógeno, beneficiando tanto o cirurgião quanto o paciente.

Rotenberg e Tatakis (2011) realizaram um relato de caso clínico que teve como objetivo a utilização do rhBMP-2 para tratar um defeito ósseo peri-implantar grave em um paciente idoso. Um homem de 75 anos que se apresentou para um exame periodontal de rotina e profilaxia em 2008 na clínica de Pós-graduação em Periodontia, The Ohio State University. O prontuário do paciente confirmou que não havia história de periodontite, o exame radiográfico revelou uma perda óssea grave na mesial e distal do implante que havia sido instalado na região do dente 26 em 2006. Ao paciente foi dada a opção da remoção do implante com subsequente enxerto ósseo e colocação de novo implante ou uma tentativa de regeneração óssea ao redor do implante com a utilização de FDBA em combinação com o rhBMP-2. Explicações foram dadas ao paciente quanto à evidência limitada sobre o uso do rhBMP-2 para o tratamento de defeitos peri-implantares e os riscos do tratamento. O paciente optou por tentar salvar o implante com a regeneração óssea. Um termo de consentimento foi assinado pelo paciente. Um dia antes da cirurgia a coroa protética foi

removida e um cicatrizador foi instalado. Durante a cirurgia foi realizado a curetagem do tecido de granulação, foi observada um perda óssea horizontal e a falta da parede vestibular na área do defeito. A superfície do implante foi instrumentada com curetas de titânio, o cicatrizador foi removido e a superfície interna e externa do implante foram tratadas com tetraciclina aplicada com bolinhas de algodão, durante 5 minutos e depois lavadas com solução salina estéril, então colocado sobre o implante um parafuso de cobertura. O rhBMP-2 foi preparado de acordo com as instruções do fabricante. Após a preparação uma pequena faixa de rhBMP-2/ACS foi cortado e enrolado em torno da superfície do implante, o restante do material foi cortado em pedaços e misturou-se com 0,5ml de FDBA. Esta mistura foi colocada à volta do implante e para dentro do defeito, e o restante foi estendido sobre o local enxertado. Instruções pós-operatórias foram dadas ao paciente, juntamente com a medicação que deveria ser usada nesse período (amoxicilina 500mg,8/8h por 7 dias e Tramadol 50mg conforme necessário), para higienização o uso de clorexidina 0,12% duas vezes por dia durante 2 semanas. No pós-operatório, um exame clínico revelou a exposição do parafuso de cobertura, a área foi debridada suavemente usando curetas de titânio para remoção da placa. Neste momento as suturas foram removidas. O acompanhamento foi realizado radiograficamente. Com 20 semanas o exame radiográfico sugeriu que a maior parte do defeito havia sido preenchida e a avaliação clínica mostrou um tecido peri-implantar normal. Com 28 semanas, a coroa protética foi reinstalada e a oclusão foi ajustada. Um exame radiográfico realizado em 80 semanas sugeriu alguma perda óssea se comparado aos resultados obtidos com 28 semanas. Porém o exame clínico mostrou ausência de inflamação. Sugere-se que o tratamento realizado pode levar a resultados clínicos e radiográficos positivos mesmo no paciente idoso, porém mais estudos são necessários para estabelecer a previsibilidade e a aplicabilidade geral desta abordagem.

Razzouk e Sarkis (2012), neste trabalho os autores tiveram como objetivo rever os obstáculos e resaltar a importância do BMP-2 no ambiente oral. Destacam-se parâmetros biológicos e sua importância e implicações na regeneração óssea. As proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) são conhecidas por serem envolvidas na formação óssea e reparo. A terapia com proteínas morfogenéticas tem se mostrado promissora na regeneração óssea especialmente em implantodontia. Novas perspectivas para o tratamento de defeitos periodontais e correção de deficiências locais para a colocação de implantes tem surgido com a exploração da BMP-2. A maioria dos estudos mostra um resultado significativo na regeneração óssea durante um período de até 16 semanas. No entanto, este efeito parece ser transitório, uma vez que o tecido ósseo remodela constantemente, e o ganho inicial em volume pode não persistir. O resultado clínico é ainda controverso dada a diversidade da resposta óssea a esta terapia.

Sclar e Best (2013) realizaram um relato de caso clínico onde uma paciente de 38 anos de idade, apresentou o segundo molar esquerdo com comprometimento endodôntico, o mesmo foi extraído e para que se mantivesse as cristas ósseas optou-se pelo preenchimento do alvéolo com osso mineral bovino (BioOss, Suíça) e uma membrana absorvível de colágeno (CollaPlug, Espanha). Porém houve um comprometimento durante o processo de cicatrização resultando em perda da membrana e do osso, deixando um grande defeito no rebordo. Após 14 semanas a paciente retornou para a regeneração do defeito com instalação imediata do implante. Para o tratamento foi utilizado: um pequeno kit rhBMP-2/ACS (INFUSE Enxerto Ósseo, Medtronic) que foi preparado conforme as especificações do fabricante. Para a colocação do implante foi realizado um retalho mantendo a fixação do tecido gengival por lingual. Após o debridamento foi identificado o defeito que media 14mm de mesial a distal e 6,5mm de coronal a apical. Foi instalado um

implante de 12 mm (Straumann-Suíça) com torque primário de 40 Ncm que ficou com um defeito circunferencial. A superfície exposta do implante foi coberta com o rhBMP-2/ACS cortado em pedaços para recriar o contorno anatômico associada a partículas de osso bovino (BioOss-Suíça) e o osso autógeno. O plasma rico em plaquetas foi usado para melhorar o manuseio do enxerto. Uma membrana reticulada de colágeno (OsseoGuard, biomet 3i) foi utilizada para a estabilização do enxerto e um cicatrizador foi instalado sobre o implante. Não houve intercorrência no período pós-cirúrgico. A prótese foi entregue 20 semanas após a cirurgia. Por meio de exames clínicos realizados 10 dias, 1 mês, 4 meses e 1 ano após a cirurgia foi observado tecidos moles peri-implantares saudáveis. Radiograficamente foi observado um aumento da densidade óssea e os níveis da crista óssea se apresentavam estáveis. Foi realizada uma tomografia computadorizada que evidenciou os contornos do rebordo alveolar com aparência normal, incluindo a face vestibular. Os autores relatam desconhecer outro estudo, até a presente data, que tenha usado a mesma abordagem de tratamento. E concluem que este é o primeiro relato de caso clínico que demonstrou um protocolo cirúrgico bem sucedido de aumento ósseo supracrestal em um defeito peri-implantar amplo (classe III) juntamente com a colocação de um implante não-submerso em uma área anatomica e biologicamente comprometida, incluindo rhBMP-2.

Carreira et al. (2014), em uma revisão crítica de literatura relataram que estudos ortopédicos clínicos têm demonstrado os benefícios das BMPs (rhBMPs 2 e 7) aprovados pela FDA, porém efeitos colaterais como inchaço, seroma e aumento do risco de câncer tem sido relatados, e provavelmente possam estar associados a elevadas doses de BMPs. As BMPs comercialmente disponíveis são comumente associadas a uma esponja de colágeno bovino absorvível, um inconveniente desta associação é a proteólise significativa

da rhBMP/ACS durante os primeiros dias após a cirurgia, levando a sua eliminação pelo organismo. A utilização clínica está crescendo principalmente em aplicações *off-label*, como na regeneração periodontal onde vários estudos estão sendo realizados. Recentemente a FDA lançou uma carta recomendando que BMP-2 não fosse utilizado para o tratamento de vértebras cervicais, uma vez que pode causar grande inchaço dos tecidos moles podendo haver obstrução das vias aéreas do paciente. Embora investigações futuras sejam obrigatórias para definir a segurança das BMPs e protocolos seguros para diferentes fins, não há na literatura relatos de complicações graves nas regiões maxilofaciais. Os autores concluem que apesar de algumas aplicações terapêuticas que as BMPs apresentam, há relatos de efeitos adversos do seu uso clínico, e várias questões importantes continuam sem resposta. O uso clínico de BMPs está crescendo, principalmente em aplicações *off-label*, porém evidências para determinar a segurança e a eficácia de rhBMPs deve ser feita através de estudos.

3. Proposição

A proposta do presente estudo é revisar a literatura a respeito da utilização de Proteína Morfogenética Humana (rhBMP) no tratamento de defeitos peri-implantares. Para tal, pretende-se inicialmente revisar considerações importantes sobre o tratamento dos defeitos peri-implantares.

4. Artigo científico

Artigo preparado segundo as normas do Jornal Ilapeo

Utilização de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento de defeitos peri-implantares: revisão de literatura.

Saionara Patricia Naumann*

Francine Baldin Able**

Rogéria Acedo Vieira***

* Cirurgiã dentista graduada pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e aluna do curso de especialização em Implantodontia no ILAPEO (Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico) – Curitiba-PR

** Especialista em Periodontia na PROFIS (Sociedade de Promoção Social do Fissurado Lábio Palatal) e aluna do curso de Mestrado em Implantodontia no ILAPEO (Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico) – Curitiba-PR

*** Mestre em Implantodontia no ILAPEO (Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico) – Curitiba-PR

Endereço para correspondência:

Saionara Patricia Naumann
Rua Primeiro de Maio, 15, Centro
CEP:84261-250, Telemaco Borba –Pr
Sainaumann@hotmail.com

Resumo

A perda óssea peri-implantar está dentre as complicações dos tratamentos com implantes osseointegráveis. As opções de regeneração óssea ao redor de implantes envolvem biomateriais naturais e sintéticos, sendo que avanços recentes apontam as proteínas recombinantes humanas (rhBMP-2) como sendo uma opção. Esta presente revisão de literatura abordou um total de 15 artigos com o intuito de revisar o uso de proteína morfogenética humana (rhBMP) no tratamento de defeitos peri-implantares. Constatou-se que a obtenção de osseointegração em uma superfície previamente contaminada é possível, sendo que não há diferenças significativas entre os diferentes métodos de descontaminação. Evidências demonstram que a rhBMP-2 tem potencial para promover a formação óssea e reosseointegração em defeitos peri-implantares, e podem substituir o osso autógeno reduzindo a morbidade do procedimento. Em conclusão, a utilização da rhBMP-2 parece ser uma alternativa viável como biomaterial para o tratamento de defeitos peri-implantares.

Palavras-chave: Implante dentário; Perda óssea alveolar; Proteína Morfogenética Óssea Recombinante Humana do Tipo 2.

Abstract

Peri-implant bone loss is one of the complications in dental implants rehabilitations. The options for bone regeneration around implants involve natural and synthetic biomaterials, and modern therapy point human recombinant proteins (rhBMP-2) as a treatment option. This present review addressed a total of 15 articles in order to evaluate the use of human bone morphogenetic protein (rhBMP) in the treatment of peri-implant defects. It was found that it is possible to obtain osseointegration in a previously contaminated surface, with no significant differences between the different decontamination methods. Evidence has shown that rhBMP-2 has the potential to promote bone formation and re-osseointegration in peri-implant defects, and it can substitute the autogenous bone reducing morbidity. In conclusion, the use of rhBMP-2 seems to be a viable alternative as a biomaterial for the treatment of peri-implant defects.

Key words: Dental Implants; Bone Loss Alveolar; Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2.

Introdução

A instalação de implantes osseointegráveis é um procedimento previsível, documentado em estudos retrospectivos envolvendo um grande número de pacientes¹. No entanto, a crescente utilização dos implantes, gera a necessidade de resolução de complicações. Dentre essas complicações podemos citar a perda óssea peri-implantar. O tratamento de dentes com envolvimento periodontal está bem definido, mas quando aplicamos os mesmos métodos para tratar defeitos peri-implantares os resultados são imprevisíveis^{2,3}.

As tentativas de regeneração óssea ao redor de implantes geralmente envolvem biomateriais naturais ou sintéticos e/ou barreiras de membrana. Avanços recentes levaram ao isolamento, clonagem e produção de proteínas recombinantes humanas. Uma destas proteínas o rhBMP-2 tem sido extensivamente estudado em modelos animais e está atualmente sendo testada em ensaios clínicos humanos⁴. A ação das BMPs é dependente do tempo, provocando uma cascata de eventos, que leva a condrogênese, osteogênese, angiogênese, e síntese controlada da matriz extracelular pela modulação de vários genes, ações estas que dependem da subfamília a qual pertencem estas BMPs⁵.

A reparação de defeitos peri-implantares tem sido estudada por anos na implantodontia. No entanto, ainda não há um protocolo de tratamento estabelecido e os resultados obtidos são variáveis e controversos. Tal situação abre precedente para que se busque novos materiais e novas opções de tratamento para solucionar os casos de perda óssea peri-implantar. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma busca na literatura sobre a associação da rhBMP-2 ao tratamento peri-implantar.

Revisão de literatura

A obtenção de osseointegração de uma superfície anteriormente contaminada é biologicamente possível. Diferentes formas de descontaminação da superfície do implante levam a um contato direto osso/implante sobre a superfície previamente contaminada⁶.

No preparo cirúrgico de implantes acometidos por peri-implantite, contaminados apenas por placa bacteriana, a descontaminação pode ser feita de forma simples utilizando uma gaze embebida alternadamente em clorexidina e soro fisiológico⁷, pois quando comparado a outros métodos de desinfecção não há diferenças significativas entre eles^{7,8}.

O tratamento de defeitos peri-implantares utilizando enxerto ósseo autógeno mostrou resultados positivos^{7,9,10}. O sucesso deste tratamento está associado a rápida revascularização que mantém a integridade celular². Situações clínicas saudáveis com: redução da profundidade de sondagem, preenchimento do defeito, baixo índice de sangramento e ganho de inserção também são verificadas quando se utiliza como alternativa para o tratamento da peri-implantite um substituto ósseo associados ou não a membranas reabsorvíveis¹¹.

A reosseointegração se apresenta de forma mais evidente quando é associado o debridamento em campo aberto com uma descontaminação prévia da superfície do implante. Materiais de enxerto, associados ou não a membranas, utilizados para o preenchimento do defeito peri-implantar apresentam resultados variáveis⁸.

Atualmente não existe nenhum protocolo estabelecido para o tratamento da peri-implantite, mas já se sabe que a reosseointegração é possível e que diferentes terapias realizadas dificultam estabelecer uma previsibilidade para estes tratamentos¹².

Em 2007, (INFUSE) foi aprovado pela FDA como uma alternativa ao enxerto de osso autógeno para levantamento de seio maxilar, e para preenchimento de rebordo alveolar após extrações dentárias¹³. No entanto, o resultado clínico em longo prazo é ainda controverso dado à diversidade da resposta óssea a esta terapia¹⁴.

A utilização de rhBMP-2 parece ser semelhante ao osso autógeno na capacidade de estimular a deposição óssea. Se bem indicado, pode substituir a necessidade de coletar osso autógeno, beneficiando tanto o cirurgião quanto o paciente¹³.

Estudos experimentais apresentam claras evidências de que o rhBMP-2 tem um forte potencial para promover a formação óssea e reosseointegração¹⁵. O mecanismo de ação da rhBMP-2 estimula as células de diferenciação a se tornarem células formadoras de osso maduro para que formem tecido ósseo¹⁶. Com a exploração da rhBMP-2 surgiram novas perspectivas para o tratamento de defeitos peri-implantares¹⁴.

A rhBMP-2 tem se mostrado eficaz no tratamento de defeitos peri-implantares amplos (classe III), mesmo quando esta associado a colocação imediata de implantes¹⁷.

Quando a rhBMP-2 é associada a um material seja ele colágeno ou osso autógeno para tratamento de defeitos peri-implantares apresenta um aumento significativo na taxa de mineralização se comparado apenas ao colágeno ou osso autógeno¹⁸.

Rotenberg e Tatakis (2011) realizaram um relato de caso clínico, onde realizam um tratamento de defeito peri-implantar grave, para o tratamento associaram a rh-BMP-2 a osso (FDBA), com um acompanhamento de 80 semanas e obtiveram um resultado satisfatório.

Discussão

O sucesso do tratamento de defeitos peri-implantares utilizando osso autógeno está relacionado à rápida revascularização e manutenção da viabilidade celular⁹ e a não exposição prematura do material enxertado¹⁰.

A importância da descontaminação da superfície do implante em um tratamento peri-implantar é amplamente discutida⁶⁻⁸, sendo que a obtenção da osseointegração de uma superfície previamente contaminada é possível. Porém, o percentual ósseo é menor nesta região. O sucesso desta reosseointegração está associado a uma eficaz descontaminação da superfície do implante, e do tipo e qualidade do titânio utilizado¹². O acúmulo de placa e cálculo durante um longo período de tempo pode exigir uma descontaminação mais agressiva⁷.

Diferentes protocolos cirúrgicos relatados dificultam a conclusão a respeito de uma terapia mais previsível para o tratamento de defeitos peri-implantares¹². Existem evidências de que a rhBMP-2 tem um elevado potencial para promover a formação óssea e reosseointegração em defeitos peri-implantares avançados em primatas¹⁵.

Apesar dos resultados clínicos favoráveis, efeitos adversos vêm sendo relatados com o uso de rhBMP-2, tais como reações alérgicas locais, perda do enxerto, infecções, edema e complicações no reparo²⁰. Efeitos colaterais provavelmente estão associados a elevadas doses de BMPs⁵. O resultado clínico ainda é controverso dada a diversidade da resposta óssea frente ao tratamento com a rhBMP¹². Embora investigações futuras sejam obrigatórias para definir a segurança das BMPs e protocolos seguros para diferentes fins, não há na literatura relatos de complicações graves nas regiões maxilofaciais⁵.

O uso clínico de BMPs está crescendo, principalmente em aplicações *off-label*, porém evidências para determinar a segurança e a eficácia de rhBMPs devem ser obtidas por meio de estudos⁵.

Conclusão

Os variados protocolos cirúrgicos dificultam a comparação e a conclusão a respeito de uma terapia mais previsível para se obter a reosseointegração. Apesar do número reduzido de estudos específicos referentes a este assunto a utilização da rhBMP-2 parece ser uma alternativa viável como biomaterial para o tratamento de defeitos peri-implantares. O elevado custo que envolve o tratamento com rhBMP-2 dificulta a realização de mais estudos. Novas pesquisas devem ser realizadas com o intuito de elucidar o benefício que a rhBMP-2 pode trazer para o tratamento de defeitos peri-implantares.

Referências

- 1.Cochran D. Implant therapy I. Ann Periodontol 1996;1:707-91.
- 2.Sahrman P, Attin T, Schmidlin PR. Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitute and membrane: a systematic review. Clin Implant Dent Relat Res 2011;13:46-57.
- 3.Schou S, Berglundh T, Lang NP. Surgical treatment of peri-implantitis. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19:140-9.
- 4.Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Witters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science 1988;242:1528-34.
- 5.Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. J Dent Res 2014; 93:335-45.

6. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:182-7.
7. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, et al. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:412-22.
8. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:316-32.
9. Behneke A, Behneke N, Hoedt B. Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts: six-month to 3-years results of a prospective study in 17 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:125-38.
10. Tinti C, Parma-Benfenati S. Treatment of peri-implant defects with the vertical ridge augmentation procedure: a patient report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:572-7.
11. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol* 2007;34:723-7.
12. Ohana RAEH, Rezende MLR, Sant'Ana ACP, Greggi SLA, Damante CA, Passanezi E. Obtenção de reosseointegração em implantes acetados por peri-implantite. *Implantnews* 2011; 8:191-8.
13. McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop* 2007;31:729-34.
14. Razzouk S, Sarkis R. BMP-2 biological challenges to its clinical use. *NY State Dent J* 2012;78:37-9.
15. Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjö UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997 ;12:604-10.

16.Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* 1999 ;70:139-50.

17.Sclar AG, Best SP. The combined use of rhBMP-2/ACS, autogenous bone graft, a bovine bone mineral biomaterial, platelet-rich plasma, and guided bone regeneration at nonsubmerged implant placement for supracrestal bone augmentation. A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28:272-6.

18.Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2 gene delivery in circumferential peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants* 2008;19:590-9.

19.Rotenberg SA, Tatakis DN. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for peri-implant bone regeneration: a case report. *J Periodontol* 2011; 82:1212-8.

20.Woo EJ. Adverse events reported after the use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:765-7.

5. Referências

1. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):182-7.
2. Behneke A, Behneke N, d Hoedt B. Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts: six-month to 3-years results of a prospective study in 17 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(1):125-38.
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. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2008 ;35(8 Suppl):316-32.
5. Cochran D. Implant therapy I. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):707-91.
6. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol.* 1999;70(2):139-50.
7. Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjö UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(5):604-10.
8. Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2 gene delivery in circumferential peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(6):590-9.
9. 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.

10. Ohana RAEH, Rezende MLR, Sant'Ana ACP, Greggi SLA, Damante CA, Passanezi E. Obtenção de reosseointegração em implantes acometidos por peri-implantite. *Implantnews*. 2011; 8(1):191-8.
11. Razzouk S, Sarkis R. BMP-2 biological challenges to its clinical use. *NY State Dent J*. 2012;78(5):37-9.
12. Rotenberg SA, Tatakis DN. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for peri-implant bone regeneration: a case report. *J Periodontol*. 2011; 82(8):1212-8.
13. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol*. 2007;34(8):723-7.
14. Sahrman P, Attin T, Schnidlin PR. Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitute and membrane: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011;13(1):46-57.
15. Schou, S, Holmstrup P, Jørgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, et al. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(4):412-22.
16. Schou S, Berglundh T, Lang NP. Surgical treatment of peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; (suppl 19):140-9.
17. Sclar AG, Best SP. The combined use of rhBMP-2/ACS, autogenous bone graft, a bovine bone mineral biomaterial, platelet-rich plasma, and guided bone regeneration at nonsubmerged implant placement for supracrestal bone augmentation. A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28(5):e272-6.
18. Tinti C, Parma-Benfenatis. Treatment of peri-implant defects with the vertical ridge augmentation procedure: a patient report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(4):572-7.
19. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Witters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*. 1988;4885:1528-34.
20. Woo EJ. Adverse events reported after the use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 70(4):765-7.

6. Anexo

Norma da Revista Jornal ILAPEO

<http://painel.ubis.com.br/clientes/ilapeo/imagens/downloads/7291.pdf>