

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Thiago Daniel Rodrigues

O uso da rhBMP-2 na implantodontia: revisão de literatura.

CURITIBA
2015

Thiago Daniel Rodrigues

O uso da rhBMP-2 na implantodontia: revisão de literatura.

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

Orientador: Prof. Jaques Luiz

CURITIBA
2015

Thiago Daniel Rodrigues

O uso da rhBMP-2 na implantodontia: revisão de literatura.

Presidente as banca (Orientador): Prof. Jaques Luiz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.
Prof. Dr.

Aprovada em:

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus amores Kelly e Othávio que me estimulam a estudar, trabalhar e viver por um propósito maior.

Aos meus pais, Edson e Solange, pela educação e apoio, material e espiritual, durante toda a minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus e aos mestres espirituais pela oportunidade de desenvolvimento e criação sempre em busca de um bem maior.

Aos meus amores, Kelly e Othávio, pela compreensão e paciência nos momentos ausentes.

Aos meus pais por toda dedicação, orientação e apoio durante as fases de minha vida.

À minha irmã Dra. Cíntia pela competência, inteligência e união que realizamos o nosso trabalho.

Aos professores e colegas pelo aprendizado, amizade, alegria e respeito que demonstraram neste período tão especial do meu caminho.

Aos pacientes pela confiança depositada em nossas mãos.

Aos funcionários pela organização e auxílio durante o nosso trabalho.

Sumário

Resumo	
1.Introdução.....	08
2.Revisão de Literatura.....	10
3.Proposição	34
4.Artigo Científico	35
5.Referências.....	48
6.Anexo.....	51

Resumo

A perda óssea alveolar seguida de extrações dentárias está muito bem documentada, sabe-se que a reabsorção óssea horizontal se inicia muito cedo e pode atingir 50% de perda em largura em 12 meses após a extração. Métodos convencionais para aumento ósseo e futura instalação de implantes envolvem materiais com propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e devem ser selecionados de acordo com o grau de defeito ósseo. A proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 associado a uma esponja de colágeno (rhBMP-2/ACS), apesar de apresentar um pós-operatório com maior edema, tem provado ter um apropriado sinal para indução de novo osso em preservação, aumento ósseo da crista alveolar e aumento ósseo em áreas de seio maxilar, para futura instalação de implantes. Este estudo tem por objetivo levantar na literatura a indução óssea que o rhBMP-2 oferece, principalmente nos primeiros estágios de cicatrização, assim como avaliar o volume ósseo para futura instalação de implantes; e também diminuir a morbidade de outras técnicas tradicionais.

Palavras-chave: Transplante Ósseo, Implantes Dentários, Proteína Morfogenética Óssea 2.

Abstract

The loss of alveolar bone following tooth extraction is well documented, horizontal bone resorption begins shortly after extraction and can approach 50% of the ridge width at 12 months. Conventional approaches to bone grafting augmentation for future implants placement involve materials with osteoconductive, osteoinductive properties and should be selected according to the degree of defect. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an acellular collagen sponge (rhBMP-2/ACS), despite present a post-operative with more edema, has proven to be an appropriate signal for the new bone induction in ridge preservations and sinus augmentations in the maxilla for future implants placement. This study aimed to investigate the literature bone induction that the rhBMP-2 offers, especially in the early stages of healing, as well as evaluate bone volume for future implant placement and also reduce the morbidity of the other traditional techniques.

Key words: Bone Transplantation, Dental Implants, Bone Morphogenetic Protein-2.

1. Introdução

A perda óssea alveolar seguida de extrações dentárias está muito bem documentada, sabe-se que a reabsorção óssea horizontal se inicia muito cedo e pode atingir 50% de perda em largura em 12 meses após a extração (LEVIN & TAWIL 2012). Com o intuito de preservar esta estrutura óssea já existe um consenso sobre materiais e técnicas ideais que são utilizados logo após a extração. Métodos convencionais para aumento ósseo e futura instalação de implantes envolvem materiais com propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e devem ser selecionados de acordo com o grau de defeito ósseo (MISCH et al., 2010).

Dentre os materiais utilizados para estimular a formação óssea pode-se elencar o enxerto autógeno, o enxerto xenógeno e a proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 conhecida como rhBMP-2. O enxerto ósseo autógeno é considerado padrão ouro, mas normalmente 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. A rhBMP-2 oferece a oportunidade de diminuir o risco de infecção na área doadora e reduzir o stress cirúrgico ao paciente. (WADA et al., 2001).

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) fazem parte da família dos fatores β de crescimento e transformação (TGF β), que estimulam a formação óssea endocondral e intramembranosa das células mesenquimais in situ (KAO et al., 2012). A proteína osteogênica foi descrita na década de 60, quando Urist (1965) postulou um papel osteoindutivo para as BMPs. No entanto, o isolamento da primeira BMP, a partir de extrato

de osso bovino, ocorreu somente na década de 80 (BMP-3, osteogenina), com posterior clonagem das BMPs 2 e 4 por Wozney et al., em 1988, abrindo a possibilidade para sua aplicação terapêutica (CARREIRA et al., 2014). Na odontologia a rhBMP-2 tem sido a mais estudada destas proteínas obtendo-se sucesso para aumento ósseo em espessura e altura como nos casos de levantamento de seio maxilar (BOYNE et al., 2005; TARNOW et al., 2010), sendo assim proporcionando a instalação de implantes dentários em diversas situações limítrofes (MISCH, 2010; LUIZ et al., 2014).

Em inúmeros casos clínicos a rhBMP-2 é associada a biomateriais em busca de maior volume e densidade óssea, consequentemente permitindo maior estabilidade na instalação dos implantes. Esta conduta vem de estudos em animais e humanos que demonstraram formação óssea quando se associa BMP a uma membrana de colágeno (ACS) e a outros Biomateriais (SCHWARZ et al., 2009; KAO et al., 2012; LEVIN & TAWIL, 2012; LUIZ et al., 2014). Segundo Yoshida et al.²⁷, em 2013, o efeito sinérgico entre rhBMP-2 e PRP (plasma rico em plaquetas), poderá fornecer uma abordagem altamente relevante para reconstrução óssea num futuro próximo.

Frente ao exposto acima, este estudo tem por objetivo levantar na literatura a indução óssea que o rhBMP-2 oferece, principalmente nos primeiros estágios de cicatrização, assim como volume ósseo para futura instalação de implantes. Além de diminuir a morbidade de outras técnicas tradicionais.

2. Revisão de literatura

Boyne et al.², em 1997, avaliaram a viabilidade e segurança da rhBMP-2 associada à uma esponja de colágeno absorvível para indução óssea em área de seio maxilar. Fizeram parte da amostra 12 indivíduos com idade média de 51 anos clinicamente saudáveis, os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico de levantamento de seio maxilar e implantação de rhBMP-2/ACS à uma dose, em média, de 2,89 mg. Os escores de viabilidade de implantação do material apresentaram índices favoráveis para manuseio, tempo de preparação e volume de material. Análises radiográficas foram tomadas após 16 semanas em onze pacientes, um paciente devido à retenção de muco foi excluído, mostrando em 73 % dos casos estudados condições ósseas favoráveis para instalação de implantes. As análises histológicas foram realizadas nestes sete pacientes (73%), após 19 semanas foram feitas biópsias em dois pacientes mostrando indução óssea moderada e grande número de osteoblastos, os outros cinco pacientes foram avaliados na 24ª e 27ª semana seguinte ao tratamento com rhBMP-2/ACS apresentando um novo osso mais maduro e com menor atividade celular. Não foi encontrado remanescente da esponja de colágeno em nenhuma das amostras estudadas e os efeitos adversos mais frequentes foram edema facial, dor e rinite. As análises radiográficas e histológicas indicaram que a associação de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno absorvível induziu crescimento ósseo significativo em área de seio maxilar. O osso induzido pelo rhBMP-2/ACS remodela e amadurece durante o período entre a 19ª e 27ª semana após a sua implantação, sugerindo novos estudos com variação de concentração para tornar ainda mais viável e segura esta técnica.

Wada et al.²³, em 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 autógeno 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 autógeno.

Seto et al.²⁰, em 2002, avaliaram a efetividade de forças mecânicas em implantes osseointegrados em áreas reconstruídas com rhBMP-2. Quinze cachorros machos da raça beagle com idade média entre 1 e 2 anos de idade e peso entre 10 e 16 kg, foram usados neste estudo. Foi utilizado uma esponja gelatinosa como veículo para o rhBMP-2 e implantes da Nobel Biocare com diâmetro de 3 mm por 13 ou 15 mm de comprimento. Após 3 meses da extração dos pré-molares dos cães foi removido um segmento ósseo de aproximadamente 30 mm da mandíbula e adaptado uma placa de titânio com parafusos

sobre o rhBMP-2, impregnado com o colágeno, instalado no defeito produzido. Oito semanas após a cirurgia a placa de titânio com os parafusos foi removida e aguardaram mais oito semanas para instalação de três implantes no osso neoformado. Após mais oito semanas estes implantes foram submetidos às forças mecânicas. As próteses foram mantidas e acompanhadas em oclusão contra dentes naturais num período de 0, 4, 12, 24 e 48 semanas antes dos animais serem sacrificados. Nenhuma complicação foi detectada no curso pós-operatório e durante o restante do experimento. Vinte e quatro semanas após a secção do segmento análises radiográficas mostraram completa continuidade da mandíbula, porém com radiopacidade e solidez inferior a cortical óssea original. O osso neoformado mostrou padrão trabecular predominantemente lamelar após observação microscópica. Esse padrão foi se tornando mais espesso ao redor dos implantes após 4 semanas de carregamento e em 12 semanas de remodelação tiveram mais contato do osso com a superfície dos implantes. Após 48 semanas o osso mostrou maior atividade remodeladora e aparentemente sem diferenças com o osso original, apresentando canais de havers no trabeculado e tecidos ósseos promovendo diferenciação, se tornando maduro para suportar implantes orais. A osseointegração aumentou de 49% na semana inicial da pesquisa para 73% após 48 semanas de controle. Os resultados deste estudo mostraram que o osso induzido pela rhBMP-2 é forte o suficiente para o suporte de cargas mastigatórias e o osso neoformado é remodelado após estresse mecânico sem reabsorção.

Wikesjö et al.²⁵, em 2002, tiveram como objetivo avaliar rhBMP-2 associado ao veículo α BSM[®] (cimento de fosfato de cálcio) para aumento vertical da crista alveolar e suporte das forças compressivas nos tecidos adjacentes. Participaram da amostra seis cachorros machos da raça labrador com 25 kg e 18 meses de idade. O procedimento cirúrgico foi realizado na mandíbula dos cães, bilateralmente, criando defeitos perimplantares e supra alveolares. Implantes da Nobel Biocare com diâmetro de 3,75 x 10

mm de comprimento foram instalados 5 mm dentro da crista reduzida criando um defeito perimplantar e supra alveolar de 5 mm. Os molares e pré-molares superiores foram extraídos para aliviar trauma na região do experimento. Três animais receberam rhBMP-2 com α BSM[®] nas concentrações de 0,40 e 0,75 mg/ml, os outros três animais, grupo controle, receberam apenas α BSM[®] sem adição de rhBMP-2. Foi realizado acompanhamento radiográfico nas 4, 8, 12 e 16 semanas após a cirurgia. Na 16ª semana os animais foram sacrificados, blocos contendo os implantes, osso e tecidos moles foram coletados e radiografados para avaliar a regeneração óssea. A avaliação histológica mostrou relevante aumento ósseo vertical em todos os sítios que receberam rhBMP-2 com α BSM[®], independente da dose, com remodelação lamelar e atividade de osteoblastos e osteoclastos. O grupo controle mostrou limitado, sem haver, regeneração óssea. A análise histométrica mostrou indução óssea com aumento entre 89 e 95 % nos sítios que receberam rhBMP-2 com α BSM[®] e no grupo controle 7 %. A densidade óssea foi similar entre os grupos. A distância entre o topo da superfície do implante até a parte mais coronal de osso formado foi em torno de $1,4 \pm 1,0$ mm e $0,4 \pm 0,6$ mm nos sítios que receberam rhBMP-2 com α BSM[®], nas concentrações de 0,40 e 0,75 mg/ml, respectivamente, e de $6,0 \pm 0,4$ mm no grupo controle. Os resultados sugerem que a implantação cirúrgica de rhBMP-2 com α BSM[®] mostrou ser um efetivo protocolo para o procedimento de aumento vertical da crista alveolar e instalação imediata de implantes dentários.

Sykaras et al.²¹, em 2004, avaliaram biomecanicamente o efeito da proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 (rhBMP-2) em implantes osseointegrados e correlacioná-los com o Perioteste e medidas radiográficas. Seis cachorros machos adultos com peso entre 25 e 30 kg foram usados neste estudo. Os cães foram submetidos aos procedimentos cirúrgicos em duas fases: a primeira com extração dos pré-molares

bilateralmente a segunda para colocação dos implantes dentários. Após a extração dos pré-molares foi aguardado um período cicatrização de oito semanas para a instalação dos implantes. Cada animal foi programado para receber seis implantes, três do lado controle e três do outro lado formando o grupo estudo, sendo acompanhados nas 4, 8 e 12 semanas seguintes. As áreas para a inserção dos implantes foram preparadas com uma broca trefina e instalados implantes com 3,5 de diâmetro e 8 mm de comprimento. O grupo estudo recebeu 0,4 mg/ml de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno absorvível além dos implantes e o grupo controle somente implantes. Os implantes foram instalados até a 8ª semana e na 12ª semanas os animais foram sacrificados para análises radiográficas, testes biomecânicos e teste de mobilidade (Periotest). Os valores de força e deslocamento encontrados na 4ª e 8ª semana foram maiores no grupo controle que no grupo estudo. Porém, na 12ª semana o pico de força e deslocamento foi de 795 N do grupo estudo contra 618 N do grupo controle. O aumento do pico de força com o tempo foi significativamente maior ($p=0,02$) no grupo que recebeu implantes combinados com rhBMP-2, assim como os valores de dureza e rigidez. O contato implante osso, avaliado radiograficamente, e o teste de mobilidade não tiveram diferenças significativas. Os resultados acima apoiam o potencial da rhBMP-2 em promover uma interface biomecanicamente madura às 12 semanas do estudo.

Boyne et al.³, em 2005, examinaram a eficácia do uso da rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno reabsorvível (ACS) para enxerto ósseo em área de seio maxilar. Para tanto, os autores avaliaram três diferentes tipos de materiais. O primeiro grupo utilizou rhBMP-2/ACS na concentração de 0,75 mg/ml em 18 pacientes, o segundo grupo utilizou rhBMP-2/ACS na concentração de 1,50 mg/ml em 17 pacientes e o terceiro grupo composto por 13 pacientes recebeu enxerto ósseo autógeno. Implantes foram instalados quatro meses após a realização dos enxertos e os pacientes foram controlados até 36 meses

após colocação de carga sobre os implantes. As áreas enxertadas foram comparadas para avaliar a altura, espessura e densidade óssea através de tomografia computadorizada. Amostras foram obtidas das áreas enxertadas no momento da instalação dos implantes. Os resultados indicaram que na 4ª semana de cicatrização não houve diferenças significativas de ganho ósseo em altura entre os três grupos. Porém, os pacientes que receberam enxerto ósseo autógeno tiveram um maior aumento em largura óssea e uma melhor densidade óssea comparados aos grupos que receberam rhBMP-2. Entre os pacientes que receberam rhBMP-2/ACS, o grupo com a concentração de 1,50 mg/ml mostrou uma densidade óssea maior comparado ao grupo com a concentração de 0,75 mg/ml. No momento da instalação dos implantes, aproximadamente sete meses após a enxertia, os cortes histológicos obtidos mostraram indução óssea em ambos os grupos da rhBMP-2. Aos seis meses após colocação de carga sobre os implantes a densidade óssea encontrada foi semelhante nos três grupos estudados. A porcentagem de implantes dentários que permaneceram em função aos 36 meses foi de 62% para o grupo do osso autógeno, 67% para rhBMP-2 a 0,75 mg/ml e 76% para o grupo rhBMP-2 a 1,5 mg/ml. A taxa de sobrevivência desses implantes foi de 81% do implante para o grupo do osso autógeno, 88% para rhBMP-2 a 0,75 mg/ml e 79% para rhBMP-2 a 1,5 mg/mL de grupo. Os autores concluíram que a rhBMP-2 agiu para induzir a formação óssea em uma quantidade adequada para a instalação de implante.

Becker et al.¹, em 2006, investigaram histomorfometricamente a formação óssea em implantes de titânio revestidos com rhBMP-2 e tratados com ácido cromo sulfúrico (CSA) na mandíbula e tíbia de cães em comparação com implantes de titânio controle. Dois cachorros com peso médio de 25 kg e 3 anos de idade fizeram parte da amostra. Foram removidos os pré-molares e o 1º molar bilateralmente em cada um dos cães, após 4

meses de cicatrização foram instalados os implantes com e sem revestimento de rhBMP-2. Um total de 24 implantes de 3,3 mm por 11 mm foram instalados sendo, 6 implantes controle, 6 implantes tratados com CSA, 6 implantes revestidos pela rhBMP-2 (imobilizada por método não covalente, 596 ng/cm²) e 6 implantes revestidos pela rhBMP-2 (imobilizada por ligação covalente, 816 ng/cm²). Após controle radiográfico de 4 semanas os animais foram sacrificados e amostras foram colhidas para avaliação da densidade óssea e contato osso implante. Em todos os grupos houve neoformação óssea organizada em trabéculas, porém neoformação óssea em contato direto com a interface do implante foi maior nos grupos revestidos pela rhBMP-2, seguido pelo grupo tratado com CSA e por último o grupo controle. Os valores de densidade, encontrados a uma distância menor que 1 mm dos implantes, foram maiores nos grupos revestidos pela rhBMP-2, inclusive nos implantes instalados na tíbia destes animais. Em distâncias maiores que 1 mm não houve diferenças entre os grupos, assim como nas regiões cervical e apical dos implantes em estudo. Dentro das limitações do presente estudo, pode-se concluir que a rhBMP-2 imobilizada por ligações covalentes e métodos não covalentes nas superfícies de implantes tratados com CSA apresentou-se estável e promoveu neoformação óssea em contato direto com os implantes.

Jovanovic et al.⁹, em 2007, tiveram como objetivo avaliar 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 1º 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 no 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.

Qahash et al.¹⁸, em 2007, compararam a osseointegração de implantes com superfície tratada e não tratada em osso nativo e em osso neoformado pela indução de rhBMP-2. Defeitos supra-alveolares peri implantares foram criados na região de pré-molares em mandíbula de oito cachorros machos da raça labrador. Um implante com superfície tratada e dois implantes sem tratamento de superfície, todos com 10 mm de comprimento, foram instalados 5 mm intra-ósseo nestas áreas. Cada defeito recebeu 0,4 mg de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno absorvível, usada como veículo. Para cobrir os implantes de titânio e a construção feita com o rhBMP-2 foi utilizada uma membrana

porosa de politetrafluoretileno (e-PTFE). Os animais foram anestesiados e submetidos à eutanásia oito semanas após a cirurgia. Os implantes de titânio com seus tecidos moles, duros e estruturas ao redor foram removidos em bloco para análises histológicas e avaliação da osseointegração e densidade óssea tanto em osso nativo quanto em osso neoformado. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas na densidade óssea do osso neoformado induzido pela rhBMP-2 na superfície de implantes tratados e não tratados, assim como também na densidade do osso nativo. Porém, houve diferença significativa no contato osso implante em favor dos implantes com superfície tratada, tanto no osso nativo ($59,7 \pm 11,3\%$ vs $40,7 \pm 21,2\%$) quanto no osso neoformado pelo rhBMP-2 ($12,3 \pm 6,8\%$ vs $7,9 \pm 3,1\%$). Os resultados sugerem que o tratamento superfície dos implantes tem um efeito positivo na osseointegração do osso neoformado e do osso nativo.

Leknes et al.¹², em 2008, avaliaram radiograficamente o potencial de rhBMP-2 revestido na superfície porosa de óxido de titânio de implantes, em diferentes concentrações, para estimular a formação óssea em defeitos perimplantares supra alveolares criados em cães. Doze cachorros da raça labrador com idade média entre 10 e 12 meses com peso entre 20 e 25 kg foram usados neste estudo. Os implantes utilizados foram da Nobel Biocare com superfície porosa de óxido de titânio modificada e medida de 4.0 x 11 mm. Os implantes foram deixados 5 mm expostos acima da crista alveolar, como ponto de referência para análises radiográficas, e revestidos com rhBMP-2 nas concentrações de 0,75; 1,5 ou 3 mg/ml e no grupo controle ficaram os implantes sem revestimento. Seis animais receberam implantes revestidos com rhBMP-2 nas concentrações de 0,75 ou 1,5 mg/ml e os outros seis animais receberam implantes revestidos com rhBMP-2 na concentração de 3 mg/ml ou implantes sem revestimento. As radiografias foram obtidas

através de sedação com propofol no pós-cirúrgico imediato e nas 4 e 8 semanas seguintes, usando um raio x Philips Oralix 70. Os animais que receberam implantes revestidos com rhBMP-2 nas concentrações de 0,75 ou 1,5 mg/ml mostraram formação óssea próxima a plataforma do implante. Os sítios que receberam implantes sem revestimento mostraram formação óssea limitada. Já os sítios que receberam implantes revestidos com rhBMP-2 na concentração de 3 mg/ml mostraram formação óssea excedendo a plataforma dos implantes com deslocamento dos implantes e vazios multilobulares radiolúcidos em algumas áreas, revelando uma relação de dose de rhBMP-2 significativa ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a superfície porosa de óxido de titânio dos implantes serve como um efetivo veículo para rhBMP-2, mostrando um potencial significativo de estimulação óssea local. Porém a extensão da dose deve ser cuidadosamente controlada para evitar resultados indesejáveis.

Schwarz et al.¹⁹, em 2009, tiveram como objetivo avaliar a influência do fator 5 de diferenciação e crescimento recombinante humano (rhGDF-5) ou da proteína óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP-2) em conjunto com osso natural mineral (NBM) na regeneração óssea guiada (BG). Noventa ratos machos adultos fizeram parte da amostra deste estudo para avaliação das características histológicas e imunohistoquímicas dos diferentes estágios de regeneração óssea guiada. Os animais foram anestesiados e preparados dois defeitos monocorticais, um anterior e outro posterior, na região calvária de cada rato com 6 mm de diâmetro e 1,5 mm de profundidade e seguiram o tratamento através de cinco modalidades diferentes. A primeira com osso mineral natural (NBM, Biooss) e membrana de colágeno (BG, Geistlich Biomateriais), a segunda com rhGDF-5 + NBM + BG, a terceira com rhBMP-2 + NBM + BG, a quarta com osso autógeno (AB) + BG e o quinto, defeitos não tratados, grupo controle. Os ratos foram divididos em seis grupos e sacrificados na 1, 2, 4, 8, 12 e 24 semanas para análises, os resultados mostraram intensa atividade celular nos primeiros dias no segundo e terceiro grupo. Os valores médios de tecido mineral (MT) formado nos grupos estudados foi significativamente alto comparados ao grupo

controle ($p=0,044$). E os valores médios de tecido mineral (MT) formado no terceiro grupo (rhBMP-2) em comparação com o quarto grupo (AB), principalmente na oitava semana, e com o segundo grupo (rhGDF-5) foi estatisticamente alto, com valores de $p=0,034$ e $p=0,05$, respectivamente. Os autores concluíram, apesar das limitações do estudo, que todos os tratamentos utilizados suportaram a regeneração óssea nas 24 semanas de controle. Porém o uso de rhBMP-2 com NBM mostrou um potencial importante de regeneração principalmente nos primeiros estágios da cicatrização.

Lee et al.¹¹, em 2010, tiveram como objetivo neste estudo comparar a formação óssea local e a osseointegração de implantes parcialmente ou totalmente cobertos com rhBMP-2. Doze cachorros da raça labrador com peso médio de 25 kg fizeram parte da amostra, recebendo implante com 4,3 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento. Os implantes foram totalmente cobertos com rhBMP-2 em seis animais os outros seis receberam implantes mergulhados em uma solução de rhBMP-2 por trinta minutos e posteriormente secos em laboratório cirúrgico por um período de seis horas antes da implantação. Para controle foram instalados implantes de titânio com superfície porosa sem recobrimento. Defeitos supraalveolares foram criados na mandíbula destes animais, bilateralmente, na região de pré-molares. Os implantes foram instalados 5 mm intra-ósseo formando defeitos periimplantares de 5 mm. Os registros radiográficos foram obtidos, com sedação, imediatamente após a cirurgia e na 4ª e 8ª semana seguinte. Os animais foram sacrificados após oito semanas do procedimento cirúrgico e submetidos às análises histopatológicas e histométricas. Evidências radiográficas de formação óssea foram observadas na quarta semana e aumentou sua radiopacidade até a oitava semana do estudo em ambos os grupos. A indução óssea supraalveolar foi similar entre os grupos, sendo limitada, com formação de tecido ósseo trabecular e discreto contato osso e implante. A remodelação do osso residente foi estatisticamente significativa em relação à densidade e

contato osso e implante. O grupo que utilizou implantes com recobrimento total superou o outro com grupo com valores de $70,1 \pm 6,7\%$ contra $43,3 \pm 3,9\%$, para contato osso e implante ($p < 0,05$), indicando uma diminuição clinicamente relevante na remodelação óssea, melhorando a estabilidade primária dos implantes.

Misch¹⁶, em 2010, propôs avaliar 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.

Pacheco et al.¹⁷, em 2010, avaliaram as condições de densidade cicatricial radiográfica de implantes bio-ativos recobertos com rhBMP-2, em comparação a implantes de superfície rugosa, para determinação do potencial de transformação do osso circunjacente aos implantes. Doze pacientes fizeram parte da amostra e receberam 24 implantes de hexágono externo com 3,75 mm de diâmetro. Cada área recebeu um implante experimental (IE) recoberto com rhBMP-2 e um implante controle (IC) com superfície rugosa. Tomadas radiográficas padronizadas foram realizadas em momentos distintos: no momento da entrevista, logo após a instalação dos implantes, no terceiro e oitavo mês, usando a técnica do paralelismo para futura comparação e avaliação por meio de subtração radiográfica. Durante o período de controle do estudo os implantes experimentais tratados com rhBMP-2 promoveram melhora significativa no aumento da densidade óssea pós-operatória (39,77), quando comparado aos implantes controles (8,21) $p < 0,05$. Os valores obtidos nas análises radiográficas deste estudo demonstraram um efeito positivo da aplicação de rhBMP-2 na superfície dos implantes, induzindo uma resposta óssea com incremento na radiopacidade. Não foi observada nenhuma alteração clínica e radiográfica que indicasse insucesso na reabilitação destes implantes, contribuindo assim para a aplicação clínica futura de implantes bio-ativos em áreas de baixa densidade óssea com risco de falha de implantes dentários.

Tarnow et al.²², 2010, tiveram como objetivo determinar um método apropriado de incorporação de enxerto ósseo mineralizado, xenógeno ou alógeno, ao enxerto ósseo Infuse, com objetivo de diminuir a reabsorção e melhorar a densidade, mantendo as características de indução óssea da rhBMP-2. Três pacientes com menos de 4 mm de osso remanescente e necessidade de aumento ósseo em região de seio maxilar bilateral fizeram parte da amostra. No paciente 1 foi usado enxerto xenógeno com Infuse na mesma quantidade, porém com técnicas diferentes, de um lado o biomaterial foi enrolado dentro

da esponja de colágeno (técnica do cilindro) e do outro foi recortada a esponja e misturada com biomaterial (técnica do compósito). No paciente 2 e 3 foi testado dois diferentes volumes do Infuse misturado com enxerto alógeno, de um lado rhBMP-2 com 4 esponjas de colágeno (5,6 ml) e do outro lado rhBMP-2 com 2 esponjas de colágeno (2,8 ml). Foram realizadas tomografias de controle na 1ª semana, 3º mês e 6º mês, no sexto mês foram colhidas amostras com uma broca trefina para análise histológicas e histomorfométricas. Durante os meses de acompanhamento houve uma tendência ao aumento na densidade óssea, mais no paciente 1 (enxerto xenógeno) comparado ao 2 e 3. A técnica do compósito mostrou uma melhor densidade óssea e menos reabsorção que a técnica do cilindro. Houve uma maior reabsorção óssea no lado onde foi usado 4 esponjas de colágeno em comparação ao outro que se usou 2 esponjas de colágeno, mas a formação de osso vital foi similar nestes casos com pouca presença residual de enxerto alógeno. O enxerto xenógeno em associação ao Infuse mostrou resultados mais significativos para aumento e densidade óssea, sugerindo outras análises com este tipo de material para confirmar estes resultados.

Yamashita et al.²⁶, 2010, tiveram como proposta avaliar a neoformação óssea durante o aumento de rebordo alveolar e ao redor de implantes osseointegrados através de quatro diferentes técnicas de reconstrução óssea: enxerto ósseo autógeno, rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno absorvível (ACS) na concentração de 0,43 mg/ml, rhBMP-2/ACS com matriz cerâmica e utilizando somente ACS com matriz cerâmica. Cinco cachorros machos da raça Fox foram preparados, sendo extraídos os pré-molares e o primeiro molar de cada lado da mandíbula destes animais, criando quatro sítios para análise, dois de um lado e dois do outro. Após 12 semanas as cirurgias reconstrutivas foram realizadas utilizando as quatro diferentes técnicas citadas anteriormente. Oito semanas após a reconstrução implantes de titânio com 3,3 de diâmetro por 8 mm de altura

foram instalados nos quatro sítios preparados. Após 16 semanas da reconstrução óssea os animais foram sacrificados segmentos da mandíbula com os implantes foram removidos para análises histológicas e histométricas. Todas as áreas avaliadas cicatrizaram sem complicações e não houve diferenças significativas em relação ao ganho ósseo entre as quatro técnicas utilizadas, com ganho médio em torno de 5 mm. Em todos os casos tiveram formação óssea próxima ao topo dos implantes, assim como, a remodelação óssea e a densidade óssea entre os casos avaliados não tiveram diferenças significativas. Baseado nos resultados as quatro técnicas mostraram ser eficazes na neoformação óssea e apresentaram densidade óssea similar entre o enxerto com osso autógeno e a regeneração com rhBMP-2/ACS, apesar do pequeno número da amostra deste estudo piloto.

Freilich et al.⁶, em 2012, descreveram o aumento vertical em mandíbula de mini porcos, através da liberação de ng/rhBMP-2 (não glicosilada) a partir de biomaterial fibroso pré-fabricado (DMB ou HEALOS) ou de implantes em titânio ou titânio-zircônia. Dois tipos de retentores sobre esses materiais, um cicatrizador (WN) e outro de titânio em forma de guarda-chuva, com 6,5 mm de diâmetro também foram avaliados. Porcos com peso médio entre 30 e 50 kg e idade média de dois anos fizeram parte da amostra, sendo instalados 32 implantes (4.1 x 9 mm) nesses animais que foram divididos em quatro grupos: (1) grupo controle, implantes sem biomaterial; (2) implantes de Ti / BMP mais DBM; (3) implantes de Ti-Zr / BMP mais Healos; e (4) implantes de Ti-Zr mais Healos / BMP. Os retentores foram utilizados nos grupos 2, 3 e 4 para estabilizar o biomaterial, de um lado WN e do outro lado da mandíbula o cicatrizador em forma de guarda-chuva, assim sendo comparados. Os implantes foram instalados 2,5 mm acima da crista óssea alveolar e avaliados nove semanas depois para análise histomorfométricas e radiográficas. Não houve diferenças significativas entre os dois tipos de retentores nos grupos avaliados com pequenas áreas de exposição em apenas quatro implantes instalados. Histologicamente

houve neoformação óssea vertical com presença de osteoblastos e intensa vascularização em todos os grupos avaliados. Em relação ao volume ósseo e contato implante osso os grupos estudo mostraram valores semelhantes entre eles, mas superiores ao grupo controle em todas as análises. O presente estudo mostrou que a libertação de ng / rhBMP-2 a partir da superfície do implante ou de biomateriais dentários em combinação com o uso de um retentor apresentou aproximadamente 2 mm de crescimento ósseo vertical de boa densidade e largura ao longo do comprimento do implante dentário, sugerindo novos estudos com uma maior amostra e menos variáveis para confirmar esta conduta.

Kao et al.¹⁰, em 2012, tiveram como objetivo avaliar histologicamente a formação óssea em humanos usando rhBMP-2/ACS (Infuse, Medtronic, Suíça) associado ao enxerto ósseo bovino (Bio-Oss, Geistlich, Suíça), na proporção de 80/20, comparados a outro grupo onde foi usado apenas Bio-Oss para procedimento de elevação de seio maxilar. Vinte e dois sujeitos, 13 homens e 9 mulheres, com idade média de 50,8 anos foram eleitos. O critério de inclusão foi remanescente ósseo com menos de 5 mm de altura, definidos através de exame radiográfico. Os grupos foram divididos com 11 sujeitos cada, após período de cicatrização de 6 a 9 meses, foram submetidos à biópsia. As amostras foram colhidas e usadas para determinar a porcentagem de osso neoformado, remanescente de Bio-Oss e osso medular com tecido conjuntivo. Após exame histológico, foi mostrado que todos os sítios enxertados cicatrizaram sem intercorrências e sem nenhum sinal de inflamação. Os cortes histológicos mostraram menor quantidade de partículas de Bio-Oss no grupo onde o material foi usado em conjunto com rhBMP-2/ACS comparado ao outro grupo. Sinais de deposição óssea, como osteóide e uma contínua camada de osteoblastos foram identificados em íntimo contato com as partículas de Bio-Oss. A porcentagem de osso neoformado no grupo rhBMP-2/ACS + Bio-Oss foi de $16,04\% \pm 7,45\%$ e $24,85\% \pm 5,82\%$ no grupo onde o Bio-Oss foi usado sozinho. As porcentagens de partículas

remanescentes de Bio-Oss foi de $15,70\% \pm 4,97\%$ no grupo rhBMP-2/ACS + Bio-Oss e $39,70\% \pm 7,27\%$ no outro grupo. A porcentagem de espaços de medula óssea foi de $68,26\% \pm 7,47\%$ no grupo rhBMP-2/ACS + Bio-Oss e $35,45\% \pm 4,91\%$ onde foi usado só Bio-Oss. Os resultados encontrados foram estatisticamente significante entre os dois grupos, indicando que a combinação de rhBMP-2/ACS com Bio-Oss teve um efeito negativo na formação óssea. Sugerindo ao clínico considerar o uso somente do Bio-Oss para a regeneração óssea do seio maxilar.

Levin & Tawil¹³, em 2012, apresentaram uma série de casos de pacientes tratados com enxerto de rhBMP-2 em alvéolos pós-extração de molares. Seis pacientes fizeram parte da amostra que receberam 1,50 mg de rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno absorvível (ACS) para aumento ósseo facilitando a futura instalação de implantes. Após um período de 3 a 6 meses osteotomias foram realizadas com broca trefina de 2,7 por 2 mm de diâmetro antes da instalação dos implantes para avaliação histológica do osso neoformado e ausência de resíduos da esponja de colágeno. Todos os sítios avaliados receberam implantes com estabilidade primária com tamanho médio de 4,8 x 10 mm de comprimento e foram restaurados com coroas entre 3 e 8 meses após a instalação dos implantes. Não houve complicações no período de cicatrização e não foi necessário aumento ósseo adicional em nenhum dos casos. As análises histológicas demonstraram ausência de processo inflamatório e resíduos de materiais enxertados no osso nativo neoformado, tornando viável a instalação de implantes. Os autores concluíram que o aumento ósseo com rhBMP-2/ACS na região de molares logo após a extração, para futura instalação de implantes, apresentou condições favoráveis para reabilitação destas áreas.

Casap et al.⁵, em 2013, tiveram como objetivo avaliar o potencial osteogênico da rhBMP-2 associado a uma esponja de colágeno absorvível (ACS) ao redor de implantes dentais cobertos com um dispositivo em titânio não perfurado. Oito coelhos de 3 a 4 quilos

foram utilizados neste estudo e divididos em quatro grupos, com dois coelhos em cada grupo. O primeiro, grupo controle, foi utilizado apenas implantes. O segundo grupo, implantes cobertos com o dispositivo oclusal. O terceiro grupo, implantes preenchidos com esponja de colágeno absorvível e dispositivo oclusal. O quarto grupo, implantes preenchidos com rhBMP-2/ACS mais o dispositivo oclusal. Foram instalados dois implantes de 3,7 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento na tíbia de cada coelho, sendo inseridos 6 mm nos alvéolos preparados e 4 mm deixados supra alveolares. Em cada grupo um animal foi sacrificado na 3ª semana e outro na 6ª semana de estudo para análises radiográficas e histológicas. Três espécies foram excluídas do experimento devido à fratura da tíbia. Os dois coelhos do quarto grupo (rhBMP-2) finalizaram o estudo com a tíbia intacta mostrando pequena evidência de formação óssea vertical dentro do dispositivo de titânio na 3ª semana e na 6ª semana apresentou formação óssea fora do dispositivo e dentro obteve um ganho ósseo de aproximadamente 3 mm ao redor dos implantes, porém relativamente frágil, com uma grande porção de esponja de colágeno não reabsorvida e necrose observada dentro do dispositivo oclusal de titânio não perfurado. Este dispositivo pode ter inibido a migração das células ósseas assim como a angiogênese promovida pela rhBMP-2, pois na periferia do dispositivo onde a proteína vazou observou-se exuberante formação óssea sem evidência de necrose.

Jensen & Cottam⁸, em 2013, avaliaram uma série de casos com defeitos ósseos em região posterior de maxila combinando duas técnicas para reconstrução óssea: levantamento da membrana do seio maxilar via Caldwell-Luc e osteotomia segmentar horizontal na região anterior e posterior à janela do seio maxilar para reposicionar o segmento residual ao nível do plano alveolar anterior fixando com placas e parafusos de titânio. Após estabilização do segmento realizou-se o preenchimento somente com rhBMP-2/ACS do seio maxilar e da área interposicional, em três casos relatados. Quatro a seis

meses mais tarde foi realizada a reabertura para remoção das placas e instalação dos implantes e após 4 meses foram feitas as restaurações definitivas. Não houve falha nos doze implantes instalados com ganho ósseo vertical de 13 mm em todos os pacientes. Em alvéolos relativamente atróficos o aumento vertical pode ser feito em conjunto com o enxerto de seio maxilar, porém o enxerto em bloco *onlay* para aumento vertical pode gerar complicações podendo levar a exposição, reabsorção e infecção. O uso da técnica combinada (sanduiche) com enxerto ósseo interposicional minimiza estes tipos de complicações além de fornecer relativa estabilidade da crista alveolar. Este procedimento é indicado para defeitos alveolares verticais acima de 5 mm e por algumas razões estéticas onde o sorriso largo se estende até a região dos primeiros molares. Apesar de ser uma técnica de difícil acesso, apresenta vantagens sobre técnicas de enxerto em bloco que podem falhar por vários fatores. Os relatos de casos apresentados ilustram uma técnica que tem sido usada por alguns anos e recentemente utilizando rhBMP-2 associada a uma esponja de colágeno absorvível como veículo deste material. Os resultados encontrados sugerem um material promissor como enxerto interposicional.

Marx et al.¹⁵, em 2013, compararam neste estudo os resultados e parâmetros histológicos de dois tipos de enxerto para reconstrução de perdas alveolares em maxila. Um composto contendo 1,05 mg de rhBMP-2/ACS, osso alógeno particulado (CCFDAB) e 7 ml de plasma rico em plaquetas (PRP) e outro usando 100% de osso autógeno, removido do platô tibial ou do íliaco. Uma amostra de 40 pacientes com idade média entre 58 e 62 anos apresentando defeitos verticais e horizontais na maxila foram selecionados para receber os enxertos. Após um período de maturação de seis meses do enxerto foram realizadas tomografias computadorizadas para avaliação do ganho ósseo e respectiva densidade. Assim, os pacientes foram submetidos à cirurgia de reabertura para instalação dos implantes e biópsia das áreas enxertadas para análises histomorfométricas. Dois

enxertos foram perdidos na primeira semana de controle do estudo devido à infecção, em ambos os grupos. Os outros 36 enxertos, 18 de cada grupo, cicatrizaram normalmente sem evidência de infecção apesar de seis casos terem exposição da tela de titânio. Em 90 % dos casos teve formação óssea adequada para instalação dos implantes. Sendo instalados 61 implantes no grupo composto pelo rhBMP-2, com 6,5% de falha na osseointegração. E no grupo dos pacientes que receberam enxerto autólogo foram instalados 58 implantes com 5,2 % de falha na osseointegração. As análises histológicas foram semelhantes entre os grupos mostrando tecido ósseo maduro com arquitetura lamelar e osteoblastos ao redor. Observou-se alta vascularização nas áreas enxertadas, um pouco menor no grupo do osso autólogo, que apresentou partículas remanescentes de osso não reabsorvido diferente do outro grupo que não apresentou esta evidência. Os pacientes que receberam osso autólogo apresentaram maior sangramento, maior quantidade de analgésico utilizado, maior tempo cirúrgico, apenas o edema foi menor que o outro grupo. Sugerindo o uso deste composto para recuperação destas áreas devido a menor morbidade e custo semelhante apresentada neste estudo.

Yoshida et al.²⁷, em 2013, tiveram como objetivo testar a combinação de plasma rico em plaquetas (PRP) com fosfato de cálcio bifásico (BCP), material aloplástico, contendo rhBMP2 para aumento ósseo. Dezoito coelhos brancos machos foram usados neste estudo. Dois defeitos ósseos com 10 mm de diâmetro foram criados bilateralmente na região calvária de cada animal, formando 36 defeitos. Os animais foram tratados aleatoriamente através de cinco modalidades: (1) vazio (grupo controle) em 6 defeitos; (2) apenas partículas do BCP em 6 defeitos; (3) partículas de BCP com PRP (PRP / BCP) em 12 defeitos; (4) partículas de BCP impregnadas com rhBMP2 (BMP2 / BCP) em 6 defeitos e (5) partículas de BCP impregnadas com rhBMP-2 e PRP (PRP / BMP2 / BCP) em 6

defeitos. Os coelhos foram sacrificados na 6ª ou 12ª semanas após os procedimentos cirúrgicos para análises radiográficas e histológicas. Radiograficamente os defeitos de ambos os grupos, BMP2/BCP e PRP/BMP2/BCP, foram preenchidos por tecidos radiopacos de alta densidade combinados com as partículas de BCP, um pouco maior no grupo com PRP, porém sem diferenças significativas, tanto na 6ª quanto na 12ª semana. Histologicamente esses dois grupos, 4 e 5, apresentaram significativa formação óssea, um pouco maior no grupo 5, durante as semanas de acompanhamento do estudo. Os grupos 1, 2 e 3 mostraram pouca formação óssea comparado aos grupos 4 e 5. A adição de agentes osteoindutores aos substitutos aloplásticos, pelo efeito sinérgico entre PRP e rhBMP-2, poderá fornecer uma abordagem altamente relevante para reconstrução óssea num 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.

Carreira et al.⁴, em 2014, revisaram os fatos, desafios e perspectivas futuras a respeito do uso das BMPs. A proteína osteogênica foi descrita apenas na década de 60, quando Urist (1965) postulou um papel osteoindutivo para as BMPs. No entanto, o isolamento da primeira BMP, a partir de extrato de osso bovino, ocorreu somente na década de 80 (BMP-3, osteogenina), com posterior clonagem das BMPs 2 e 4 por Wozney et al., em 1988, abrindo a possibilidade para sua aplicação terapêutica. Sendo aprovada em 2002 e comercialmente denominada INFUSE, essas proteínas recombinantes são obtidas por clonagem molecular de seus respectivos DNAs e expressões em células CHO (ovário hamster chinês). Normalmente são associadas a membranas absorvíveis de colágeno bovino que devem ser biocompatíveis, osteocondutores e biodegradáveis. Na odontologia as BMPs são avaliadas na regeneração periodontal, cicatrização óssea, aceleração da osteointegração em implantes, cirurgia oral com fins ortodônticos, distração osteogênica. Sendo indicadas para aumento ósseo alveolar em áreas de seio maxilar e preservação em

alvéolos pós-extração. Vários estudos têm mostrado que, na maioria dos casos as BMPs são eficazes na reversão de condições patológicas em ortopedia e odontologia, diminuindo a morbidade cirúrgica e o tempo de internação, eliminando a necessidade de reintervenções cirúrgicas para correções anatômicas melhorando a qualidade de vida do paciente. Não há dúvida de que, graças aos avanços resultantes de estudos da utilização clínica destas proteínas, no futuro irão ser o padrão para o tratamento de patologias com recuperação óssea complexa. Um grande desafio é melhorar as propriedades dessas proteínas sem aumentar a sua dosagem, sua utilização combinada com outras proteínas poderia diminuir a exigência por maiores concentrações de BMP e, por conseguinte, conduzir a um melhor e mais seguro resultado. O uso clínico de BMPs está crescendo, por esta razão são necessários um maior número de ensaios clínicos duplo-cegos e randomizados para determinar a segurança e eficácia das rhBMPs.

Froum et al.⁷, em 2014, tiveram como objetivo avaliar radiograficamente a altura, volume e densidade óssea formada após enxerto nos seios maxilares utilizando duas doses diferentes de rhBMP-2/ACS associado a enxerto alógeno mineralizado (MCBA). O comparativo foi feito com o grupo controle onde foi usado somente enxerto alógeno (MCBA). O grupo 1 utilizou 5,6 ml de rhBMP/ACS + MCBA e o grupo 2 utilizou 2,8 ml de rhBMP/ACS + MCBA. Dezoito pacientes foram submetidos aos procedimentos de enxertia bilateral dos seios maxilares (36 seios maxilares), cada paciente recebeu dois dos três materiais disponíveis. As mensurações tomográficas foram realizadas em dois tempos, o primeiro aproximadamente três semanas após a cirurgia do enxerto ósseo e o segundo três semanas antes da remoção dos cortes para análise (6 a 9 meses depois da cirurgia do enxerto). Os resultados deste controle tomográfico indicam que a altura e volume ósseo do seio maxilar foi significativamente maior no grupo 1 e 2, com ligeira vantagem para o primeiro grupo, comparado ao grupo controle no primeiro tempo de mensuração, enquanto

que no segundo tempo não houve diferenças significativas entre os grupos. Os níveis de densidade óssea foram maiores no grupo controle, tanto no primeiro quanto no segundo tempo de mensuração, comparado ao grupo 1 e 2 que aumentaram significativamente sua densidade no segundo tempo de controle chegando a 315 e 410 unidades de Hounsfield respectivamente. O estudo também revelou reabsorção óssea com o passar do tempo independentemente do material utilizado, sugerindo novos estudos para avaliar a sobrevivência de implantes neste tipo de material.

Luiz et al.¹⁴, em 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 extraorais. 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.²⁴, em 2014, avaliaram uma série de casos utilizando rhBMP-2/ACS na concentração de 1,5 mg/ml para promover a regeneração óssea em áreas de extração dentária sem o uso de membrana como barreira e outro biomaterial para preenchimento. Sete pacientes de 18 a 70 anos saudáveis, com um total de 10 sítios cirúrgicos fizeram parte da amostra. Após procedimentos cirúrgicos prévios os elementos dentários foram extraídos com instrumentos específicos para diminuir o trauma (técnica atraumática). Em seguida, os alvéolos cirúrgicos foram preenchidos com rhBMP-2 e devidamente suturados. Após quatro meses de controle os pacientes foram submetidos à cirurgia para instalação dos implantes. Foi realizada previamente uma tomografia computadorizada para seleção correta dos implantes e a avaliação da densidade óssea através unidades de Hounsfield (HU). Para as análises histomorfométricas foi feito uma biopsia com broca trefina de 8 a 10 mm no centro da área de instalação do implante, os implantes tiveram um torque de inserção aproximado de 50 N. Após quatro meses os implantes foram expostos ao meio bucal para confecção das coroas restauradoras e tomadas radiográficas de controle. A área de osso vital formado apresentou um valor médio de 49,6 %, com osso lamelar e osteócitos em lacuna, e a área de medula ou tecido fibroso compreendeu 50,4 % do total avaliado. A densidade óssea encontrada foi em média 562 HU e todos os implantes apresentaram boa cicatrização e reparo sem morbidade ou complicações. A alta porcentagem de osso vital encontrado neste estudo sugere a colocação de implante em áreas tratadas com rhBMP-2/ACS em aproximadamente 4 meses sem complicações. Além de substituir enxertos xenógenos e alógenos combinados com membrana para preencher alvéolos pós-extração, diminuindo tempo e riscos inerentes destas técnicas.

3. Proposição

Este trabalho tem como proposta avaliar, através de revisão literária, as vantagens e desvantagens da aplicação da proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 (rhBMP-2) para neoformação óssea, futura instalação de implantes dentários e diminuição do stress cirúrgico.

4. Artigo científico

Artigo preparado segundo as normas da revista Full Dentistry in Science

O USO DA RHBMP-2 NA IMPLANTODONTIA: REVISÃO DE LITERATURA

Thiago Daniel Rodrigues*

Jaques Luiz**

* Cirurgião-dentista graduado pela PUC-Pr e aluno do curso de especialização em implantodontia da ILAPEO - Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológico. Curitiba – Pr.

** Cirurgião-dentista, mestre em Implantodontia – ILAPEO - Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – Curitiba - Pr.

Endereço do autor para correspondência:
Rua: Mauro Portugal, 140.
Bairro: Vila Bancária
CEP 83601-490
Campo Largo – Pr
Email: thiagodanielrodrigues@gmail.com

Resumo

A perda óssea alveolar seguida de extrações dentárias está muito bem documentada, sabe-se que a reabsorção óssea horizontal se inicia muito cedo e pode atingir 50% de perda em largura em 12 meses após a extração. Métodos convencionais para aumento ósseo e futura instalação de implantes envolvem materiais com propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e devem ser selecionados de acordo com o grau de defeito ósseo. A proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 associado a uma esponja de colágeno (rhBMP-2/ACS), apesar de apresentar um pós-operatório com maior edema, tem provado ter um apropriado sinal para indução de novo osso em preservação, aumento ósseo da crista alveolar e aumento ósseo em áreas de seio maxilar, para futura instalação de implantes. Este estudo tem por objetivo levantar na literatura a indução óssea que o rhBMP-2 oferece, principalmente nos primeiros estágios de cicatrização, assim como avaliar o volume ósseo para futura instalação de implantes; e também diminuir a morbidade de outras técnicas tradicionais.

Descritores: transplante ósseo, implantes dentários, proteína morfogenética óssea 2.

Introdução

A perda óssea alveolar seguida de extrações dentárias está muito bem documentada, sabe-se que a reabsorção óssea horizontal se inicia muito cedo e pode atingir 50% de perda em largura em 12 meses após a extração¹³. Com o intuito de preservar esta estrutura óssea já existe um consenso sobre materiais e técnicas ideais que são utilizados logo após a extração. Métodos convencionais para aumento ósseo e futura instalação de implantes envolvem materiais com propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e devem ser selecionados de acordo com o grau de defeito ósseo¹⁶.

Dentre os materiais utilizados para estimular a formação óssea pode-se elencar o enxerto autógeno, o enxerto xenógeno e a proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 conhecida como rhBMP-2. O enxerto ósseo autógeno é considerado padrão ouro, mas normalmente requer um segundo sítio cirúrgico o que estaria associado ao aumento de morbidade^{10,14}, dor e injúria ao nervo alveolar inferior¹⁵. Severas infecções foram observadas na área doadora em aproximadamente 6,7 % dos casos. A rhBMP-2 oferece a oportunidade de diminuir o risco de infecção na área doadora e reduzir o stress cirúrgico ao paciente²³.

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) fazem parte da família dos fatores β de crescimento e transformação (TGF β), que estimulam a formação óssea endocondral e intramembranosa das células mesenquimais *in situ*¹⁰. A proteína osteogênica foi descrita na década de 60, quando Urist (1965) postulou um papel osteoindutivo para as BMPs. No entanto, o isolamento da primeira BMP, a partir de extrato de osso bovino, ocorreu somente na década de 80 (BMP-3, osteogenina), com posterior clonagem das BMPs 2 e 4 por Wozney et al., em 1988, abrindo a possibilidade para sua aplicação terapêutica⁴. Na

odontologia a rhBMP-2 tem sido a mais estudada destas proteínas obtendo-se sucesso para aumento ósseo em espessura e altura como nos casos de levantamento de seio maxilar^{3,22}, sendo assim proporcionando a instalação de implantes dentários em diversas situações limítrofes^{14,16}.

Em inúmeros casos clínicos a rhBMP-2 é associada a biomateriais em busca de maior volume e densidade óssea, consequentemente permitindo maior estabilidade na instalação dos implantes. Esta conduta vem de estudos em animais e humanos que demonstraram formação óssea quando se associa BMP a uma membrana de colágeno (ACS) e a outros biomateriais^{10,13,14,19}. Segundo Yoshida et al.²⁷ (2013), o efeito sinérgico entre rhBMP-2 e PRP (plasma rico em plaquetas), poderá fornecer uma abordagem altamente relevante para reconstrução óssea num futuro próximo.

Frente ao exposto acima, este estudo tem por objetivo levantar na literatura a indução óssea que o rhBMP-2 oferece, principalmente nos primeiros estágios de cicatrização, assim como volume ósseo para futura instalação de implantes. Além de diminuir a morbidade de outras técnicas tradicionais.

Revisão de literatura

Análises radiográficas e histológicas indicaram que a associação de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno absorvível induziu crescimento ósseo significativo em área de seio maxilar e o osso induzido remodela e amadurece durante o período entre a 19^a e 27^a semana após a sua implantação². Em 2005 o mesmo autor utilizou rhBMP-2/ACS nas concentrações de 1,50 mg/ml e 0,75 mg/ml para ganho ósseo em área de seio maxilar, sete meses após a enxertia, os cortes histológicos obtidos mostraram indução óssea em ambos os grupos da rhBMP-2³.

A osseointegração em implantes instalados em áreas reconstruídas com rhBMP-2 aumentou de 49% na semana inicial para 73% após 48 semanas de controle, mostrando que o osso induzido pela rhBMP-2 é forte o suficiente para o suporte de cargas mastigatórias²⁰. Biomecanicamente o efeito da proteína 2 óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP-2) em implantes osseointegrados mostrou na 12ª semana de estudo um pico de força e deslocamento de 795 N do grupo estudo (implantes + rhBMP-2) contra 618 N do grupo controle (implantes), resultado significativamente maior ($p=0,02$), assim como os valores de dureza e rigidez²¹. A formação óssea local e a osseointegração de implantes parcialmente ou totalmente cobertos com rhBMP-2 mostrou que a remodelação do osso residente foi estatisticamente significativa em relação à densidade e contato osso e implante. O grupo que utilizou implantes com recobrimento total de rhBMP-2 superou o outro com grupo com valores de $70,1 \pm 6,7\%$ contra $43,3 \pm 3,9\%$, para contato osso e implante ($p<0,05$)¹¹.

Implantes revestidos com rhBMP-2 nas concentrações de 0,75 ou 1,5 mg/ml mostraram formação óssea próxima a plataforma do implante. Já os sítios que receberam implantes revestidos com rhBMP-2 na concentração de 3 mg/ml mostraram formação óssea excedendo a plataforma dos implantes com deslocamento dos implantes e vazios multilobulares radiolúcidos em algumas áreas, revelando uma relação de dose de rhBMP-2 significativa ($p<0,05$)¹².

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 apresentou cicatrização entre 4 e 6 meses sem complicações. Todos os sítios apresentaram condições ósseas favoráveis para instalação de implantes sem necessidade de aumento ósseo adicional¹⁶. Outros autores apresentaram

uma série de casos de pacientes tratados com enxerto de rhBMP-2 em alvéolos pós-extração de molares. As análises histológicas demonstraram ausência de processo inflamatório e resíduos de materiais enxertados no osso nativo neoformado, tornando viável a instalação de implantes. O uso do rhBMP-2 nestes casos ofereceu reparo ósseo com maior conforto e menor morbidade que outras técnicas tradicionais para aumento ósseo¹³.

Em alvéolos pós-extração, a área de osso vital formado apresentou um valor médio de 49,6 %, com osso lamelar e osteócitos em lacuna, e a área de medula ou tecido fibroso compreendeu 50,4 % do total avaliado. A alta porcentagem de osso vital encontrado neste estudo sugere a colocação de implante em áreas tratadas com rhBMP-2/ACS em aproximadamente 4 meses sem complicações. Além de substituir enxertos xenógenos e alógenos combinados com membrana para preencher alvéolos pós-extração, diminuindo tempo e riscos inerentes destas técnicas²⁴.

Os implantes experimentais tratados com rhBMP-2 promoveram melhora significativa no aumento da densidade óssea pós-operatória (39,77), quando comparado aos implantes controles (8,21) $p < 0,05$. Os valores obtidos nas análises radiográficas deste estudo demonstraram um efeito positivo da aplicação de rhBMP-2 na superfície dos implantes, induzindo uma resposta óssea com incremento na radiopacidade¹⁷.

A incorporação de enxerto ósseo mineralizado xenógeno ao enxerto ósseo Infuse, com objetivo de diminuir a reabsorção e melhorar a densidade, apresentou resultados significativos mantendo as características de indução óssea da rhBMP-2²². Histologicamente a formação óssea em humanos usando rhBMP-2/ACS (Infuse, Medtronic) associado ao enxerto ósseo bovino (Bio-Oss, Geistlich), na proporção de 80/20,

apresentou resultados significativos, porém menores que o uso isolado do Bio-Oss para a regeneração óssea do seio maxilar¹⁰.

A aplicação clínica da rhBMP-2 para aumento ósseo em áreas de seio maxilar e região anterior de maxila apresentou condições ósseas favoráveis para instalação de implantes com cicatrização satisfatória sem maiores efeitos adversos, com exceção ao edema facial exacerbado¹⁴. Na maioria dos casos as BMPs são eficazes na reversão de condições patológicas em ortopedia e odontologia, diminuindo a morbidade cirúrgica e o tempo de internação, eliminando a necessidade de reintervenções cirúrgicas para correções anatômicas melhorando a qualidade de vida do paciente. Não há dúvida de que, graças aos avanços resultantes de estudos da utilização clínica destas proteínas, no futuro irão ser o padrão para o tratamento de patologias com recuperação óssea complexa. O uso clínico de BMPs está crescendo, por esta razão é necessário um maior número de ensaios clínicos duplo-cegos e randomizados para determinar a segurança e eficácia das BMPs⁴.

Discussão

O enxerto de osso 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, os riscos inerentes da técnica podendo causar parestesia, infecção, dor prolongada, fratura, maior tempo cirúrgico, maior sangramento entre outras, sugerem técnicas mais atrativas para aumento ósseo com menos morbidade^{8,15,16,23,26}.

A proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 associado a uma esponja de colágeno (rhBMP-2/ACS), apesar de apresentar um pós-operatório com maior edema^{2,14,15}, tem provado ter um apropriado sinal para indução de novo osso em preservação, aumento ósseo da crista alveolar e aumento ósseo em áreas de seio maxilar

para futura instalação de implantes^{3,9,13,14,16,20,22}. Segundo Marx et al.¹⁵ (2013), somados o tempo afastado do trabalho, necessidade de mais um cirurgião para remoção do enxerto da área doadora, uma quantidade maior de analgésico utilizado, maior tempo cirúrgico, entre outros, os custos operatórios se igualam entre a técnica padrão ouro e o uso da rhBMP-2. Porém, devemos ressaltar que no estudo de Marx foi realizado procedimento hospitalar envolvendo outros profissionais para remoção de enxerto autógeno, aumentando o custo desta técnica.

Misch¹⁶ (2010), Levin;Tawil¹³ (2012) e Wallace et al.²⁴ (2014), avaliaram uma série de casos utilizando 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, em dentes anteriores e posteriores, para futura instalação de implantes. Em um período entre 4 e 6 meses de reparo todos os sítios apresentaram condições ósseas favoráveis para instalação de implantes sem necessidade de aumento ósseo adicional, indicando maior conforto e menos morbidade que outras técnicas tradicionais para aumento ósseo.

Tarnow et al.²² (2010) e Kao et al.¹⁰ (2012) avaliaram a associação de biomaterial xenógeno com a rhBMP-2 em áreas de seio maxilar encontrando bons resultados para aumento de volume, altura e densidade óssea, assim como Froum et al.⁷ (2014), avaliando radiograficamente a combinação de rhBMP-2 com enxerto alógeno em 36 seios maxilares. Porém Kao et al.¹⁰ (2012), sugeriu ao clínico considerar o uso somente do Bio-Oss para a regeneração óssea do seio maxilar, pois em seu estudo a porcentagem de osso neoformado no grupo rhBMP-2 associado ao Bio-Oss foi inferior (16,04%) ao grupo onde o Bio-Oss foi utilizado isoladamente (24,85%). No entanto, os relatos de Jensen;Cottam⁸ (2013), apresentaram resultados promissores utilizando somente rhBMP-2/ACS nos casos de

enxerto interposicional em seio maxilar com aumento ósseo vertical de aproximadamente 13 mm em todos os pacientes e sucesso nos doze implantes instalados nestas áreas.

A instalação de implantes revestidos ou cobertos por rhBMP-2, em defeitos supra-alveolares peri implantares criados na mandíbula de animais, mostrou ser um efetivo protocolo para o procedimento de aumento vertical da crista alveolar e instalação imediata de implantes dentários^{5,6,11,12,25}. Segundo Qahash et al.¹⁸ (2007), o tratamento de superfície dos implantes com rhBMP-2 tem um efeito positivo na osseointegração com o osso neoformado e o osso nativo, melhorando o contato entre osso e implante (BIC), concordando com os achados de Sykaras et al.²¹ (2004), Becker et al.¹ (2006) e de Pacheco et al.¹⁷ (2010), que em seu estudo, em humanos, demonstrou através de análises radiográficas uma melhora significativa da densidade óssea pós-operatória dos implantes experimentais tratados com rhBMP-2 (39,77), quando comparado aos implantes controles (8,21) $p<0,05$.

O osso induzido pelo rhBMP-2 é forte o suficiente para o suporte de cargas mastigatórias e o osso neoformado é remodelado após estresse mecânico sem reabsorção^{3,20}. 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^{15,23,24}. Resultado das suas propriedades biológicas que induzem a diferenciação das células mesenquimais nos osteoblastos, estimulando a osteogênese durante o processo de remodelação e cicatrização¹⁴.

Conclusão

Através da revisão de literatura apresentada podemos concluir que o estímulo regenerativo e vascular que a rhBMP-2 oferece, sempre acelera a formação óssea, com um potencial importante principalmente nos primeiros estágios da cicatrização.

Assim como outras técnicas tradicionais a rhBMP-2, devido as suas propriedades biológicas, induziu neoformação óssea em altura, volume e densidade para futura instalação de implantes e suporte das forças compressivas em casos limítrofes, tanto em maxila quanto em mandíbula.

Apesar de apresentar um pós-operatório com maior edema, a rhBMP-2 é uma técnica mais atrativa com menos morbidade, que diminui o stress cirúrgico e o tempo de tratamento dos nossos pacientes.

Todavia, o custo financeiro desta modalidade de tratamento ainda é um empecilho para o desenvolvimento de pesquisas e a popularização de seu uso na clínica odontológica.

The use of rhBMP-2 in implantology: a literature review

Abstract

The loss of alveolar bone following tooth extraction is well documented, horizontal bone resorption begins shortly after extraction and can approach 50% of the ridge width at 12 months. Conventional approaches to bone grafting augmentation for future implants placement involve materials with osteoconductive, osteoinductive properties and should be selected according to the degree of defect. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an acellular collagen sponge (rhBMP-2/ACS), despite present a post-operative with more edema, has proven to be an appropriate signal for the new bone induction in ridge preservations and sinus augmentations in the maxilla for future implants placement.

This study aimed to investigate the literature bone induction that the rhBMP-2 offers, especially in the early stages of healing, as well as evaluate bone volume for future implant placement and also reduce the morbidity of the other traditional techniques.

Descriptors: bone graft, dental implants, recombinant human bone morphogenetic protein-2

Referências

1. Becker J, Kirsch A, Schwarz F, Chatzinikolaïdou M, Rothamel D, Lekovic V, et al. Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig*. 2006;10(3):217–24.
2. Boyne P, Marx R, Nevins M, Triplett G, Lázaro E, Lilly L, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1997;17(1):11-25.
3. Boyne P, Lilly L, Marx R, Moy P, Nevins M, Spagnoli D, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(12):1693-1707.
4. 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.
5. Casap N, Laster Z, Laviv A, Debecco M, Alterman M, Cottam J, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 confined by an imperforate titanium shell over high-profile dental implants in rabbit tibiae: a pilot bone augmentation study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):349-56.
6. 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):751–7.
7. 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.

8. Jensen O T, 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):415–23.
9. 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.
10. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(1):61–7.
11. Lee J, Decker JF, Polimeni G, Cortella CA, Rohrer MD, Wozney JM, et al. Evaluation of implants coated with rhBMP-2 using two different coating strategies: a critical-size supraalveolar peri-implant defect study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2010;37(6):582–90.
12. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 radiographic observations. *Clin. Oral Implants Res*. 2008;19(10):1027–33.
13. Levin BP; Tawil P. Posterior tooth replacement with dental implants in sites augmented with rhBMP-2 at time of extraction – a case series. *Compend Contin Educ Dent*. 2012;33(2):104-8, 110; quiz111-2.
14. Luiz J, Padovan LE, Claudino M. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 in augmentation procedures: case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(5):1198–1203.
15. Marx RE, Armentano L, Olavarria A, Samaniego J. RhBMP-2/ACS grafts versus autogenous cancellous marrow grafts in large vertical defects of the maxilla: an unsponsored randomized open-label clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(5):243-51.
16. 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.
17. Pacheco CR, Campoli MA, Gomes SSR, Simamoto Júnior PC, Fernandes Neto AJ. Implantes dentários recobertos com proteína morfogenética óssea recombinante humana tipo-2. *Ver Gaúcha Odontol*. 2010;58(3):333-7.

18. Qahash M, Hardwick R, Rohrer MD, Wozney JM, Wikesjö UM. Surface-etching enhances titanium implant osseointegration in newly formed (rhBMP-2 induced) and native bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(3):472-7.
19. Schwarz F, Ferrari D, Sager M, Herten M, Hartig B, Becker J. Guided bone regeneration using rhGDF-5- and rhBMP-2-coated natural bone mineral in rat calvarial defects. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(11):1219–30.
20. Seto I, Tachikawa N, Mori M, Hoshino S, Marukawa E, Asahina I, et al. Restoration of occlusal function using osseointegrated implants in the canine mandible reconstructed by rhBMP-2. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):536-41.
21. Sykaras N, Iacopino AM, Triplett RG, Marker VA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osseointegration of dental implants: a biomechanics study. *Clin Oral Investig*. 2004;8(4):196–205.
22. Tarnow DP, Wallace SS, Testori T, Froum SJ, Motroni A, Prasad HS. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2/acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30(2):139–49.
23. 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.
24. 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):132-7.
25. Wikesjö UM, Sorensen RG, Kinoshita A, Wozney JM. RhBMP-2/ α BSM[®] induces significant vertical alveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002;4(4):174-82.
26. Yamashita M, Nevins M, Jones AA, Schoolfield J, Cochran D. A pilot experimental lateral ridge augmentation study using bone morphogenetic protein 2 in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010;30(5):457-69.
27. Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP2. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(3):163–72.

5. Referências

1. Becker J, Kirsch A, Schwarz F, Chatzinikolaïdou M, Rothamel D, Lekovic V, et al. Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig*. 2006;10(3):217–24.
2. Boyne P, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lázaro E, Lilly LC, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1997;17(1):11-25.
3. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(12):1693-707.
4. 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.
5. Casap N, Laster Z, Laviv A, Debecco M, Alterman M, Cottam J, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 confined by an imperforate titanium shell over high-profile dental implants in rabbit tibiae: a pilot bone augmentation study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):349-56.
6. 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):751–7.
7. 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.
8. 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):415–23.
9. 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.
10. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(1):61–7.

11. Lee J, Decker JF, Polimeni G, Cortella CA, Rohrer MD, Wozney JM, et al. Evaluation of implants coated with rhBMP-2 using two different coating strategies: a critical-size supraalveolar peri-implant defect study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2010;37(6):582–90.
12. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 radiographic observations. *Clin. Oral Implants Res*. 2008;19(10):1027–33.
13. Levin BP; Tawil P. Posterior tooth replacement with dental implants in sites augmented with rhBMP-2 at time of extraction – a case series. *Compend Contin Educ Dent*. 2012;33(2):104-8, 110; quiz111-2.
14. Luiz J, Padovan LE, Claudino M. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 in augmentation procedures: case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(5):1198–203.
15. Marx RE, Armentano L, Olavarria A, Samaniego J. RhBMP-2/ACS grafts versus autogenous cancellous marrow grafts in large vertical defects of the maxilla: an unsponsored randomized open-label clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(5):243-51.
16. 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.
17. Pacheco CR, Campoli MA, Gomes SSR, Simamoto Júnior PC, Fernandes Neto AJ. Implantes dentários recobertos com proteína morfogenética óssea recombinante humana tipo-2. *Rev Gaúcha Odontol*. 2010;58(3):333-7.
18. Qahash M, Hardwick R, Rohrer MD, Wozney JM, Wikesjö UM. Surface-etching enhances titanium implant osseointegration in newly formed (rhBMP-2 induced) and native bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(3):472-7.
19. Schwarz F, Ferrari D, Sager M, Herten M, Hartig B, Becker J. Guided bone regeneration using rhGDF-5- and rhBMP-2-coated natural bone mineral in rat calvarial defects. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(11):1219–30.
20. Seto I, Tachikawa N, Mori M, Hoshino S, Marukawa E, Asahina I, et al. Restoration of occlusal function using osseointegrated implants in the canine mandible reconstructed by rhBMP-2. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):536-41.

21. Sykaras N, Iacopino AM, Triplett RG, Marker VA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osseointegration of dental implants: a biomechanics study. *Clin Oral Investig*. 2004;8(4):196–205.
22. Tarnow DP, Wallace SS, Testori T, Froum SJ, Motroni A, Prasad HS. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2/acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010;30(2):139–49.
23. 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.
24. 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):132-7.
25. Wikesjö UM, Sorensen RG, Kinoshita A, Wozney JM. RhBMP-2/ α BSM[®] induces significant vertical alveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002;4(4):174-82.
26. Yamashita M, Nevins M, Jones AA, Schoolfield J, Cochran DL. A pilot experimental lateral ridge augmentation study using bone morphogenetic protein 2 in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010;30(5):457-69.
27. Yoshida K, Sumita Y, Marukawa E, Harashima M, Asahina I. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP2. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(3):163–72.

6. Anexo

Normas a serem seguidas para publicação na Revista Full Dentistry in Science

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