



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



Josimar Camelo

Cirurgião-dentista

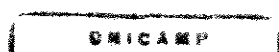
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

**UTILIZAÇÃO DA PROTEÍNA ÓSSEA MORFOGENÉTICA (BMP) NA
REGENERAÇÃO ÓSSEA EM IMPLANTODONTIA. REVISÃO DA
LITERATURA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica - Área de Cirurgia.

PIRACICABA - SP

2001





UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



Josimar Camelo

Cirurgião-dentista

**UTILIZAÇÃO DA PROTEÍNA ÓSSEA MORFOGENÉTICA (BMP) NA
REGENERAÇÃO ÓSSEA EM IMPLANTODONTIA. REVISÃO DA
LITERATURA**

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica - Área de Cirurgia.

**Este exemplar foi devidamente corrigido,
de acordo com a Resolução CCPG-036/83**

CPG. 306/2001

Assinatura do Orientador

PIRACICABA - SP

2001

Ficha Catalográfica

C144u Camelo, Josimar.
Utilização da proteína óssea morfogenética (BMP) na
regeneração óssea em implantodontia. Revisão da literatura. /
Josimar Camelo. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2001.
xii, 52f. : il.

Orientador : Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria
Barbosa.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Ossos - Regeneração. I. Barbosa, José Ricardo de Albergaria.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia
de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 15 de Fevereiro de 2001, considerou o candidato JOSIMAR CAMELO aprovado.

1. Prof. Dr. JOSE RICARDO DE ALBERGARIA BARBOSA

A handwritten signature in black ink, appearing to be "JR", written over a horizontal line.

2. Prof. Dr. ROBERTO HENRIQUE BARBEIRO

A handwritten signature in black ink, appearing to be "RHB", written over a horizontal line.

3. Prof. Dr. RENATO MAZZONETTO

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Renato", written over a horizontal line.

“O verdadeiro sábio é aquele que busca o infinito da sabedoria no início do conhecimento.”

Jotacê

*A **Deus**, sempre presente em todos os instantes de minha vida.*

*A meus pais, **José e Luzia**, presença constante em toda a minha vida e sempre fortalecendo-me nos momentos mais difíceis.*

*Aos meus “guerreiros” (filhos) **Daniel e Gabriel**, a ternura do sorriso, o brilho do olhar, a chama viva da essência do meu viver.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao professor **Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa**, um mestre exemplar, ser humano de caráter singular, orientador seguro, sereno e respeitador.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao mestre e amigo **Paulo Maria Santos Rabelo**, meu notável gurú a quem devo muito a minha formação profissional.

Meus agradecimentos:

Ao Prof. Dr. **Oton de Carvalho Bastos**, Reitor da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) que, pela valorização do ensino, favoreceu a realização do Mestrado Interinstitucional.

Ao Prof. Dr. **Hermano de Medeiros Ferreira Tavares**, Reitor da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) que permitiu o convênio de cooperação acadêmica para a realização do Mestrado Interinstitucional em Clínica Odontológica com a Universidade Federal do Maranhão.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

Ao Prof. Dr. **Antonio Wilson Sallum**, diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas por ter disponibilizado a Instituição para a realização do Mestrado Interinstitucional em Clínica Odontológica com a Universidade Federal do Maranhão.

À Prof^a. Dr.^a **Altair A. Del Bel Cury** que, na qualidade de coordenadora da pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP)-UNICAMP, foi fundamental, tornando possível a conquista deste objetivo.

À Prof^a. Dr.^a **Flor de Maria P. Mendes**, coordenadora do Mestrado Interinstitucional em Clínica Odontológica da UFMA, pela dedicação.

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Passeri chefe da Área de Cirurgia Buco Maxilo Facial da FOP (Unicamp), pela indispensável contribuição à realização desta obra.

À Prof.^a Dra.^a Célia Mariza Rizzante Barbosa pelo auxílio indispensável à realização desta obra.

Aos **professores do Curso de Pós Graduação em Clínica Odontológica** da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, meu reconhecimento e gratidão pela dedicação na transmissão do conhecimento.

Aos professores da disciplina de Cirurgia Bucomaxilo Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (Unicamp), Prof.^o Dr. **Márcio de Moraes** e Prof.^o Dr. **Roger Willians**, pela preciosa colaboração nesta minha formação.

À colega **Consuelo Castro** pela sua ajuda indispensável na realização deste trabalho.

Ao **Prof.^o Dr. Eulásio Taga**, do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Odontologia USP (Bauru) pela ajuda de material didático.

À colega **Érika Fonseca**, mesmo distante, muito atarefada, forneceu valiosa contribuição a esta obra.

À amiga Márcia Lavado (Bauru) pela sua importante ajuda na obtenção da literatura.

Ao amigo “irmão” **Antônio Ferreira Júnior**, pela amizade, convivência e companheirismo ao longo de toda essa jornada.

Ao amigo, companheiro, “irmão” **Eider Guimarães Bastos**, um lutador incansável, um incentivador dessa minha caminhada.

Ao **mestre Ferreira** pela amizade e convivência ao longo dessa jornada.

Aos amigos irmãos **Rabelo (Paulo e Luiz)** pela amizade, confiança e profissionalismo.

A todos **os colegas** do curso de mestrado e doutorado da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (UNICAMP), apesar de pouco convívio, forneceram-me valiosa colaboração.

Às colegas **Áurea, Adriana, Fernanda, Lucíola, Rosana, Sorária, Tétis**, notáveis “guerreiras”, pela força de vontade que tivemos juntos em desbravar terras desconhecidas em busca de conhecimentos.

Ao **Carlos** “expert” da computação, pelo seu formidável trabalho na digitação dessa dissertação.

Aos **funcionários** da Biblioteca e do Centro de Processamento de Dados da FOP, pela valiosa ajuda.

Às funcionárias **Sônia Maria Arthur e Érica Pinho**, da Coordenadoria de Pós-graduação da FOP-Unicamp pela atenção prestada.

A todas as **pessoas amigas** que embora não citadas, colaboraram na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Biomateriais: osseoindutores e osseocondutores	6
2.1.1 Osseoindutores.....	6
2.1.2 Osseocondutores.....	11
2.2 Estruturas das BMP(s)	15
2.3 Mecanismos de ação	17
2.4 Carreadores da BMP	18
2.5 Estudos clínicos da utilização da proteína óssea morfogenética	21
3 PROPOSIÇÃO	41
4 DISCUSSÃO	42
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi apresentar uma revisão da literatura sobre a proteína óssea morfogenética, enfatizando a sua estrutura, mecanismo de ação, tipos de carreadores, sua importância na formação óssea e os estudos mais recentes e relevantes na Implantodontia. A proteína óssea morfogenética (BMP), é membro da superfamília dos fatores transformantes de crescimento (TGF- β). Foi identificada em 1965 por um norte-americano chamado Marshal Urist, que mostrou que essa proteína extraída da cortical óssea bovina, poderia induzir a formação de novo osso quando implantada em locais não-ósseos. Atualmente, muitos trabalhos têm objetivado a melhora da regeneração óssea através do uso de BMPs isoladas em substituição aos enxertos ósseos. Conclui-se que a proteína óssea morfogenética é capaz de induzir neoformação óssea de maneira eficaz, tornando-se uma alternativa na substituição dos enxertos ósseos na Implantodontia.

ABSTRACT

The aim this paper is to show a literature review about the bone morphogenetic protein (BMP), calling attention to its structure, mechanism of action, kinds of carriers and its importance on bone neoformation. The bone morphogenetic protein makes part of the superfamily: Transforming Growth Factors (TGF- β). In 1965, the BMP was identified by Marshall Urist, who showed that this protein extracted from bone marrow could induce a bone neoformation when implanted in sites without bone. Recently, a lot of studies have been looking for a better bone regeneration by the use of BMPs alone in substitution of bone grafts. It's concluded that the bone morphogenetic protein is able to induce a bone neoformation by an efficient way, being an alternative as a substitute to bone grafts in Implantology.

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes saltos da odontologia nas últimas décadas foi a introdução da implantodontia que teve seu início a partir dos estudos do grupo de Branemark, permitindo uma acentuada melhora na qualidade da reabilitação bucal. Os implantes propostos por Branemark foram denominados de implantes dentais osseointegrados. No início as colocações destes implantes eram limitadas as áreas com osso disponível, desprezando-se aquelas que não possuíam quantidade óssea suficiente. Com o uso dos biomateriais e a melhoria das técnicas cirúrgicas passou-se a ampliar suas indicações e exigir maiores cuidados com os aspectos estéticos e biomecânicos (BRANEMARK et al., 1977).

Os avanços tecnológicos e os inúmeros achados biológicos tem proporcionado importantes conhecimentos e opções de tratamentos ao cirurgião dentista. Principalmente no campo dos materiais de enxertos, com a identificação e clonagem das proteínas ósseas morfogenéticas.

As proteínas óssea morfogenéticas (BMPs) são membros da família dos fatores transformadores de crescimento b (TGF-b) que foram extraídas e posteriormente, purificadas por *Urist et al.*, em 1965, através da descalcificação da matriz de osso bovino, e que possui a capacidade de induzir a neoformação óssea quando implantada em sítios não osteogênicos (URIST, et al., 1971).

O mecanismo de ação das BMPs, não é completamente entendido, acredita-se que elas promovam a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e condroblastos, e subsequente neoformação óssea. (RUTHERFORD et al., 1992)

CAÚLA et al. (1999), relataram que é de grande importância para a efetiva utilização dessas proteínas a presença de um carreador ideal que possa ser seguro, biocompatível e que deva ser reabsorvido à medida em que vai ocorrendo neoformação óssea.

Nos últimos anos vários estudos científicos vêm explorando o uso clínico das proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), embora, a maioria desses artigos estejam limitados a estudos em animais, trabalhos em humanos estão começando a ser publicados.

NUNES et al. (1999) afirmam que muitos estudos têm mostrados resultados promissores das BMPs, em praticamente todas as áreas da odontologia, como a periodontia em que a BMP aumenta a reparação de osso, cimento e tecido conjuntivo; na dentística, havendo formação de dentina quando usada como agente capeador pulpar; na implantodontia quando usada no reparo ósseo em defeitos periimplantar, promovendo uma osseointegração mais rápida e na cirurgia, para correções de vários defeitos ósseos procedentes de patologias ou fraturas.

O tratamento de escolha para a maioria dos defeitos ósseos é o autoenxerto. Estes fornecem BMPs e um substrato adequado no qual as células que formam o osso podem se inserir. Se preparado e manuseado adequadamente, o auto enxerto é também uma boa fonte de células que formam o osso. Os benefícios do autoenxerto nem sempre compensam os riscos de um procedimento cirúrgico adicional (por exemplo, pacientes imunodeprimidos ou para reparos de pequenos defeitos). Nestes casos, podem ser melhor usar materiais alternativos de reparo. (MARDEN et al., 1994)

É importante ter em mente que para o sucesso do uso da BMP, ela deve ser manuseada criteriosamente e não dispensando a utilização de técnicas cirúrgicas adequadas quando da sua aplicação. (ONG et al., 1997)

Assim, nesta contínua busca de encontrar um material que possa substituir o enxerto ósseo adequadamente, o objetivo dessa dissertação foi apresentar as mais recentes pesquisas sobre as BMPs, enfatizando sua importância na formação óssea e sua utilização na implantodontia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Biomateriais – osseoindutores e osseocondutores

Com objetivos de se encontrar um material ideal que possa substituir os enxertos ósseos autógenos, recentes pesquisas têm introduzido os biomateriais, osseoindutores e osseocondutores.

2.1.1 Osseoindutores

É um processo que transforma células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ou condroblastos por meio de fatores encontrados somente no osso vital (JENSEM et al., 1998)

SATO et al. (1991) afirmam que é necessário utilizar um carreador ideal para que os biomateriais osseoindutores possam ser totalmente substituídos por novo osso do hospedeiro, sem deixar resquício do material estranho no local.

O osso autógeno é considerado o melhor material de enxerto há muito tempo, e é atualmente o único material osteogênico disponível. Ele age na cicatrização óssea durante os processos de osteogênese, osseoindução e osseocondução. (HARRIS, 1997)

O osso cortical estimula a osteogênese somente pelas células sobreviventes, que são encontradas em menor número que no osso esponjoso. Porém ele provê a maior parte da proteína morfogenética óssea (BMP), que é o agente indutivo biológico essencial para a osseointegração (GROSS, 1997).

CAÚLA et al. (1999), citam que na maioria dos bancos ósseos não se verificam a presença ou atividade da BMP no osso desmineralizado (DFDBA), nem a habilidade de este induzir novo osso.

BMPs são compostos osseointegradores que induzem neoformação óssea no local da implantação. Este osso apresenta todas as características de osso normal, inclusive formação de cartilagem e ossificação endocondral (XIANG et al., 1993).

Entre os materiais osseointegradores, os enxertos ósseos autógenos são os mais utilizados na implantodontia, no aumento da crista alveolar, em preenchimentos de defeitos periimplantar e em procedimentos de elevação do seio maxilar (GUNNÉ & NYSTRAN, 1995).

Na obtenção de um enxerto autógeno, exige-se um segundo procedimento cirúrgico, que ocorre maior morbidez do paciente e possibilidade de não se obter uma quantidade suficiente do material, principalmente, quando removido em áreas intra-orais. São situações que levam à utilização de aloenxerto

e enxerto aloplástico, como materiais alternativos (RUMMELHART et al., 1989).

As áreas doadoras de enxertos ósseos autógenos, mais comumente utilizadas são: crista ilíaca (porção anterior e superior), costela, calvária, tíbia anterior, sítios intraorais (sínfise mentoniana, região retromandibular, túber da maxila) e os enxertos microvasculares, como a fíbula (BOYNE, 1997).

MISCH et al. (1992) selecionaram onze pacientes com deficiências alveolares da maxila para tratamentos com enxertos ósseos obtidos da sínfise mandibular e posterior inserção de implantes. A obtenção e fixação do enxerto foi realizada com técnicas cirúrgicas adequadas em ambulatório. O enxerto foi fixado ao local com parafuso de titânio. Após 4 meses de cicatrização a área foi exposta cirurgicamente, medida, avaliada, removidos os parafusos de fixação e os implantes inseridos. Os resultados indicaram uma baixa reabsorção do enxerto, viabilizando a inserção de implantes nos locais planejados. Os autores concluíram que, com relação a outras técnicas de regeneração óssea para inserção de implantes, uma quantidade óssea superior foi obtida e em um curto período de cicatrização, o que torna-se viável os enxerto ósseo da sínfise mentoniana nos defeitos alveolares na reabilitação com implantes dentários.

ASTRAND, NORD & BRANEMARK (1996), avaliaram o comportamento de implantes de titânio e enxerto ósseo onlay em maxila atrófica, de 17 pacientes masculinos e femininos, que receberam 92 implantes. O enxerto foi obtido da

parte anterior da crista ilíaca. Com os enxertos estabilizados, implantes de titânio rosqueados foram inseridos, fixando os enxertos. Na maioria dos casos 5 a 6 implantes foram utilizados, e todos os pacientes acompanhados por um período de 3 anos. O sucesso foi de 75% após os 3 anos, onde os autores concluíram que, embora, tenha ocorrido a perda de alguns implantes, o enxerto *onlay* é um método viável em maxila atrófica.

NEYT et al. (1997) realizaram procedimentos de elevação do seio maxilar utilizando osso autógeno esponjoso com hidroxiapatita, e reconstrução de rebordo anterior da maxila com crista ilíaca, para colocação de implantes após 4 meses. Foram utilizados 17 pacientes, obtendo-se um sucesso de 97,5%, 6 meses após reabilitação protética.

POGREL et al. (1997) avaliaram enxertos ósseos vascularizados e não-vascularizados em defeitos mandibulares de 68 pacientes. Observaram que os não-vascularizados apresentam melhores resultados em pacientes não-irradiados que possuíam defeitos pequenos e tecidos mais adequados, e que a taxa de insucessos do enxerto não-vascularizado aumenta proporcionalmente com o seu tamanho. Em defeitos superiores a 9 cm deverão ser usados com cautela.

BECKER et al. (1998) estudaram os efeitos osseoindutivos e/ou osseocondutivos do DFDBA, osso xenogênico bovino, osso autógeno e bBMP/NCP em alvéolos recém-extraídos, onde foram inseridos micro-implantes

de titânio (2 × 5mm). Neste estudo foram avaliados 5 pacientes. Os resultados revelaram que osso bovino, DFDBA e osso autógeno não promoveram a cicatrização de alvéolos. Nos locais com bBMP/NCP haviam osso vital jovem e lamelar. Osso bovino xenogênico e DFDBA não contribuíram na integração dos micro-implantes. Os autores referem que as diferenças entre estes estudos em relação a outros poderão estar relacionadas a velocidade de cicatrização, localização da implantação e o tempo de biópsia.

BLOCK et al. (1998) avaliaram o comportamento a longo prazo (5 a 10 anos) de implantes de titânio revestidos com hidroxiapatita (HA), inseridos no enxerto ósseo em procedimento de elevação do seio maxilar e aumento de rebordo alveolar. Essas avaliações foram realizadas por meios de tomografias computadorizadas e mostraram que os enxertos ósseos autógenos permaneciam inseridos nos seios maxilares, e os resultados eram melhores do que aqueles em que o osso desmineralizado foi utilizado.

PANSEGRAU et al. (1998) fizeram um estudo para comparar o enxerto autógeno córtico-esponjoso particulado ao enxerto córtico-esponjoso liofilizado. Os enxertos foram colocados ao redor de roscas expostas de implantes de titânio, no íliaco de 15 cães. Os animais foram sacrificados aos 1, 2 e 3 meses após procedimentos. Os resultados revelaram no 1º mês que não houve diferença estatística no grau de osseointegração dos dois enxertos. No 2º mês observaram um grau maior de osseointegração nos locais de enxertos autógenos cortico-

esponjosos. No 3º mês ocorreu uma osseointegração de 70% no osso autógeno cortico-esponjoso e 33% no liofilizado. Concluíram que os implantes osseointegraram em maior grau nos enxertos ósseos autógenos particulado que nos implantes que tinham enxertos liofilizados particulados.

TONG et al. (1998) avaliaram a taxa de sucesso de implantes inseridos em seio maxilar, que foram submetidos à aumento volumétrico com vários materiais de enxerto. Os resultados revelaram uma taxa de sucesso de 90% para osso autógeno (130 pacientes com 484 implantes em um período de 6 a 60 meses). A combinação de HA e osso autógeno obteve sucesso de 94% (104 pacientes com 363 implantes, acompanhados por 18 meses); 98% de sucesso para a combinação de osso desmineralizado liofilizado (DFDBA) e HA (50 pacientes com 215 implantes, acompanhados por 7 a 60 meses); 87% para HA sozinha (11 pacientes com 30 implantes acompanhados por 18 meses). Um total de 10 estudos foram avaliados: 6 relatos para o osso autógenos, 3 para a combinação osso autógeno e HA. A combinação DFDBA/HA e HA sozinha somente 1 estudo. Os resultados dos estudos sugerem que as taxas de sobrevivência dos implantes são similares para esses tipos de materiais de enxertos avaliados.

2.1.2 Osseocondutores

Osseocondução provê uma matriz física, ou seja, um arcabouço bio-

inerte satisfatório para deposição de novo osso. Oferece uma estrutura para ajudar o osso a crescer no seu interior ou na periferia. Materiais osseocondutores (frequentemente inorgânicos), requerem osso remanescente ou células mesenquimais diferenciadas para estimular o crescimento ósseo em suas superfícies. (GROSS, 1997).

SATO et al. (1991) argumentam que os carreadores da BMP ou preenchedores de espaço, como a hidroxiapatita, colágeno bovino, tricálcio fosfato e os polímeros que são biomateriais osseocondutores, não induzem a formação óssea, mas fornece um suporte estrutural no qual o osso pode crescer. Na regeneração óssea eles necessitam de um elemento osseoindutivo para que esta seja mais efetiva.

JENSEN et al. (1998) enfatizam que osso autógeno usa a osteogênese, osseoindução e osseocondução durante a formação óssea. Porém, os aloenxertos (cortical ou trabecular) são osseocondutores, possuem ação duvidosa osseoindutora, são não osteogênico e demora muito para neoformar osso e osseointegrar. Os materiais aloplásticos (naturais ou sintéticos) são considerados osseocondutores.

XIANG et al. (1993) afirmam que o titânio é um material biocompatível, inerte, possui boa habilidade osseocondutiva, mas não parece promover a osseoindução.

CONSOLE & VALADÃO Jr. (1994) fizeram um estudo em 15 ratos, para avaliar o efeito de HA microporosa macrogranular nacional inserida em defeitos mandibulares. Os animais foram sacrificados nos períodos de 3, 9 e 24 semanas após a inserção do material, a avaliação foi feita radiograficamente e histologicamente. Os resultados revelaram pouca ou nenhuma regeneração óssea neste período, tecido conjuntivo fibroso envolvendo as partículas do HA. Concluíram que HA restabelece a forma do tecido perdido por preenchimento do defeito ósseo. Não promove neoformação óssea.

FETNER et al. (1994) relatam que nas últimas duas décadas, as cerâmicas, como a HA e fosfatotricálcio (TCP) e os polímeros, têm sido comumente utilizados como substitutos de enxertos ósseos autógenos. Foram desenvolvidos para serem bem tolerados e seguros. Porém, devido à pouca habilidade das cerâmicas em estimular nova ligação, elas são limitadas a correção de alguns defeitos ósseos.

MARZOLA et al. (1996) estudaram o uso da bioapatita, osseobond, membrana dentoflex e aglutinante dentoflex em exodontias de dentes inclusos e enucleações císticas, na tentativa de reconstruir perdas ósseas. Concluíram que os materiais apresentam um bom comportamento biológico excelente, sem sinais de rejeição e eliminação, conseguindo sucessos satisfatórios.

MULATINHO & TAGA (1996) realizaram a inserção de implante de

titânio em alvéolos logo após a extração dentária, associado com um enxerto composto de matriz óssea bovina desmineralizada (osseobond) e hidroxiapatita (HA). Após 6 meses, mostraram que são substituídos por tecido ósseo neoformado em fase adiantada de organização, ocorrendo reabsorção da matriz liofilizada, sem que ela fosse incorporada no tecido ósseo neoformado, podendo ter ocorrido um processo de osseoindução.

ZENÓBIO et al. (1997) realizaram uma revisão de literatura sobre a utilização de biomateriais na reabilitação bucal. Concluíram que existem várias técnicas e biomateriais utilizados na regeneração óssea guiada. Todos buscam o mesmo objetivo: de isolar células inviáveis na regeneração tecidual, favorecendo a migração daquelas com potencial regenerativo, utilizando-se barreiras físicas em conjunto com materiais osseoindutores e/ou osseocondutores.

ZENÓBIO et al. (1998) acreditam que a matriz de osso bovino liofilizado (osseobond) apresenta uma atividade osseoindutora, pela liberação de fatores protéicos de crescimento que estimulam a transformação de células indiferenciadas em osteoblastos. Sendo o osteobond um material de rápida absorção, deve ser associado com a hidroxiapatita reabsorvível ultrafina e microgranular (bioapatita) que possui absorção mais lenta.

2.2 Estruturas das BMP(s)

Treze proteínas foram purificadas e clonadas. Elas são chamadas de BMP-1 a BMP-13. Está bem definido que a BMP isolada da matriz cortical óssea bovina induz as células mesenquimais a formar cartilagem e tecido ósseo. Estudos básicos sobre a BMP estão direcionados à natureza química e seus mecanismos de indução. Entretanto, do ponto de vista clínico, a utilização desta proteína para formar osso e regenerar defeitos é necessária (YAMAZAKI et al., 1987).

MARDEN et al. (1994) relatam que muitos trabalhos têm objetivado a melhora da regeneração óssea através do uso de BMPs isoladas. Vários membros dessa família de proteínas foram purificados de extratos de uréia e guanidina da matriz óssea bovina desmineralizada (DBM).

A análise dos aminoácidos das proteínas isoladas que possuem atividades morfogenética óssea, permitiu o reconhecimento de sete peptídeos únicos (BMP-1 a BMP-7). Infelizmente, o uso prático das BMPs nativas é severamente limitado por sua baixa concentração no osso, ou seu inadequado e insuficiente conhecimento (NILSSON et al., 1986).

WANG et al. (1990), enfatizam que a rhBMP-2 foi a primeira molécula de proteína óssea morfogenética a ser estudada com detalhes, foi produzida

utilizando uma célula mamária (células do ovário de hamsters chineses – CHO), que fora inoculada com o gene contendo o código da BMP-2 humana.

A purificação e a caracterização das moléculas das células da rhBMP-2 indicam que esse material é glicosado, duplo e processado da mesma forma que as moléculas de BMP encontradas no osso, mesmo sendo a BMP-2 da superfamília dos fatores transformantes de crescimento – b (TGF-b), sua atividade é diferente destes. O TGF-b é um fator de crescimento, o que causa diversas atividades de crescimento, com maior atuação na regeneração de tecidos moles do que na formação óssea. A BMP-2 localiza-se na diferenciação celular, promovendo a osseoindução. (WANG et al., 1990)

A BMP-1 é uma proteinase-C procolágeno e as outras (BMP-2 a 13) são membros da superfamília TGF-b de proteínas secretadas. As BMPs podem ser agrupadas em subclasses de acordo com a sua estrutura, e uma delas compreende as BMPs – 2 e 4, que são chamadas BMP-2A e BMP-2B. A BMP-4 humana é sintetizada como um resíduo 408 pré-pró-proteína e é clivado pós-translação para produzir um peptídeo carboxil-terminal ativo de 116 resíduos. Este tem 7 resíduos cisteínicos conservados e é glicosilado. A estrutura tridimensional da BMP-7 é provavelmente, similar às da BMP-4. Cada monômero é mantido unido por pontes dissulfídicas entre 3 pares de cisteínas, em uma conformação chamada “nó de cisteína”, a 7ª cisteína média a dimerização. (LEONG & BRICKELL, 1996)

2.3 Mecanismos de ação

BMPs são compostos osseoindutores que induzem neoformação óssea no local da implantação. O mecanismo de ação desta proteína não é totalmente compreendido, acredita-se que elas estimulam a diferenciação de células mesenquimais em condroblastos e osteoblastos, conseqüentemente, formação de tecido ósseo. (XIANG et al., 1993; YAN et al., 1994; WOSNEY, 1995).

A formação de cartilagem e osso induzido pela BMP é um processo complexo de múltiplos estágios, que envolve a ação de vários fatores de crescimento produzidos localmente, e de hormônios disponíveis sistemicamente (URIST et al., 1979)

Várias proteínas morfogenéticas ósseas iniciam a condrogênese e osteogênese com variado grau de potência. A família das BMPs trabalham em conjunto para regenerar osso. Este estudo demonstra a 1ª vez que uma única BMP recombinante (rhBMP-2) reconstituída com ICBM (matriz óssea colagenosa insolúvel) foi suficiente para reparar defeitos por craniotomia em ratos. (MARDEN et al., 1994).

O mecanismo pelo qual a rhBMP-2 acelera a regeneração óssea pode ser explicado pela conversão de células pluripotenciais em osteoblastos e que

esteja diretamente relacionada à dose da proteína osseoindutiva (SIGURDSSON et al., 1995).

WOSNEY (1995), relata que as BMPs representam o único conjunto de fatores de diferenciação que induzem neoformação óssea em locais de implantação, ao invés de alterar a taxa de crescimento de osso pré-existente.

2.4 Carreadores das BMPs

A BMP é uma proteína difusível, para iniciar o processo osseoindutivo in vivo é necessário que haja liberação gradual desta proteína, que pode ser conseguida, com o uso associado de carreadores ideais como hidroxiapatita, polímeros (PLA e PLGA), gessoparis, colágeno, fibrina de colágeno, entre outros. (MIKI et al., 1994)

A eficiência do material carreador, é importante para determinar o sucesso ou fracasso dos enxertos osseoindutores em cirurgias reconstrutivas. O carreador ideal deve aumentar a exposição dos tecidos do hospedeiro à substância de crescimento e assegurar uma distribuição uniforme. Deve ser seguro, biocompatível, biodegradável e reabsorvido à medida em que vai ocorrendo a formação óssea. (WANG et al., 1990)

WANG et al. (1990) relatam que a BMP quando implantada em altas

doses, pode induzir a formação óssea, mas, a presença de um carreador vai influenciar tanto o volume de osso, como diminuir a quantidade da proteína necessária para a indução de um novo osso.

Os polímeros (PLA e PLGA) devido ao fato de serem biodegradáveis, possuírem diferentes graus de solidez e apresentarem baixo grau de reação tecidual, podem agir como carreadores eficazes da BMP (ISOBE et al., 1996).

YAMAZAKI et al. (1988), utilizou a “Plaster de Paris” (PLP) como veículo da BMP em músculos femurais de ratos, o resultado mostrou que o PLP não inibiu, nem perturbou a formação óssea induzida pela BMP. Concluíram que o PLP é um dos mais adequados sistemas de distribuição da BMP atualmente disponível.

KAWAMURA et al. (1988), utilizaram a fibrina humana como sistema de liberação fisiológica para a BMP. Este estudo foi realizado em coxas de ratos. Os resultados mostraram que a fibrina proporciona uma boa estabilidade localmente da BMP, além, de melhorar o contato entre ela e as células em volta. Os autores concluíram que a fibrina, além de ser facilmente biodegradável é relativamente não antigênica, demonstra ser um excelente carreador das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP).

ISOBE et al. (1996) estudaram a eficácia de cápsulas do ácido

poliláctico glicólico (PLGA) como veículo da BMP em subcutâneo de ratos, concluíram que o PLGA é um veículo promissor da BMP na indução óssea *in vivo*.

HOWELL et al. (1997) avaliaram a praticabilidade do dispositivo esponja de colágeno reabsorvível (ACS) como carreador da BMP-rh na preservação ou aumento da crista óssea alveolar em humanos. O dispositivo foi construído para ser facilmente manuseado e adaptado à crista e local da extração. Os resultados clínicos sugeriram que o dispositivo foi bem tolerado localmente e sistemicamente, sem eventos de efeitos adversos sérios. Concluíram que esponja de colágeno reabsorvível impregnada com rhBMP-2 para preservação e aumento da crista óssea alveolar é um método seguro e prático.

UEDA (1999) realizou um estudo em tíbias de coelhos utilizando a hidroxiapatita reabsorvível microgranular como carreador da BMP. Os resultados mostraram uma total união entre o tecido ósseo do leito receptor e o implante de BMP-HA, sem remanescentes de cristais de hidroxiapatita. Concluiu que a HA microgranular possui características viáveis de se comportar como um carreador da BMP durante a neoformação óssea.

2.5 Estudos clínicos da utilização da proteína óssea morfogenética

RUTHERFORD et al. (1992) estudaram o efeito do uso da BMP bovina na estimulação rápido da osseointegração de implantes dentais endósseos, visando produzir o crescimento de novo osso em locais de extração, na presença ou não de implantes dentais de titânio, usando uma preparação enriquecida de proteína osteogênica combinada com uma matriz de colágeno ósseo (dispositivo de proteína osteogênica).

Foram utilizados alvéolos dentais de incisivos de ambas arcadas e caninos mandibulares de três macacos *Cynomolgus* (4 a 6 kg).

Foram extraídos os incisivos superiores, os incisivos e caninos inferiores dos três macacos em seguida, foram inseridos implantes endósseos de titânio diretamente nos alvéolos. Três opções de tratamento com implantes foram analisadas:

- 1- Implantes inseridos nos alvéolos frescos sem material adicional.
- 2- Implantes inseridos com matriz de colágeno.
- 3- Implantes com dispositivo de proteína osteogênica.

Em outras cavidades foram inseridos matriz de colágeno ou dispositivo de proteína osteogênica sem implantes. Três semanas depois os animais foram

sacrificados, e as peças foram preparadas para exames histológicos.

Após 3 semanas, o dispositivo de proteína osteogênica havia induzido a formação de novo osso em justaposição íntima aos implantes de titânio. Neoformação óssea em menor quantidade foi verificada nos locais de controle, sendo limitada às paredes das cavidades ósseas e não justapostos aos implantes.

Baseados nos resultados os autores concluíram que a proteína osteogênica é capaz de induzir a neoformação óssea em alvéolos dentários na presença ou ausência de implantes de titânio, em um período de três semanas.

A presença de proteína osteogênica em alvéolos inalterados com implantes pode encurtar o intervalo de tempo entre a extração do dente e a osseointegração de implante, reduzindo o tempo de edentulismo.

XIANG et al. (1993) avaliaram a osseointegração de implantes cilíndricos de superfície não tratada inseridos em combinação: Grupo 1 – Proteína óssea morfogenética bovina (bBMP). Grupo 2 – Albumina de soro bovino (BSA).

Utilizaram neste experimento 15 cachorros mestiços pesando entre 15 e 20kg e 45 implantes com bBMP e 45 com BSA.

Os implantes de titânio puro possuíam diâmetro externo de 3,75mm × 10mm. Um orifício de 2mm de diâmetro foi feito na porção apical do cilindro, em seguida, foram limpos ultrassonicamente em etanol. O bBMP após extraído e purificado de osso bovino, foi dissolvido em 4mol/l de hidrocloreto de guanidina, dialisados e centrifugado. O gel de bBMP (4mg peso seco) foi colocado no orifício de cada implante, que foram, então, liofilizado e esterilizado com gás de óxido de etileno.

Nos implantes do grupo controle foi colocado a mesma quantidade de albumina de soro bovino sendo também processado da mesma maneira que os implantes com bBMP. Oito semanas antes da implantação, os cachorros foram submetidos às extrações dos premolares direito e esquerdo da mandíbula. Após um período de cicatrização de oito semanas, incisões foram realizadas para expor o osso onde foram realizados três locais de implantes em cada lado da mandíbula. Os implantes de titânio com bBMP (Grupo I) foram inseridos no lado direito e aqueles com BSA no lado esquerdo. Os animais foram sacrificados em grupos de três na 1ª, 2ª, 4ª, 8ª e 12ª semanas após os implantes, e as peças foram preparadas para exames histológicos.

Observações histológicas mostraram que a neoformação óssea foi marcadamente aumentada pela bBMP. Os implantes de titânio exibiram aposição óssea direta aparente quatro semanas após sua inserção sem evidências de cápsulas de tecidos conectivos. No grupo controle pouco tecido conectivo fibroso

ainda encapsulavam os implantes, embora alguma neoformação óssea fosse observada crescendo vagarosamente das margens do leito hospedeiro. Oito semanas após, no grupo 1, havia uma adaptação exata entre o implante e o osso. No grupo 2, havia ainda poucas áreas de estreito tecido conectivo fibroso circundando os implantes.

Os autores concluíram que a razão de osteointegração foi aumentada pelo bBMP. Estudos adicionais precisam ser realizados sobre os efeitos fisiológicos a longo prazo de cargas sobre o implante de titânio combinado com bBMP.

YAN et al. (1994) realizaram um estudo em cães edêntulos com objetivo de estabelecer um método de combinação da proteína morfogenética óssea bovina (bBMP) com um implante de titânio, avaliando a formação óssea precoce induzida pelo complexo Titânio/BMP na zona de interface entre o implante e o leito de implantação.

Foram utilizados neste trabalho, doze cães mestiços e trinta e seis implantes com bBMP e trinta e seis com BSA.

Os implantes de Titânio puro possuíam diâmetro externo de 3,75 × 10mm. Uma abertura horizontal de 2mm foi feito na porção apical dos implantes, em seguida, foram limpos ultrassonicamente com etanol. O bBMP foi extraído e

purificado, dissolvido e centrifugado. 4mg de gel de bBMP foi colocado na abertura apical dos implantes, que foram liofilizados e esterilizados com gás de óxido de etileno.

No grupo controle foram colocados a mesma quantidade de albumina de soro bovino na abertura apical de outros implantes. Oito semanas antes da realização dos implantes, os cães foram submetidos às exodontias dos pré-molares direitos e esquerdos da mandíbula. Após um período de cicatrização de 2 meses, uma abordagem cirúrgica foi realizada nos mesmos cães para expor o rebordo residual de ambos os lados da mandíbula, onde realizou-se três locais de implantes em cada lado. Os implantes de titânio com bBMP foram inseridos do lado direito e os que continham BSA no lado esquerdo. Os animais foram sacrificados em grupo de três em 2, 4, 8 e 12 semanas após a implantação, e as peças foram preparadas para exames histológicos.

Os resultados histológicos mostraram neoformação óssea dentro da interface óssea, duas semanas após implante e completa osseointegração, quatro semanas após implante.

Baseados nos resultados os autores concluíram que a abertura apical pode prover um local no qual a osteogênese pode ocorrer com proteção dos implantes ao stress antes e depois da carga funcional ser aplicada.

XIANG et al. (1994) realizaram um estudo numa mesma linha de pesquisa do estudo anterior, usando a microscopia eletrônica de varredura (SEM) para investigar o potencial do complexo implante de Titânio XbBMP em produzir osseointegração em mandíbulas de cães, determinando se a osseointegração obtida ocorreria mais rapidamente do que nos implantes de controle.

Utilizaram 15 cães mestiços adultos (15 a 20kg), 45 implantes com bBMP e 45 com BSA.

A metodologia foi semelhante ao estudo anterior. Os espécimes após removidos foram fixados em glutaraldeído de fosfato a 4% por 48h, em 4°C, pós-fixados em tetróxido de ósmio a 1%. Por 2h, desidratados com concentrações de etanol, secos até um ponto crítico e revestido à vácuo com ouro. Foram examinados após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas da implantação, ao microscópio eletrônico de varredura (Toshiba 5 S-520 sem), com especial atenção à zona da interface entre o implante e o tecido receptor.

Em todas as amostras do Grupo 1, a formação ativa de osso ocorreu entre o implante e o osso, havendo uma boa adaptação deste implante ao osso neoformado. Na 8ª semana, o osso circundante estava organizado de uma maneira normal com osso lamelar contendo osteócitos que eram encontrados nas roscas dos parafusos. No Grupo II (Controle) até o 3º mês do implante, o tecido fibroso foi consistentemente visto ao redor dos implantes.

Os resultados deste estudo sugerem que os implantes tratados com bBMP são capazes de formar novo osso de estrutura normal mais rápido do que os controles BSA e que este novo osso fica intimamente adaptado à superfície do implante.

NEVINS et al. (1996) avaliaram o poder osteogênico do composto rhBMP-2/ACS no aumento do volume do soalho do seio maxilar em cabras.

Utilizaram 06 cabras adultas *alpinesaanen* de 3 a 7 anos pesando 55 a 70kg.

Após adequada abordagem cirúrgica ao seio maxilar, o composto rhBMP-2/ACS foi implantado no espaço subantral de cada animal e no seio contralateral foi inserido esponja de colágeno reabsorvível sozinho (controle). A dose total de BMP variou de 1,7 a 3,4mg por animal. Exames radiográficos foram realizados logo após a cirurgia e em um período de quatro semanas. Posteriormente CT foram realizados para uma melhor avaliação da formação óssea.

Os animais foram sacrificados em grupo de dois na 4, 8 e 12 semanas após a implantação, em seguida, as amostras foram preparadas para exames histológicos.

Em tomadas pós-operatórias seqüenciais bisemanais, as CT demonstraram aumento da radiopacidade em locais tratados com rhBMP-2/ACS, enquanto a radiopacidade dos seios controle negativo permaneceram inalterados ou diminuída. A análise histológica demonstrou na 4ª semana, em locais em que foram implantados rhBMP-2/ACS que houve substancial formação de osso trabecular e não houve evidências de ACS residual. No grupo controle neste período não foi observado neoformação óssea.

Os resultados demonstraram a habilidade dos implantes rhBMP-2/ACS em induzir substantiva formação óssea dentro do seio maxilar de cabras sem seqüelas adversas

HANISCH et al. (1997) realizaram um estudo em macacos para avaliar formação óssea e reosseointegração seguintes à implantação cirúrgica da proteína óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP-2) em defeitos ocasionados por peri-implantite.

Quatro fêmeas de macaco *Rhesus*, 32 implantes cilíndricos de 10mm cobertos com HA.

Os animais foram submetidos às extrações de todos os dentes premolares e primeiros molares de ambas arcadas dentárias, e deixados cicatrizar por três meses. O osso foi exposto cirurgicamente e inserido dois implantes

cilíndricos de 10mm cobertos por hidroxiapatita (HA) em cada quadrante da maxila e mandíbula dos animais.

Esperou-se 1 ano para a osseointegração. Os implantes foram descobertos e os abutments cicatrizadores foram conectados, observou-se ausência de perimplantites. Após quatro semanas, malhas de algodão foram colocadas em volta dos abutments para acumular placas por um período de onze meses, sendo a microbiota monitorada por culturas. Defeitos perimplantares circunferencial exibiram um extenso componente horizontal e intraósseo. Os animais foram submetidos a controle de placas com escovações e solução de clorexidina a 2%. Quatro semanas após o controle de placa, a cirurgia reconstrutiva foi realizada. Defeitos perimplantares nos quadrantes contra laterais da mandíbula e maxila foram preparados aleatoriamente para receber os implantes constituídos de rhBMP (Grau de pureza > 98% e concentração de 0,43 mg/ml) num carreador de colágeno Tipo I esponjoso absorvível ou um carreador sozinho (controle), sendo várias camadas moldadas ao redor dos implantes. Foi realizado novamente um controle de placa por duas semanas. A morfologia dos defeitos peri-implantares foram determinados transcirurgicamente com uma sonda periodontal calibrada. Radiografias periapicais foram realizadas logo após a cirurgia para registro do suporte ósseo periimplantar e em 4, 8, 12 e 16 semanas seguintes. Os animais foram sacrificados quatro meses após a cirurgia, os implantes foram retirados em blocos com osso circunvizinhos e tecido mole. Em seguida, preparados para análises histométrica.

Recursos estatísticos foram utilizados para cálculo do implante posicionado em cada quadrante da maxila e mandíbula e para cada animal. Testes (T) em duplicata foram usados para avaliar as diferenças entre condições experimentais, com os animais como unidade estatística ($N = 4$). Um valor $P < 0,5$ foi escolhido para significância estatística. Radiografias revelaram radiopacidade inicial na Quarta semana para os defeitos rhBMP-2. Na 8ª, 12ª e 16ª semanas mostraram radiopacidade crescente. O grupo controle também mostraram uma radiopacidade crescente. Os defeitos perimplantares mostraram uma profundidade de $3,4 \pm 0,9\text{mm}$ para o rhBMP-2 e $3,3 \pm 0,9\text{mm}$ para o defeito controle.

Ganho ósseo vertical era significativamente acentuado nos defeitos rhBMP-2 ($2,6 \pm 1,2\text{mm}$) comparado aos defeitos controle ($0,8 \pm 0,8\text{mm}$; $P < 0,1$). Os defeitos com rhBMP-2 mostraram uma reosseointegração significativamente maior dentro dos limites do defeito de ($29,0 \pm 10,5\%$) quando comparado com o controle ($3,5 \pm 2,5\%$ $P < 0,1$). A reosseointegração dentro da área de osso recentemente formado mediu $40,0 \pm 11,0\%$ nos defeitos bBMP-2, diferindo do controle ($8,9 \pm 7,8\%$). A reosseointegração dentro do espaço do osso neoformado também diferiu significativamente da osseointegração no osso alveolar hospedeiro para rhBMP-2 e defeitos controle ($P < 0,1$). Não houve diferença significativa entre defeitos maxilares e mandibulares para qualquer parâmetro histométrico.

Os autores concluíram que a rhBMP-2 tem um forte potencial de

formação óssea e reosseointegração nos defeitos peri-implantares avançados em modelo primata não humano.

HANISCH et al. (1997), estudaram em macacos, a formação óssea e osseointegração no levantamento do seio maxilar utilizando a rhBMP-2 e colágeno esponjoso absorvível associado à colocação de implantes de Titânio, num segundo estágio.

Utilizaram 4 macacos, pesando 7 a 9kg.

O implante era composto por rhBMP-2 (pureza maior que 98%, 0,19mg por implante) em um colágeno esponjoso absorvível (ACS), no controle somente ACS. Sob procedimento cirúrgico adequado os implantes de BMP e controle foram colocados no espaço subantral bilateralmente em todos os animais. Após o 3º mês da cirurgia realizou-se exposição óssea novamente e a colocações de dois implantes de Titânio tipo parafuso em cada seio aumentado e um implante adicional imediatamente anterior ao seio maxilar. Cada animal tinha três sítios experimentais: rhBMP-2, controle e um não seio. Após o 6º mês da primeira cirurgia (colocações dos implantes de BMP), os animais foram sacrificados.

Para avaliar as diferenças entre as condições experimentais, utilizou-se análises de variância e testes T. Ganho ósseo vertical médio foi significativamente maior no grupo com rhBMP-2/ACS que no grupo somente com ACS (controle).

Não houve diferenças significantes de densidade óssea entre os três materiais. Não houve diferenças significantes de contato osso/implante nos três sítios: rhBM-2, controle e não seios. Diferença significativa, de ganho ósseo no espaço subantral, ocorreu no grupo rhBMP-2/ACS, permitindo a colocação de implantes dentais. O osso neoformado é qualitativamente semelhante e próprio para osseointegração que os achados no osso residual.

Os resultados sugerem que a implantação cirúrgica de rhBMP-2 parece ter utilidade clínica, constituindo-se numa alternativa para os enxertos autógenos nas cirurgias de aumento do seio maxilar.

COCHRAM et al. (1997) estudaram radiograficamente a resposta do tecido ósseo frente à inserção de materiais de implante de rhBMP-2 na reparação de defeitos ósseos ao redor de implantes de Titânio em mandíbula de cães.

Neste estudo foram utilizados 12 cachorros e 96 implantes de Titânio.

O material de implante era composto de colágeno e rhBMP-2 ou PLGA e rhBMP-2. Os cães foram submetidos às extrações dos premolares e 1º molares mandibulares bilateralmente. Após um período de cinco meses de cicatrização, os cães foram submetidos a nova intervenção cirúrgica para exposição óssea mandibular bilateralmente, onde foram inseridos quatro implantes em cada lado, totalizando noventa e seis implantes de Titânio puro, grau IV, que possuíam

dimensão de 2,8mm de diâmetro por 8,0mm de comprimento, sendo que a metade apical possuíam roscas e a metade coronal não tinham roscas. Ao redor dos 4mm coronais foram realizados defeitos ósseos com auxílio de uma broca de trefina, ficando um espaço de 1,5mm entre o implante e a parede óssea. A metade dos defeitos foram preenchidos com um material de implante, sendo que a outra metade dos defeitos foram preenchidas com PLGA ou colágeno. A metade de todos os defeitos foi associada à membrana PTFE, alternadamente.

Os animais foram sacrificados em grupos de seis na 4ª e 12ª semanas após a cirurgia e preparados para exames radiográficos e histológicos.

Radiografias longitudinais padronizadas foram obtidas para avaliar a quantidade de regeneração óssea mesial e distal dos implantes após 4 e 12 semanas. As mudanças na densidade foram avaliadas por meio de imagens computadorizadas. Na 4ª semana, locais sem membranas tiveram significativamente maior altura óssea que os protegidos com membranas. Após a 12ª semana os sítios tratados com rhBMP-2 tiveram significativamente maior formação óssea que sítios não tratados. Os sítios tratados com rhBMP-2 e membrana tiveram o maior preenchimento ósseo, seguido pelo tratado com rhBMP-2 sem membrana. Os sítios sem rhBMP-2 com ou sem membrana tiveram menor preenchimento ósseo que aqueles com a proteína. Após a 12ª semana, locais com membrana alcançaram maior ganho da densidade óssea que os sem membrana. Os sítios tratados com um carreador colágeno resultaram em

melhores ganhos em densidade óssea que aqueles tratados com um carreador PLGA.

Os resultados demonstraram, por evidências radiográficas que neoformação óssea em defeitos de tamanho crítico ao redor de implante é dependente do tempo após tratamento do defeito, do tipo do carreador usado, o uso de uma barreira de membrana e a presença da rhBMP-2. Estes achados sugerem que rhBMP-2 um fator de diferenciação óssea, pode significativamente estimular formação óssea ao redor de implantes dentais endósseos.

BOYNE et al. (1997) avaliaram o poder osteogênico do composto rhBMP-2/ACS (esponja de colágeno reabsorvível) no aumento de volume do soalho do seio maxilar em humanos.

Foram estudados 12 pacientes com inadequada altura óssea da região posterior da maxila, com idade média de 51 anos.

Após adequada abordagem cirúrgica ao seio maxilar o composto rhBMP-2/ACS foi facilmente manipulado e inserido no espaço subantral dos pacientes. A dose total entregue ou disponibilizada de rhBMP-2 implantada variou de 1,77 a 3,4mg por paciente. Nenhum grupo controle foi incluído neste estudo.

Os resultados foram baseados em análises radiográficas e histológicas.

O crescimento ósseo significativo foi documentado por tomografias computadorizadas em todos os pacientes avaliados (11/12). A altura média em resposta ao aumento de volume do soalho do seio maxilar foi $8,51\text{mm} \pm 4,13\text{mm}$. Cinco dos onze pacientes avaliados (45%) obtiveram critério ótimo de altura óssea para colocações de implantes dentários. 73% dos pacientes tratados com rhBMP-2/ACS, tinham osso adequado para colocações de implantes. Houve indução óssea em 100% dos pacientes. Todos os pacientes receberam implantes dentários sem procedimentos adicionais de enxertos ósseos. Exames histológicos das biópsias ósseas obtidas no momento da colocação dos implantes confirmaram a quantidade do osso induzido pelo composto. Não houve efeitos adversos ou imunológicos inesperados e nenhuma alterações clínicas significantes na contagem de células sangüíneas ou resultados de urianálise.

Baseados nos resultados obtidos neste estudo os autores concluíram que o composto rhBMP-2/ACS pode prover uma alternativa aceitável para os enxertos ósseos tradicionais e substitutos ósseos para procedimentos de aumento de volume do soalho do seio maxilar em humanos.

MARGOLIN et al. (1998) avaliaram a resposta da cicatrização e formação óssea estimulada pela proteína osteogênica recombinante humana – 1 (rhOP – 1 ou BMP-7) em levantamento de seio maxilar em chimpanzés. Avaliaram também, o enxerto de osso mineral natural, purificado, e a matriz de colágeno

sozinha (grupo controle).

Foram utilizados nesta pesquisa 15 chimpanzés, 10 a 15 anos de idade, pesando 46 a 75 kg.

O material de implante era composto de: 0,25 ou 0,6 ou 2,5mg de OP-1, associada à matriz de colágeno I de osso bovino; osso mineral natural e matriz de colágeno sozinha (controle). Num total de cinco grupos de materiais de implante. Através de técnicas cirúrgicas adequadas, esses materiais foram inseridos nos espaços subantral bilateralmente, dos 15 chimpanzés. Não houve necessidade de sacrifícios dos animais, o que permitiu uma avaliação a longo prazo.

Os resultados foram avaliados clínica, histológica e radiograficamente, tomografias computadorizadas foram feitas em uma semana, e em 2,5; 4,5; e 6,5 meses. Revelaram uma mineralização mais rápida nos grupos com 2,5mg OP-1 matriz de colágeno e osso mineral natural. Nestes dois grupos a densidade óssea incremental aumentou de uma semana para 2,5 meses, sendo maior 2,5 vezes que a densidade encontrada no grupo colágeno sozinho.

Análises histológicas foram realizadas nos 3,5; 5,5 e 7,5 meses, mostraram formação óssea nos cinco grupos, em todos os períodos avaliados. No 7,5 meses, o grupo de 2,5 e 0,6mg OP1/g associados a matriz de colágeno, apresentavam um aumento percentual na área óssea quando comparada ao

grupo de colágeno sozinho (controle).

Os resultados demonstraram por análises radiográficas e histológicas que o aumento do seio maxilar com 2,5mg OP – 1/g associado à matriz de colágeno ou com osso mineral natural induz formação óssea em primatas. Ambos os grupos funcionaram melhor que o grupo do colágeno sozinho.

COCHRAM et al. (1999) estudaram a formação óssea induzida pela rhBMP-2 em defeitos ósseos em torno de implantes dentais endósseos.

Utilizaram 6 cachorros de aproximadamente 2 anos de idade pesando de 30 a 35Kg e 48 implantes de Titânio.

O material de implante era composto de rhBMP-2 e esponja de colágeno. Os cães foram submetidos às extrações dos premolares e os primeiros molares mandibular bilateralmente. Após cinco meses de cicatrização, os cães foram submetidos a nova intervenção cirúrgica para exposição óssea e inserções de quatro implantes de titânio no osso mandibular bilateralmente, num total de 48 implantes. Defeitos ósseos de 4mm foram realizados com auxílio de uma broca de trefina, ficando portanto os implantes nos centros dos defeitos. A mobilidade do implante foi registrada em tabela pré-determinada. Metade dos defeitos foram tratados com rhBMP-2 (0,2mg/ml), e colágeno. A outra metade foi preenchida somente com colágeno. Metade dos locais dos implantes selecionados

alternadamente, foram cobertos com uma membrana politetrafluoretileno expandido. Os animais foram sacrificados em grupos de três na 4ª e 12ª semanas de cicatrização, em seguida, as amostras foram removidas e preparadas para análises radiográficas e histológicas.

Os resultados mostraram que a adição de rhBMP-2 resultou em quantidades significativamente aumentadas de novo osso e porcentagem de contato implante-osso, e com maior porcentagem de preenchimento após 4 e 12 semanas de cicatrização. A área de novo osso formado foi reduzida após quatro semanas quando a membrana estava presente, mas após doze semanas não houve diferença significativa entre os locais tratados com membranas e sem membranas. Em algumas amostras novo osso foi encontrado coronariamente às membranas, com os locais tratados com rhBMP-2 tendo maiores quantidades que os locais não tratados com rhBMP-2.

Os autores concluíram que esses dados demonstraram que um fator de diferenciação óssea estimula significativamente a formação óssea em defeitos ósseos periimplantes na mandíbula de cães. Além disso, o contato implante-osso foi significativamente elevado ao longo da superfície irregular do implante. Locais tratados com membranas tiveram menos neoformação óssea após quatro semanas, mas, foram similares aos locais sem membranas após doze semanas. Os resultados demonstram que rhBMP-2 pode ser usada para estimular crescimento ósseo ao redor e sobre a superfície de implantes dentais endósseos

quando em locais com defeitos ósseos peri-implantes.

UEDA (1999) realizou um estudo para verificar a capacidade de osso indução do composto BMP/HA, em tíbias de coelhos.

12 coelhos brancos (*New Zealand*) pesando em média 3,5Kg e de 9 a 12 meses de idade, 24 implantes de Titânio puro. Foram utilizados neste experimento.

Dois grupos de materiais foram estudados: grupo de enxerto de osso autógeno e grupo de implante de BMP/HA.

O osso autógeno foi colhido da osteotomia de preparação das lojas de implantes. A BMP foi obtida do osso bovino e a HA utilizada foi a microgranular reabsorvível. Numa proporção de 0,2mg de BMP para 200mg de HA, em forma de pó. Um total de 24 implantes de Titânio puro foram inseridos, dois em cada metáfise proximal da tíbia esquerda. Os implantes possuíam dimensão de 3,75 × 7,00mm. Em seguida, confeccionou-se, com auxílio de uma broca, defeitos ósseos de aproximadamente 4mm de altura e 2,55mm de largura, expondo as roscas dos implantes, que foram preenchidos com os dois tipos de materiais (osso autógeno e BMP/HA). Os animais foram sacrificados em grupos de 6 aos 7 e 42 dias após a implantação e as peças com os implantes foram removidas e preparadas para análise histomorfológica.

Após sete dias, os resultados mostraram a presença de uma rede de fibrina nos dois grupos. No grupo do osso autógeno, notou-se a presença do material enxertado em processo de reabsorção. No grupo BMP/HA evidenciou-se a presença de cristais de HA, tecido cartilaginoso e início de neoformação óssea. Após quarenta e dois dias observou-se em ambos os grupos, a substituição do material de enxerto e neoformação óssea. O tecido ósseo neoformado mostrou-se em íntimo contato com a superfície do implante.

Baseados nos resultados, o autor conclui que o composto BMP/HA apresenta excelente comportamento biológico como agente ósseo indutor. Induzindo a neoformação óssea e a osseointegração dos implantes, houve uma justaposição íntima do osso neoformado à superfície do implante para ambos os grupos.

3 *PROPOSIÇÃO*

Na constante busca de encontrar um material que possa substituir o enxerto ósseo adequadamente, vários estudos têm explorado o uso das proteínas ósseas morfogenéticas.

O propósito desta dissertação foi realizar uma revisão da literatura sobre as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), enfatizando sua importância na formação óssea na implantodontia.

4 DISCUSSÃO

Este trabalho realizou uma revisão da literatura sobre as mais recentes pesquisas das proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) onde foi mostrada sua efetividade, associadas a vários materiais carreadores; na implantodontia.

Dentre os materiais carreadores da BMP, o colágeno foi o mais utilizado, como demonstram os trabalhos de: Rutherford et al. (1992); NEVINS et al. (1996); HANICH et al. (1997); BOYNE et al. (1997). Segundo esses autores o colágeno é fácil de ser manuseado, adapta-se bem ao defeito, é bem tolerado localmente e sistemicamente, é facilmente reabsorvido e não provoca efeitos adversos inesperados. Resultados semelhantes também foram encontrados nos trabalhos de MARGOLIN et al. (1998) e COCHRAM et al. (1999).

COCHRAM et al. (1997) estudaram o colágeno e o PLGA como carreador da rhBMP-2 na reparação de defeitos periimplantar em mandíbula de cães, resultados revelaram que os locais tratados com um carreador colágeno resultaram em melhores ganhos em densidade óssea que aquele em que foi utilizado o PLGA.

Na avaliação de ISOBE et al. (1996), onde foram utilizados cápsulas de ácido poliláctico (PLGA) como veículo da BMP, em tecido subcutâneo de ratos, os resultados demonstraram que a quantidade de BMP liberada das

cápsulas de PLGA aumentou entre 3 e 5 dias. As degradações completas dessas cápsulas ocorreram na 3ª semana após a implantação e não inibiu a neoformação óssea induzida pela BMP.

Nos estudos de XIANG et al. (1993); YAN et al. (1994); XIANG et al. (1994), onde testaram a eficácia do albumina soro bovino como carreador da BMP. Os resultados revelaram que esse material é inócuo ao organismo é facilmente biodegradado, não inibia a neoformação óssea, constituindo-se num carreador promissor para as BMPs.

Neste trabalho, somente um estudo utilizou a hidroxiapatita (HA) como agente carregador da BMP. UEDA (1999), usou uma hidroxiapatita reabsorvível microgranular em tíbias de coelhos, após 42 dias da implantação, os resultados revelaram total reabsorção do material e formação de novo osso induzido pela BMP/HA.

No que diz respeito a utilização da BMP na indução óssea em implantodontia, todos os estudos mostraram resultados satisfatórios.

No estudo de RUTHERFORD et al. (1992), usando a bBMP/ACS na osseointegração em macacos, os resultados mostraram uma neoformação óssea em justaposição íntima ao implante de Titânio na 3ª semana. No grupo controle, onde utilizou o colágeno bovino, verificou-se uma formação óssea limitada às

paredes das cavidades e não justapostas aos implantes.

XIANG et al. (1993) em seu estudo em cachorros utilizando a bBMP/BSA na osseointegração de implantes, os resultados mostraram aposição óssea justapostos aos implantes somente na 4ª semana. No grupo controle utilizando a albumina sérica bovina os resultados foram semelhantes aos encontrados no estudo de RUTHERFORD et al. (1992). Numa mesma linha de pesquisa YAN et al. (1994), observaram uma neoformação na interface dos implantes na 2ª semana e total osseointegração na 4ª semana.

Nos estudos de XIANG et al. (1993); YAN et al. (1994); XIANG et al. (1994) utilizando a BMP bovina na osseointegração de implantes de Titânio verificaram que no 7º dia o coágulo sangüíneo inicial no interior da zona interface era substituído por um mesênquima pré-osteóide, estes resultados estão de acordo com o trabalho de UEDA (1999) utilizando a BMP/HA na osseointegração em tíbias de coelhos. Estes autores ainda relatam que o crescimento ósseo pode ser inibido por movimentos excessivos dos implantes.

No estudo de UEDA (1999), usando a bBMP/HA nos defeitos ósseos ao redor de implantes de Titânio em tíbias de coelhos, os resultados mostraram uma indução óssea de maneira eficiente, reparando totalmente o defeito ósseo, sem evidências de tecido fibroso e remanescentes do material carreador, somente após 42 dias. O autor ainda relata que a presença do perióstio cobrindo o enxerto

foi vital para a formação óssea, pois é conhecido que o periósteo possui células osteogênicas e elementos vasculares que podem contribuir na cicatrização óssea.

Nos relatos de HANISCH et al. (1997), onde avaliaram a reosseointegração do implante de titânio em defeitos provocados por periimplantite, utilizando rhBMP-2/ACS em macacos, na 4ª semana ocorreu início de formação óssea e na 16ª semana o osso neoformado possuía um padrão trabecular e uma condensação óssea semelhante ao osso hospedeiro, sendo predominantemente de natureza lamelar. HANICH et al (1997) no seu estudo em levantamento de seio maxilar em macacos usando o mesmo composto (BMP-ACS), após seis meses, verificaram que o osso neoformado possuía padrão trabecular semelhante ao osso residual e era predominantemente de natureza cortical.

MARGOLIN et al. (1998) avaliaram a formação óssea em levantamento de seio maxilar em chimpanzés utilizando a BMP-7 ou rhOP-1, associada ao colágeno verificaram algum grau de formação óssea, após 3,5 meses no espaço subantral e era superior ao grupo colágeno (controle). Contrariamente, NEVIS et al. (1996), utilizando a rhBMP-2 associada ao colágeno em levantamento de seio maxilar em cabras, verificaram formação de novo osso trabecular no espaço subantral a partir da 4ª semana. No grupo controle (colágeno), não foi notada nenhuma formação óssea neste período.

No estudo de BOYNE et al. (1997) utilizando a rhBMP-2/ACS em levantamento de seio maxilar em humanos, os resultados mostram evidências de segurança do composto rhBMP-2/ACS quando usado em pacientes clínicos e tecnicamente adequado. O osso induzido pelo composto remodela-se e matura-se durante o período de 19 a 24-27 semanas. Os resultados também demonstraram em acordo, com estudos anteriores em animais, que o tratamento com rhBMP-2 não resulta em toxicidades, reações imunológicas significantes ou outros efeitos adversos.

COCHRAM et al. (1999) estudaram em cães a formação óssea induzida pela rhBMP-2 em defeitos ósseos em torno de implantes endósseos. Os resultados revelaram que a rhBMP-2 induz significativamente a formação óssea em defeitos periimplantares (ao redor e sobre a superfície de implantes endósseos irregularizados), após 4 e 12 semanas. O uso de uma barreira membranosa em estágios iniciais mostrou cicatrização óssea na presença de rhBMP-2, enquanto que locais protegidos por membranas em períodos mais tardios demonstrou similares quantidades de osso comparado aos locais sem membranas, resultados similares foram encontrados anteriormente por COCHRAM et al. (1997) utilizando a mesma metodologia.

5 CONCLUSÃO

Baseado na revisão da literatura, é lícito concluirmos que:

- a) a rhBMP-2 foi a mais estudada tendo em vista sua fácil obtenção e os bons resultados em humanos.
- b) a BMP necessita de um carreador adequado para uma indução óssea eficaz que seja biocompatível e que não promova efeitos adversos inesperados.
- c) a esponja de colágeno reabsorvível foi o veículo da BMP mais utilizado pela facilidade de manuseamento e sua biocompatibilidade.
- d) a BMP mostrou segurança e eficácia na indução óssea no aumento volumétrico de seio maxilar e defeitos ósseos periimplantares, tornando-se uma alternativa real na substituição de enxerto ósseo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ASTRAND, P.; NORD, P. G.; BRANEMARK, P. I. Titanium implants and onlay bone graft to the atrophic edentulous maxilla. A 3-year longitudinal study. **Int. J. oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 25, n. 1, p. 25-29, Feb. 1996.

BOYNE, Philip J. M.D. et al. Feasibility study evaluating rhBMP-2/Absorbable Collagen Sponge for Maxillary Sinus Floor Augmentation. **Int. J. Periodont. Rest. Dent.**, Carol Stream, v.17, p. 11-25, 1997.

BECKER, W. et al. Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. **J. Periodont.**, Chicago, v. 69, n. 4, p. 414-421, Apr. 1998.

BLOCK, M. S. et al. Bone maintenance 5 to 10 years after sinus grafting. **J. oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 56, n. 6, p. 106-115, June, 1998.

BOYNE, P. J. **Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible:** surgical techniques using titanium mesh and bone mineral. Hong Kong: Quintessence, 1997.

BRANEMARK, P. I. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience form 10 year period. **Scand. J. plast. reconstr. Surg.**, Stockholm, v. 16, p. 101-132, 1977.

CAÚLA, André Luís et al. O potencial da proteína óssea morfogenética humana recombinante-2 (rhBMP-2) na regeneração óssea, Rio de Janeiro. **R.B.O.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 4, p. 185-191, 1999.

COCHRAN, D. L. et al. Radiographic analysis of regenerated bone around endosseous implants in the canine using recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Int. J. oral Maxillofac. Implants**, v. 12, n. 6, p. 739-748, Nov./Dec. 1997.

_____. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. **J. Periodont.**, Chicago, v. 70, n. 2,

* De acordo com a ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2000.

p. 139-150, Feb. 1999.

CONSONE, D. P.; VALLADÃO JR., C. A. A. Avaliação de uma hidroxiapatita nacional no reparo de defeito ósseo mandibular: estudo experimental em ratos. **Implantare**, v. 2, n. 2, p. 9-14, 1994.

FETNER, A. E.; HARTIGAN, M. S.; LOW, S. B. Periodontal repair using Perioglass in nonhuman primates: clinical and histologic observations. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 15, n. 7, p. 932-938, July, 1994.

GROSS, J. S. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 18, n. 10, p. 1013-1036, Oct. 1997.

GUNNE, J.; NYSTRÖM, E. Bone grafts and implants in the treatment of the severely resorbed maxillae: a 3-year follow-up of the prosthetic restoration. **Int. J. Prosthodont.**, v. 8, n. 1, p. 38-45, Jan./Feb. 1995.

HANISCH, O. et al. Bone formation and osseointegration simulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. **Int. J. oral Maxillofac. Implants**, v. 12, n. 6, p. 785-792, 1997.

_____. Bone formation and reosseointegration in periimplantitis defects following surgical implantation of thBMP-2. **Int. J. oral Maxillofac. Implants**, v. 12, n. 5, p. 604-610, Sept./Oct. 1997.

HARRIS, D. Advanced surgical procedures: Bone augmentation. **Dent. Update**, v. 24, n. 8, p. 332-337, Oct. 1997.

HOWELL, T. Howard. A feasibility study evaluating rhBMP-2/Absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. **Int. J. Periodont. Rest. Dent.**, Carol Stream, v. 17, p. 125-139, 1997.

ISOBE, M. et al. Bone morphogenetic protein encapsulated with a biodegradable and biocompatible polymer. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 32, n. 3, p. 433-438, Nov. 1996.

JENSEN, O. T. et al. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. **Int. J. oral Maxillofac. Implants**, v. 13, p. 11-45, 1998. Suppl.

KAWAMURA, Morio, M.D. et al. Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n.

235, p. 303-311, Oct.1988.

LEONG, Li Ming.; BRICKELL, Paul. M. Bone morphogenetic protein-4. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v.28, n. 12, p. 1293-1296, 1996.

MARDEN, L. J. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 is superior to demineralized bone matrix in repairing craniotomy in rats. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 28, n. 10, p. 1127-1138, Oct. 1994.

MARGOLIN, M. D. et al. Maxillary sinus augmentation in the non-human primate: a comparative radiographic and histologic study between recombinant human osteogenic protein-1 and natural bone mineral. **J. Periodont.**, Chicago, v. 69, n. 8, p. 911-919, Aug. 1998.

MARZOLA, C. et al. Implantes de bioapatita + osseobond + membrana reabsorvível dentoflex: apresentação de casos clínicos-cirúrgicos. **R. bras. Ci. Estomatol.**, v.1, n. 2, p. 51-53, July, 1996.

MIKI, T. et al. Effect of freeze-dried poly-L-lactic acid discs mixed with bone morphogenetic protein on the healing of rat skull defects. **J. oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 52, n. 4, p. 387-391, Apr. 1994.

MISCH, C. M. et al. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report. **Int. J. oral Maxillofac. Implants**, v. 7, n. 3, p. 360-366, Fall, 1992.

MULATINHO, J.; TAGA, R. Aplicação de osseobond e bioapatita em caso de colocação imediata de implante de titânio: estudo clínico e histológico. **r. bras. Implant.**, v. 2, n. 4, p. 11-18, jul./ago. 1996.

NEVINS, Myron. Bones formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Int. J. Periodont. Rest. Dent.**, Carol Stream, v. 16, n. 1, p. 9-19. 1996.

NEYT, L. F. et al. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with a combination of sinus augmentation, onlay bone grafting, and implants. **J. oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 55, n. 12, p. 1397-1401, Dec. 1997.

NILSSON, Olle S. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs. **J. Bone Joint Surg.**, v. 68-B, n. 4, p. 635-642, Aug. 1986.

NUNES, Fábio Daumas; DUARTE, Rogério Cunha. O uso das proteínas morfogenéticas do osso em Odontologia. **R. Ass. paul. Cirurg. Dent.**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 100, jul./ago. 1999.

ONG, J. L. et al. Surface roughness of titanium on bone morphogenetic protein-2 treated osteoblast cells in vitro. **Implant Dent.**, v. 6, n. 1, p. 19-24, Spring, 1997.

PANSEGRAU, K. J. et al. A comparative study of osseointegration of titanium implants in autogenous and freeze-dried bone grafts. **J. oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 56, n. 9, p. 1067-1074, Sept. 1998.

POGREL, M. A. et al. A comparison of vascularized and nonvascularized bone grafts for reconstruction of mandibular continuity defects. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v. 55, n. 11, p. 1200-1206, Nov. 1997.

RUMMELHART, J. M. et al. A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects. **J. Periodont.**, Chicago, v. 60, n. 12, p. 655-663, Dec. 1989.

RUTHERFORD, R. B. et al. Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. **Int. J. oral Maxillofac. Implants.**, v. 7, n. 3, p. 297-301, 1992.

SATO, TOMOTARO, M. D. et al. Bone morphogenesis of rabbit bone morphogenetic protein-bound hydroxyapatite-fibrin composite., **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 263, p. 254-263, Feb. 1991.

SIGURDSSON, T. J. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. **J. Periodont.**, Chicago, v. 66, n. 2, p. 131-138, Feb. 1995.

TONG, D. C. et al. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. **Int. J. oral Maxillofac. Implants.** v. 13, n. 2, p. 175-182, 1998.

UEDA, J. K. **Estudo comparativo da substituição óssea, frente a enxertos de proteína morfogenética óssea e osso autógeno, ao lado de implantes de titânio: análise histológica.** Bauru, 1999. 196 p. Dissertação (Mestrado em Dentística) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 1999.

URIST, M. R.; STRATES, B. S. Bone Morphogenetic Protein. **J. dent. Res.**,

Chicago, v. 50, n. 6, p. 1392-1406, Nov./Dec. 1971.

URIST, Marshall R. et al. Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 76, n. 4, p. 1828-1832, Apr. 1979.

WANG, Elizabeth A. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 87, p. 2220-2224, Mar. 1990.

WOZNEY, J. M. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. **J. Periodont.**, Chicago, v. 66, n. 6, p. 506-510, June, 1995.

XIANG, W. et al. The effect of bone morphogenetic Protein on osseointegration of titanium implants. **J. oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 51, p. 647-651, 1993.

_____. Tissue reactions to titanium implants containig bovine bone morphogenetic protein: a scanning electron microscopic investigation. **Int. J. oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 23, p. 115-119, 1994.

YAMAZAKI, Yasuharu D.D.S. et al. Response of the mouse femoral muscle to an implant of a composite of bone morphogenetic protein and plaster of Paris. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 234, p. 240-249, Sept.1988.

YAN, J. et al. Eearly histologic response to titanium implants complexed with bovine bone morphogenetic protein. **J. prosth. Dent.**, St. Louis, v. 71, n. 3, p. 289-294, Mar. 1994.

ZENÓBIO, E. G. et al. Associação de biomateriais de implantes na reabilitação oral. Revisão de literatura e relato de caso clínico. **r. bras. Implant.**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 6, p. 13-16, nov./dez. 1997.

_____. Regeneração periodontal: associação do uso de biomateriais: revisão de literatura: relato de caso clínico. **Revista Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 52-58, jan./abr. 1998.