

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

EDUARDO BOERO DAUDT

USO DE rhBMPs EM RECONSTRUÇÕES ALVEOLARES PARA  
IMPLANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

PORTO ALEGRE

2012

EDUARDO BOERO DAUDT

USO DE rhBMPs NAS RECONSTRUÇÕES ALVEOLARES PARA  
IMPLANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Marcel Fasolo de Paris

Porto Alegre

2012

**CIP- Catalogação na Publicação**

Daudt, Eduardo Boero

Uso de rhBMPs em reconstruções alveolares para implantes : revisão sistemática de literatura / Eduardo Boero Daudt. – 2012.

38 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

Orientador: Marcel Fasolo de Paris

1. Odontologia. 2. Cirurgia bucal. 3. Implantação : Dentes I. Paris, Marcel Fasolo de. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família, que sempre foi motivo de orgulho e exemplo para eu batalhar e alcançar meus objetivos, pelo apoio incondicional e todo o suporte necessário.

Ao corpo docente da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do sul, que, como verdadeiros mestres, passaram ensinamentos preciosos que carregarei para a vida, em especial, ao meu orientador, Marcel Fasolo de Paris, que muito mais do que conhecimento me ensinou a ter amor à profissão, atender os pacientes sempre com muita alegria e a criar verdadeiros laços de amizade por onde passamos.

Aos pacientes que, ao longo de todo o curso, tiveram paciência e colaboração inestimável.

## RESUMO

DAUDT, Eduardo Boero. **Uso de rhBMPs em reconstruções alveolares para implantes**: revisão sistemática de literatura. 2012. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

Atualmente, o cirurgião dentista dispõe de diversas opções de enxertos ósseos, podendo ser de origem autógena, alógena e xenógena, além dos biomateriais. O enxerto autógeno tem sido considerado o “padrão ouro” para as reconstruções ósseas alveolares por ter características osteoindutivas, osteogênicas e osteocondutivas. Contudo algumas desvantagens tais como a morbidade em adquirir este tipo de material, sua disponibilidade limitada e sua baixa previsibilidade de reabsorção potencializaram as pesquisas em busca de materiais mais adequados. As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) tem se mostrado promissoras em pesquisas recentes. Elas possuem característica de osteoindução, além de controlar a morfogênese do tecido em desenvolvimento. Com a finalidade de promover a discussão e se obter conclusões baseadas em evidências científicas foi elaborada uma revisão sistemática da literatura. Esta revisão teve por objetivo provar a viabilidade do uso de clínico das rhBMP's e o real benefício deste aos pacientes submetidos as reconstruções ósseas alveolares.

Palavras-chave: Proteínas Morfogenéticas Ósseas. Ensaio clínico controlado aleatório. Implantes dentários. Reconstrução alveolar.

## ABSTRACT

DAUDT, Eduardo Boero. **Use of rhBMPs in alveolar reconstruction for implantation**: systematic literature review. 2012. 37f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

Currently, the dentist has access to a great variety of bone grafting materials, it could be autogenous, allogeneous and exogenous bone, besides biomaterials. Autogenous bone, with its osteogenic, osteoinductive and osteoconductive properties, has long been considered the gold standard material in alveolar bone reconstructive surgery. However, drawbacks with autogenous bone include morbidity, limited availability and low predictability of the resorption process what lead a search for more suitable materials. Bone morphogenetic proteins have shown a great material for grafting in the lately researches. They have a quite strong osteoinductive power, besides controlling morphogenesis in development tissue. Therefore, we are proposing a Systematic Literature Review to promote discussion about the issue and to find answers based on scientific findings. This review aimed to prove if there are real benefits for the patient that undergo treatment with BMPs, as well as the its viability.

Keywords: Bone morphogenetic proteins. Clinical controlled trials. Dental implants. Alveolar reconstruction.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
2.1	TIPO DE ESTUDO .....	11
2.2	PROBLEMAS .....	11
2.3	HIPÓTESES .....	11
2.4	CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS .....	11
<b>2.4.1</b>	<b>Tipos de estudo .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Tipos de participantes .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Tipos de intervenção .....</b>	<b>11</b>
2.5	ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	12
2.6	BASE DE DADOS REVISADA .....	12
2.7	IDIOMA .....	12
2.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	13
2.9	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE .....	13
2.10	EXTRAÇÃO DE DADOS .....	16
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
3.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS .....	17
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	20
3.3	CARACTERÍSTICAS DO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO .....	21
3.4	CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES .....	21
3.5	CARACTERÍSTICAS DO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO .....	22
3.6	CARACTERÍSTICAS DAS REINTERVENÇÕES CIRÚRGICAS .....	23

3.7	CARACTERÍSTICAS DA REABILITAÇÃO PROTÉTICA .....	24
3.8	PRESERVAÇÃO E PARÂMETROS DE ANÁLISE .....	24
3.9	ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS .....	27
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os implantes osseointegráveis tornaram-se uma realidade, possibilitando a reabilitação de inúmeros indivíduos. No entanto, a ampliação das indicações da técnica deixou os profissionais diante de um novo desafio: o tratamento dos pacientes com acentuada perda óssea, que impossibilita a instalação adequada de implantes. Para reconstruções ósseas dos maxilares, o padrão ouro consiste na utilização de osso autógeno de sítios doadores intra ou extra-orais.

O grupo das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP's) foi descoberto por Urist (1965). Atualmente pelo menos 20 diferentes tipos de rhBMP's são descritos na literatura (WOZNEY, 2002). As mesmas tem sido testadas em diferentes estudos, demonstrando efeitos osseointegrativos (RAGHOEBAR et al., 1993; BOYNE, SHABAHANG, 2001; SCHWARTZ et al., 2008). Podem ser produzidas comercialmente a partir de células de ovário de hamsters chineses clonados ou de bactérias *E. coli* (KUBLER et al., 1998).

Yonezawa et al. (2006) avaliou o efeito da rhBMP-2 na consolidação de distrações ósseas em mandíbulas de coelhos e observou uma melhor formação óssea quando na presença da mesma. Além disso, a aplicação de rhBMP's em mandíbulas irradiadas de ratos resultou numa regeneração óssea previsível (SPRINGER et al., 2008). O uso da rhBMP-2 mostrou-se viável na reparação e regeneração de defeitos ósseos craniofaciais de tamanho crítico em ratos (SAWYER et al., 2009).

Acelerar a osseointegração de implantes imediatos tem se mostrado uma alternativa na busca da diminuição do tempo entre a extração dentária e a implantação. Contudo, nestas circunstâncias, defeitos ósseos quase sempre estão presentes junto dos implantes. As técnicas tradicionais para reparo dos defeitos ósseos incluem a utilização de enxertos autógenos, alógenos e xenógenos, além dos biomateriais (DAI et al., 2005; MUSSANO et al., 2007). O uso de enxerto de osso autógeno é considerado o padrão ouro nas reconstruções ósseas. Apresentam características de osteocondução, osteoindução e osteogênese. Contudo, o uso do osso autógeno apresenta desvantagens como a morbidade pós-operatória e a disponibilidade limitada

(JOHANSSON et al., 2001; HIBI et al., 2006). Os biomateriais e os enxertos liofilizados ou congelados apresentam apenas propriedade osteocondutora. A rhBMP's apresentam efeito osteoindutivo, induzindo a formação de osso ectópico e osso ortotópico, mostrando-se útil na correção de defeitos ósseos.

As rhBMP's tem atraído interesse pela potencialidade de seu uso nos reparos ósseos. A exceção da rhBMP-1, as demais rhBMP's que têm sido isoladas, fazem parte do grupo da super família dos transformadores de fatores de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (MIKULSKI, URIST, 1977; CELESTE et al., 1990). Induzem as células-tronco mesenquimais pluripotentes a se diferenciarem em células osteoprogenitoras e osteoblastos (URIST, DELANGE, FINERMAN, 1983). Até o momento, rhBMP-2, rhBMP-4 e rhBMP-7 tem mostrado efetividade na estimulação da formação óssea *in vitro* e *in vivo* (HUGGINS, WISEMAN, REDDI, 1970; URIST, DELANGE, FINERMAN, 1983; HU et al., 2004). Tecnologia recombinante tem sido usada para produzir rhBMP's sintéticas, para uso clínico.

Atualmente pesquisadores tem se focado no estudo das proteínas e matrizes que liberem fatores de crescimento para regeneração de diversos tecidos. O alto custo de produção é fator limitador da utilização destas novas tecnologias (HALLMAN, THOR, 2008).

Esta revisão teve por objetivo provar a viabilidade do uso clínico das rhBMPs e o real benefício deste aos pacientes submetidos as reconstruções ósseas alveolares

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão Sistemática da Literatura.

### 2.2 PROBLEMA

Existem evidências científicas consistentes que suportem o uso de rhBMP's na rotina clínica do cirurgião-dentista?

### 2.3 HIPÓTESE

O uso clínico de rhBMP's traz um benefício real ao paciente sendo uma alternativa de tratamento para o cirurgião-dentista.

### 2.4 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS NESTA REVISÃO

#### 2.4.1 Tipos de estudos

Ensaio clínico randomizado controlado (ECR).

#### 2.4.2 Tipos de estudos participante

- Critérios de Inclusão:

Estudos onde foram realizadas reconstruções ósseas alveolares utilizando-se rhBMP's com reabilitação por implantes dentários.

- Critérios de Exclusão:

Estudos com número reduzido de amostra (menor que 10 pacientes) e com preservação pós-operatória menor que um ano após a colocação dos implantes em função mastigatória.

#### 2.4.3 Tipos de intervenção

Intervenções cirúrgicas de reconstrução óssea dos maxilares utilizando-se rhBMP's e posterior reabilitação por implantes.

## 2.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Para identificação dos estudos incluídos nesta revisão, ou considerados para a mesma, foi desenvolvidas estratégias de busca detalhadas para cada base de dados consultada. Tais estratégias foram desenvolvidas no Cochrane Oral Health Group, MEDLINE e PUBMED e revisadas adequadamente para cada base de dados. A estratégia de busca utilizou vocábulos controlados e uma combinação destes e términos de termos livres em português e inglês, como se segue abaixo:

- Proteínas Morfogenéticas Ósseas;
- BMP
- Reconstrução alveolar;
- Implantes dentários;
- Ensaio clínico controlado aleatório.

## 2.6 BASE DE DADOS A SER REVISADA

Registro Especializado de Ensaio controlados do grupo Cochrane de Salud Oral (Cochrane Oral Health Group) (1966 até abril de 2012).

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2012).

MEDLINE (1966 até abril de 2012).

PUBMED (1966 até abril de 2012)

## 2.7 IDIOMA

Inglês e português.

## 2.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois avaliadores examinaram de forma independente os títulos e os resumos (disponíveis) de todos os relatórios identificados por meio de buscas eletrônicas. Foram obtidos os relatórios completos dos estudos que pareceram reunir os critérios de inclusão, ou dos quais não houveram dados suficientes no título e no resumo para se tomar a decisão adequada. Dois revisores avaliaram de forma independente os relatórios completos obtidos a partir de todos os métodos de busca (eletrônicos e outros), para estabelecer se os estudos reuniam ou não os critérios de inclusão. Os desacordos se resolveram por discussão. Quando não se pode chegar a uma solução, se consultou um terceiro revisor. Todos os estudos que cumpriram com os critérios de inclusão foram avaliados para estabelecer sua validade e para a extração dos dados. Os estudos rejeitados nesta ou em etapas posteriores foram registrados, junto com as razões da exclusão.

## 2.9 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

Dois autores realizaram de forma independente e por duas vezes a avaliação da qualidade dos ensaios incluídos como parte do processo de extração dos dados.

Foram examinados três critérios principais de qualidade:

(1) Alocação aleatória, registrada como:

(A) Adequado

(B) Incerto

(C) Inadequado, segundo descreve o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5

(2) Tratamento cego dos avaliadores de resultados, registrada como:

(A) Sim

(B) Não

(C) Incerto

(3) Explicação clara no texto. Avaliada como:

(A) Sim.

(B) Não.

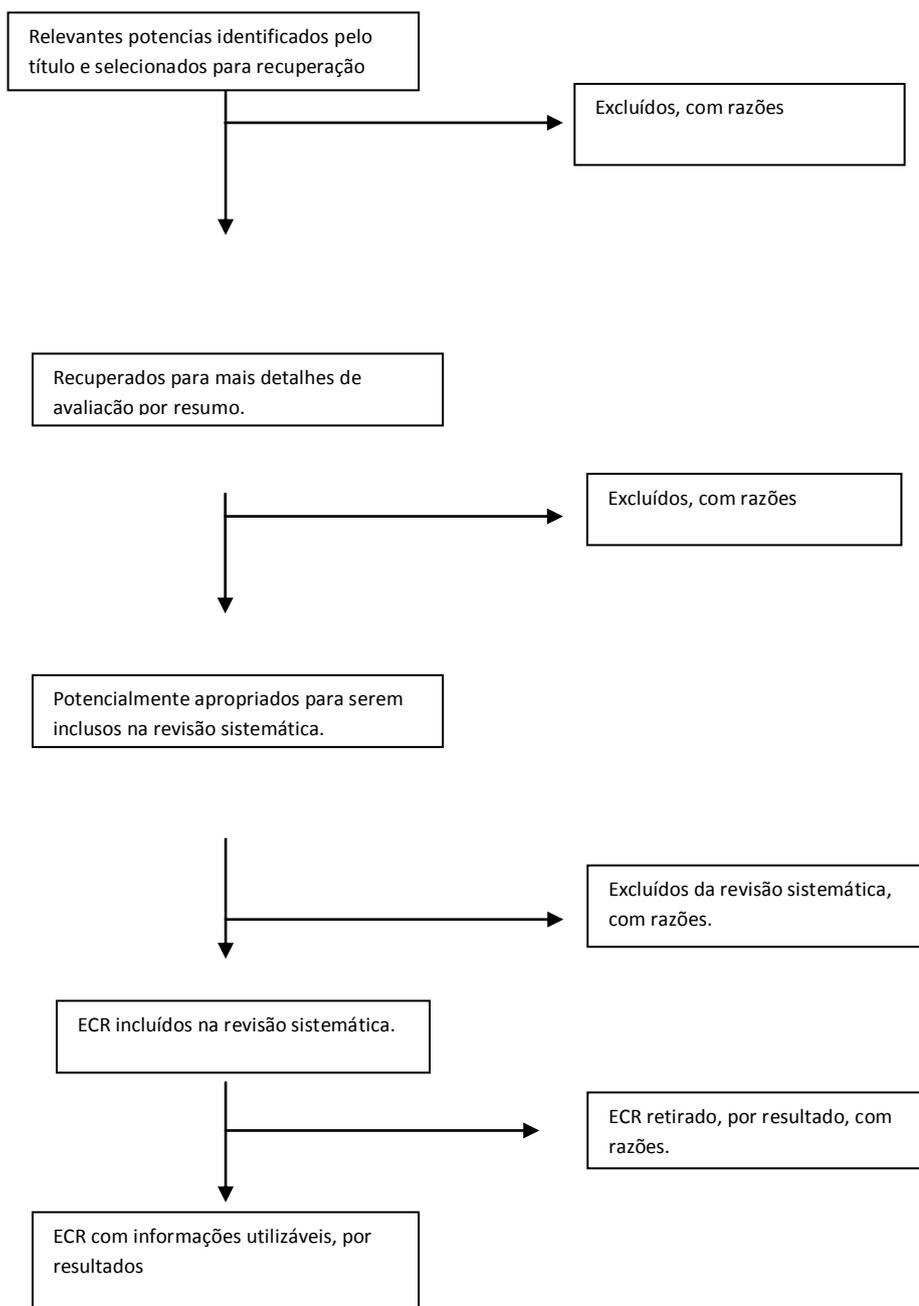
Depois de considerar a informação adicional proporcionada pelos autores dos ensaios, os estudos se agruparam nas seguintes categorias:

(A) Risco baixo de viés (viés possível, mas é improvável que afete gravemente os resultados) se cumprirem todos os critérios.

(B) Risco de viés elevado (viés possível que comprometa seriamente a confiança dos resultados) se um ou mais critérios não se cumprirem, como se descreve Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Sempre se considerou que os ensaios controlados aleatórios, têm, de preferência, um risco de viés baixo.

Foi realizada uma avaliação adicional de qualidade para avaliar os cálculos de tamanho da amostra, as definições dos critérios de exclusão/inclusão e a comparabilidade dos grupos controle e de tratamento no ingresso. Os critérios de avaliação de qualidade se provaram em uma prova piloto mediante vários artigos. Os artigos foram submetidos ao fluxograma modificado de Moher.

Figura 1 - Fluxograma dos estágios de avaliação dos ECR para inclusão ou exclusão na revisão sistemática.



FONTE: MOHER et al., 1999.

## 2.10 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois autores extraíram os dados de forma independente, mediante o uso de formulários de extração de dados especialmente desenhados para tal fim. Realizaram provas prévias de formulários de extração de dados e se modificaram, quando requerido, antes de seu uso. Os desacordos se resolveram por discussão e, quando foi necessário, se consultou um terceiro revisor.

Registraram os seguintes dados de cada ensaio:

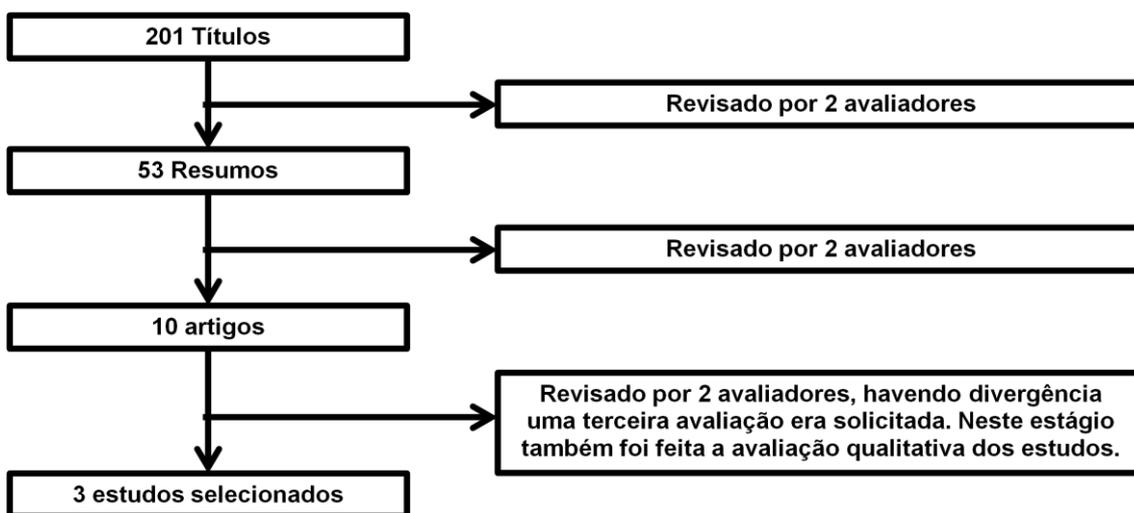
- Ano de publicação, país de origem e fonte de financiamento do estudo;
- Detalhes dos participantes que incluem características demográficas, fonte de recrutamento e critérios para inclusão e exclusão;
- Detalhes do tipo de intervenção;
- Detalhes das medidas de resultado informadas, que incluíram o método de avaliação e os intervalos de tempo.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionados a partir dos descritores 201 títulos, dos quais, 53 resumos foram triados. Após leitura dos resumos, dez artigos foram considerados e analisados sendo sete excluídos, como demonstrado no figura 2. Os excluídos e os motivos da exclusão estão descritos no quadro 1. Dos três artigos incluídos no estudo, dois foram realizados na Universidade de Zurique, Zurique, Suíça (JUNG et al., 2003; 2009) e utilizaram-se da mesma amostra; e um estudo foi realizado na ClearChoice Dental Implant Center, Colorado, Estados Unidos (JENSEN et al., 2012). Todos os estudos incluíram pacientes adultos que foram atendidos nas clínicas dos respectivos serviços. A média de idade dos pacientes de Jung et al. (2003, 2009) foi de 53 anos (variação 27 – 75 anos). Jesen et al. (2012) não apresentaram a média de idade dos pacientes. As características dos estudos incluídos nesta revisão estão descritos no quadro 2.

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Quadro 1 - Artigos excluídos e motivos de exclusão.

<b>ESTUDOS</b>	<b>MOTIVOS DA EXCLUSÃO</b>
KOLB, SAILER (1994)	Não é um ensaio clínico randomizado, não há um modelo claro de estudo definido, apresenta grande margem para viés elevado.
BESSHO et al. (1999)	Estudo em cachorros.
SHIMPUKU et al. (2003)	Estudo sobre análise genética numa população japonesa, não faz uso clínico de BMP.
VELICH et al. (2004)	Estudo retrospectivo
DICKINSON et al. (2008)	Amostra de crianças, não há reabilitação por implantes.
FALLUCCO, CARSTENS (2009)	Estudo de coorte em uma amostra de crianças, no qual não há reabilitação por implantes.
SPAGNOLI, MARX (2011)	O artigo não apresenta um modelo de estudo definido.

Quadro 1 – Estudos Clínicos Controlados Randomizados Incluídos na Revisão: artigo, ano de publicação, enxerto e/ou material para reconstrução, nº. de implantes, nº. de pacientes, preservação (meses), nº de implantes perdidos e índice de sucesso dos implantes avaliados.

Artigo/ano de publicação	Enxerto e/ou material para Reconstrução	Nº de implantes	Nº de pacientes	Preservação (meses)	Nº de implantes perdidos	Índice de sucesso dos implantes avaliados
JUNG et al.,2003	Bio-oss + Bio-Gide. Bio-oss + Bio-Gide + rhBMP-2.	34	11	60	2 Paciente não foi encontrado para ser examinado.	100%
JUNG et al., 2009	Bio-oss + Bio-Gide. Bio-oss + Bio-Gide + rhBMP-2.	34	11	60	2 Paciente não foi encontrado para ser examinado.	100%
JENSEN et al.,2012	rhBMP-2, osso autógeno particulado, osso alógeno desmineralizado.	19	10	12	1 Estabilidade primária < 10N	94,8%

### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com bom estado de saúde geral (JUNG et al., 2003; 2009).
- Todos pacientes tiveram que concordar e assinar um termo de consentimento informado (JUNG et al., 2003; 2009).
- Foram selecionados pacientes com necessidade de tratamento por implantes em duas diferentes regiões da cavidade bucal que apresentavam defeitos ósseos laterais (deiscência ou fenestração) (JUNG et al., 2003; 2009).
- Todos pacientes passaram por um tratamento dentário completo (JUNG et al., 2003; 2009).
- As áreas onde foram colocados os implantes deveriam ser localizadas na mesma arcada e ter uma distância mínima de 7 mm entre as mesmas (JUNG et al., 2003; 2009)
- Pacientes deveriam ter a disponibilidade de voltar para avaliação após três e cinco anos da instalação das próteses (JUNG et al., 2009).
- Foram selecionados pacientes com maxilares edêntulos e classe V de Cawood & Howell que apresentassem pneumatização subnasal do seio maxilar (JENSEN et al., 2012).
- Os pacientes deveriam ter suficiente massa óssea piriforme ( $\geq 3$  mm de espessura) para obtenção de fixação apical (JENSEN et al., 2012).
- Todos os pacientes deveriam se enquadrar na classificação da Associação Americana de Anestesiologia nas classes I ou II (JENSEN et al., 2012).

### 3.3 CARACTERÍSTICAS DO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

No estudo de Jensen et al. (2012), não houve um pré-operatório definido. Já no estudo de Jung et al. (2003; 2009), foi prescrito aos pacientes dois comprimidos de Amoxicilina - Azillin® 375mg (Spirig, Suíça) uma hora antes do procedimento e um comprimido de Ácido Mefenâmico - Ponstan® 500mg (Pfizer AG, Suíça).

### 3.4 CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES

Jung et al. (2003; 2009), realizaram os procedimentos para a instalação dos implantes tanto de forma imediata-tardia (entre 6 semanas e 6 meses após a extração) quanto tardia (após 6 meses). A incisão foi realizada no centro da crista do rebordo com relaxante, se necessário, e retalho mucoperiostal. O local do implante foi preparado de acordo com procedimentos padrões do sistema de Branemark.

As áreas de defeito ósseo foram enxertadas com osso xenógeno bovino (Bio-Oss®, granulação de 0,25 – 1 mm, Geistlich AG, Wolhusen, Suíça), com (grupo teste) e sem (grupo controle) a presença de rhBMP-2. Previamente ao procedimento de enxerto, as paredes ósseas circundantes foram perfuradas com uma broca de tamanho pequeno em vários locais para provocar sangramento. Os grânulos de osso xenógeno foram misturados com solução salina estéril antes de serem colocados nos defeitos ósseos. Para o levar a rhBMP-2 para as regiões de defeito ósseo foi utilizado 0,5 g de um substituto mineral ósseo xenógeno (Bio-Oss®). O substituto mineral foi umedecido com 1 ml de uma solução de 0,5 mg/ml de rhBMP-2 para as amostras testes e 1 ml de Ácido Trifluoroacético a 0,01% nas amostras controles. Os grânulos residuais foram coletados, secados e pesados para saber-se a quantidade exata de osso que foi enxertado. Cada leito receptor do enxerto foi coberto por uma membrana colágena reabsorvível (Bio-Gide®, Geistlich AG, Suíça), que foi recortada e adaptada para que a recobrisse todas as bordas do defeito com uma margem mínima de 2 mm. A membrana foi fixada por pinos reabsorvíveis

feitos de ácido polilactico (Resor Pin, Geistlich, Suíça). Foram realizadas incisões periostais para permitir o tracionamento e adaptação do retalho mucoperiostal sobre os implantes.

No estudo de Jensen et al. (2012), a cirurgia foi ambulatorial com anestesia intravenosa. Foi feita uma incisão na crista do rebordo com uma relaxante em posterior, permitindo acesso lateral ao seio maxilar e elevação da membrana do assoalho e parede anterior do mesmo. Todos os pacientes foram submetidos a técnica M-4 All-on-4, no qual os implantes anteriores e posteriores convergem apicalmente, fixando-se acima do assoalho nasal, na parede nasal lateral. Essa configuração dos implantes forma um “M” quando visto na ortopantomografia, designando o nome da técnica All-on-4, “M-4”. O ponto para o qual os implantes convergem é chamado de ponto “M”. Um ponto referência, determinado por uma tomografia computadorizada, localizado na região paranasal, onde observa-se maior quantidade óssea. Para a fixação apical dos implantes, todos os pacientes selecionados pelo estudo tinham um mínimo de 3 x 3 mm de massa óssea disponível no ponto “M”. Os implantes foram colocados com uma estabilização bicortical, com exposição das roscas do implante no seio maxilar, onde foi inserido 1,5 mg de rhBMP-2 de origem bovina. Na maior parte dos casos foi usado um kit que foi dividido metade para cada seio, mas em alguns casos foi necessário acrescentar osso particulado autógeno ou osso desmineralizado alógeno. Somente a porção anterior do seio foi elevada, necessitando somente uma porção mínima do seio a ser enxertada, o que explica a pequena quantidade de material para enxerto utilizada. Após o fechamento da ferida, os componentes protéticos foram rosqueados com um torque de 10–15 N/cm e a restauração provisória foi colocada de acordo com o protocolo da técnica All-on-4 com carga imediata.

### 3.5 CARACTERÍSTICAS DO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

No trabalho de Jung et al. (2003; 2009), os pacientes foram instruídos a bochechar uma solução aquosa de Digluconato de Clorexidina 0,2%, duas vezes ao dia e a continuar com o regime de antibiótico durante cinco dias (Azillin® 375mg, três vezes ao dia). Além dos analgésicos que foram prescritos

de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Foi solicitado aos pacientes que evitassem realizar o controle de placa bacteriana por uma semana nas regiões onde foram colocados os implantes; próteses temporárias, removíveis ou fixas, foram cuidadosamente adaptadas para prevenir pressão na área da cirurgia. As suturas foram removidas de sete à dez dias após a realização das mesmas.

Já no estudo de Jensen et al. (2012) não foi citada uma rotina pós-operatória padrão.

### 3.6 CARACTERÍSTICAS DA REINTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Em um período médio de seis meses pós-operatórios Jung et al. (2003; 2009), realizaram uma reintervenção cirúrgica com o rebatimento de retalho mucoperiosteal para a troca dos parafusos de cobertura pelos cicatrizadores. Neste momento foi medido os defeitos ósseos residuais e realizado as biópsias para análise histológica do osso neoformado. Vinte e dois cilindros de biópsias foram recolhidos das áreas enxertadas, utilizando-se uma broca trefina com diâmetro interno de 1,65 mm e profundidade de 3 mm. As biópsias foram retiradas perpendicularmente ao longo eixo do implante, aproximadamente 3 mm apical ao ombro do mesmo. Subsequentemente, o retalho foi ajustado para adaptar-se ao redor do pescoço dos cicatrizadores e suturado. Nesta etapa também foi novamente realizada a medição dos defeitos ósseos residuais. Uma semana após as suturas foram removidas. Todos os implantes encontravam-se estáveis.

Jensen et al. (2012) não realizaram reintervenção cirúrgica. A instalação das próteses foram imediatas.

### 3.7 CARACTERÍSTICAS DA REABILITAÇÃO PROTÉTICA

De seis a oito semanas após a reintervenção cirúrgica Jung et al. (2003; 2009) realizaram impressões das áreas no nível do ombro do implante com copings de impressão aparafusados. Após duas à quatro semanas foram instaladas as próteses. Foram feitas três coroas unitárias, duas coroas esplintadas e seis dentaduras parciais fixas.

Nos dezenove implantes trans-sinusais, feitos por Jensen et al. (2012), o torque de inserção foi relativamente baixo, mas com um mínimo 15 N/cm. Os implantes foram imediatamente carregados com uma prótese provisória aparafusada. Todos os implantes foram angulados em 30° e, posteriormente, seus componentes corrigidos com 30° de angulação. As próteses definitivas foram confeccionadas de seis a nove meses após a cirurgia de colocação dos implantes.

### 3.8 PROSERVAÇÃO E PARÂMETROS DE ANÁLISE

Jung et al.(2003; 2009) trataram onze pacientes com necessidade de tratamento reabilitador com implantes em duas áreas diferentes da boca com defeitos ósseos laterais. Foram realizados um total de 34 implantes com superfície usinada (Branemark, Nobel Biocare, Gothenburg, Suécia) em áreas do defeito ósseo: 18 em áreas de teste e 16 em áreas de controle, para a análise de dados um implante teste e um controle de cada paciente foi escolhido. Em casos de pacientes que possuíam mais de um implante que se adequassem aos critérios de inclusão dos grupos teste e controle, os implantes incluídos foram selecionados randomicamente. Vinte e dois implantes foram randomicamente escolhidos para análise. Em nenhum momento os cirurgiões, os examinadores e os pacientes souberam quais eram as amostras testes e quais eram as amostras controle.

Jung et al.(2003) avaliou o tipo de defeito, deiscência ou fenestração. As seguintes medidas clínicas foram aferidas ao redor de cada implante usando uma sonda periodontal calibrada:

- Altura do defeito ósseo foi medida do topo do ombro do cilindro do implante até o primeiro contato do osso com o implante.
- Defeitos infra-ósseos foram medidos da crista óssea até o primeiro contato do osso com o implante.
- Profundidade do defeito foi medida da crista óssea até a superfície do implante numa direção perpendicular ao longo eixo do mesmo.
- A largura do defeito foi medida do ombro do implante até a crista óssea mesial e distal.

Entre as medidas avaliadas, a altura do defeito, acessada no ponto de maior profundidade de perda óssea foi escolhida para análise.

Jung et al.(2009) também mediram outros parâmetros clínicos como:

- Presença de placa a sondagem (Lang et al., 1986)
- Sangramento a sondagem (O'Leary et al., 1972)
- Profundidade de sondagem em seis locais distintos para cada implante e seus dois dentes adjacentes. Dos valores mesiais e distais foi feito uma média.
- Avaliação das reabilitações protéticas de acordo com o critério do Serviço de Saúde Público dos Estados Unidos (Ryge, Cvar, 1971).

Tomadas radiográficas foram realizadas utilizando-se a técnica do paralelismo (Hawe X-ray film holder; Kerrhawe AS, Bioggio, Suíça), no momento da instalação das próteses, e serviram como radiografias iniciais. Para avaliar o nível ósseo marginal foram tomadas radiografias após três anos e cinco anos após o procedimento. As tomadas radiográficas foram digitalizadas e o nível ósseo marginal (distância entre o nível do componente do implante até o primeiro contato entre osso e implante) foi medido na mesial e na distal num aumento de cinco vezes em um programa de análise de imagem (Canavas 9; Deneba Systems Inc.; Miami, Flórida). A distância conhecida entre quatro roscas do implante foi utilizada para calibrar e determinar a exata magnificação das imagens. Dois examinadores aferiram as medidas, em caso de desacordos, os valores foram reafirmados e discutidos até se chegar em consenso.

A análise dos dados radiográficos e das avaliações clínicas foram feitas usando StatView 5.01 (Adept Scientific Inc., Acton, MA, EUA). A distribuição dos dados foi demonstrada com Box-plots e caracterizadas por valores médios e desvios padrões. O teste t de student foi aplicado para detectar as diferenças estatísticas entre os grupos teste e controle. O nível de significância estatística foi fixado com  $P < 0,05$ .

Jung et al. (2003) realizaram os preparos histológicos com a fixação das peças recolhidas nas biópsias em uma solução formalina neutra a 4% durante 48 horas. As amostras foram então enxaguadas em água corrente aparadas e desidratadas em uma série graduada de concentração crescente de etanol. Então, embebidas em metilmetacrilato sem ser descalcificadas, os blocos foram então cortados em secções verticais numa espessura de 200  $\mu\text{m}$  utilizando-se uma serra de diamante de baixa velocidade (VARICUT VC-50; Leco, Munique, Alemanha). As secções foram polidas para alcançar uma espessura final de 80-100  $\mu\text{m}$  (Knuth-Rotor-3; Struers, Copenhagen, Dinamarca), e a superfície foi colorada com azul de toluidina (SCHENK et al., 1984).

Todas as secções tiradas foram testadas quantitativamente para todos os componentes do tecido, aplicando-se técnicas de padrões morfométricos (WEIBEL, 1980; GUNDERSEN et al., 1988). As medidas foram feitas diretamente em microscópios de luz num aumento de 160 vezes. O número de pontos testados sobrepõem os perfis dos diferentes componentes (tecido não mineralizado, osso imaturo, osso lamelar e partículas de osso substituto) também o número de intersecções entre as linhas teste e o delineamento destas entidades foram contadas. Eles foram definidos e simbolizados de acordo com a nomenclatura padrão da Sociedade Internacional de Estereologia (WEIBEL, 1980; EXNER, 1987). Nas 22 espécimes a análise histomorfométrica foi realizada duas vezes a fim de determinar a reprodutibilidade do método empregado.

Jung et al. (2009) aplicaram um questionário nas consultas de acompanhamento para todos os pacientes que submeteram-se aos procedimentos cirúrgicos. Esse questionário consiste em perguntas descritivas

e escalas análogas visuais. As condições das mucosas e a habilidade de fazer uma boa higiene oral foi obtida utilizando-se uma escala visual. Os pacientes tinham que fazer uma cruz na escala que era graduada do “pior” (0%) para o “melhor” (100%). Existia também uma avaliação do paciente sobre dor, edema, cor da mucosa alveolar, inflamação, sensação de desconforto e possível desigual sensação nos lados direito e esquerdo. Pacientes também foram questionados se estavam fazendo visitas regulares ao dentista. Para finalizar foram indagados quanto as reabilitações protéticas, referindo-se a desajustes e fraturas na cerâmica.

Jensen et al.(2012), realizaram tomografias computadorizadas ou radiografias panorâmicas em um ano de acompanhamento pós-operatório, no qual foi analisada a presença de osso e a qualidade óssea peri-implantar, medido através das unidades de Hounsfield. Nenhum tipo de biopsia foi feito para investigar a qualidade e quantidade óssea por análise histológica.

### 3.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS

Jung et al. (2003; 2009), utilizaram como enxerto osso xenógeno (Bio-Oss®) O que diferencia um grupo do outro era a presença (teste), ou ausência (controle) da rhBMP-2. A média de osso xenógeno utilizado para enxertia foi de 321,5 mg para o grupo teste e 221,6 mg para o grupo controle, e a média de rhBMP-2 utilizada para o grupo teste foi 0,18 mg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tamanho dos defeitos ósseos para os grupos teste e controle.

O período de cicatrização foi o mesmo para ambos os grupos. Somente um paciente que apresentou um fechamento incompleto da ferida constatada na retirada da sutura. Este paciente foi excluído de análise futuras. Nem os pacientes nem os examinadores notaram diferenças clínicas entre as regiões que receberam, ou não, o enxerto com rhBMP-2.

Após um período médio de seis meses de cicatrização Jung et al. (2003; 2009), reinterviram para a colocação dos componentes e a impressão clínica do tecido ósseo encontrado foi de um tecido bem mineralizado e bem

vascularizado. As partículas de material ósseo substituto foram identificadas e estavam incorporadas em tecido duro. A altura média do defeito ósseo diminuiu para 0,2 mm (SD 0,35, variação 0-1 mm) nos defeitos ósseos do grupo teste (correspondente a 96% de preenchimento vertical do defeito) e para 0,4 mm (SD 0,66, variação 0-2 mm) no grupo controle (preenchimento vertical de 91% do defeito). A redução na altura do defeito foi estatisticamente significante ( $P<0.01$ ) tanto no grupo teste quanto no controle.

As observações histológicas de Jung et al. (2003), mostraram que as partículas de osso xenógeno estavam claramente envolvidas por diferentes quantidades de osso recém formado, osteóide e medula óssea. Algumas partículas do substituto ósseo estavam incorporadas em tecido conjuntivo. O osso recém formado consistia em uma mistura de vários tipos de osso, incluindo osso imaturo com uma organização aleatória das fibras e osso lamelar, com suas fibras orientadas paralelamente. A análise histomorfométrica mostrou que as áreas de enxerto do grupo teste apresentaram uma média maior de densidade de osso recém formado, o substituto ósseo ocupava uma fração de área maior e com maior quantidade de tecido mineralizado que as áreas de enxerto do grupo controle, porém não foi encontrada uma diferença estatisticamente significante destas quantidades. A fração de osso mineralizado lamelar (secundário) foi de 76% (variação 47,8 – 94%) no grupo teste e 56% (variação 31,6 – 91,4%) no grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significante ( $P<0,05$ ). Nas áreas tratadas com rhBMP-2 também foi encontrado uma diferença significamente maior ( $P<0,05$ ) da superfície do substituto ósseo em contato direto com osso recém formado (teste: 57%, variação 29-81%; controle: 29,5%, variação 0 – 66,7%). E a porção da superfície de osso xenógeno coberto com osso lamelar foi de 65% no grupo teste e 50% no grupo controle ( $P<0,05$ ).

Num acompanhamento de três anos Jung et al (2009), verificou que todos os 34 implantes estavam clinicamente estáveis e radiograficamente osseointegrados. No acompanhamento de cinco anos um paciente, com dois implantes, não pode ser encontrado e reexaminado. Os trinta e dois implantes remanescentes estavam estáveis e em função, apresentando uma taxa de sucesso de 100% dos implantes, tanto do grupo teste quanto do controle.

As radiografias periapicais tanto do grupo teste quanto do grupo controle não revelaram áreas de radiolucidez peri-implantar iniciais, em três e cinco anos de acompanhamento. A média de nível ósseo marginal não apresentou uma diferença estatisticamente significativa para os dois grupos em nenhum espaço de tempo, assim como os outros padrões analisados.

A avaliação clínica feita por Jung et al. (2009), verificaram que todos os pacientes conseguiram manter uma boa higiene oral. Os demais parâmetros inflamatórios avaliados: profundidade de sondagem, sangramento a sondagem e perda de inserção, não apresentaram relevância estatística entre os grupos teste e controle e entre três e cinco anos de acompanhamento. Não houve diferença estatística entre as falhas nas próteses e os grupos teste e controle. No questionário aplicado os pacientes relataram estarem conseguindo fazer uma higiene bucal satisfatória e avaliaram as condições de sua gengiva como boa. Um paciente relatou dor, inchaço, e inflamação em um implante (grupo teste) aos cinco anos de acompanhamento.

Jensen et al. (2012), não apresentaram um grupo controle em seu estudo. Os enxertos foram todos feitos com 1,5 mg de rhBMP-2 de colágeno bovino, com ou sem a adição de enxerto autógeno, alógeno (Puros®, Zimmer Dental, Carlsbad, CA) ou ambos, dependendo da necessidade do paciente. As tomografias computadorizadas foram realizadas em um ano de acompanhamento e indicaram que se formou osso no seio maxilar em todos os casos. A osseointegração pareceu estar presente, exceto em um caso cujo implante falhou na presença de osso bem formado. Quando as tomografias foram feitas a densidade óssea pareceu ser relativamente alta. Os registros de unidades de Hounsfield tomados no centro do enxerto variaram de 280 – 641 (média 460), um valor correspondente a osso do tipo dois. Em um caso o implante não foi submetido a carga imediata, pois o paciente tinha doença de Huntigton. Um total de dezenove implantes trans-sinusais foram realizados, todos em região de segundo pré-molar. Houve uma perda de implante, obtendo-se um índice de sucesso de 94,8%. O implante que falhou não teve uma boa estabilidade primária, com um torque de inserção de 5 -10 N/cm. Embora não tenham sido obtidas radiografias periapicais no acompanhamento de um ano, foi difícil constatar qualquer perda óssea nos implantes, somente

dois implantes apresentaram perda óssea de 1 mm em mais de um ano de acompanhamento. No acompanhamento de doze meses as radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas indicaram um bom preenchimento ósseo no local do enxerto, com unidades de Hounsfield favoráveis, indicando consolidação óssea. Não houve nenhum caso de infecção e nenhum tipo de complicação sinusal. Contudo, em alguns casos os ápices dos implantes invadiram em 1 ou 2 mm a fossa nasal, mas permaneceram cobertos por mucosa. Não existiu nenhum caso de disfunção nasolacrimal.

Quadro 3- Avaliação de qualidade dos estudos clínicos controlados randomizados incluídos: estudo, ano de publicação, alocação, avaliação cega, explanação clara no texto e risco de viés.

<b>Estudo</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Alocação</b>	<b>Avaliação cega</b>	<b>Explanação clara no texto</b>	<b>Risco de viés</b>
JUNG et al.	2003	Adequada	Sim	Sim	Baixo
JUNG et al.	2009	Adequada	Sim	Sim	Baixo
JENSEN et al.	2012	Adequada	Não	Não	Elevado

## 4 DISCUSSÃO

Avanços recentes na biotecnologia deram ao cirurgião buco-maxilo-facial acesso a uma grande variedade de recursos para a realização de reconstruções ósseas nos maxilares. Atualmente as pesquisas tem se focado nas proteínas e carregadores de fatores de crescimento, além da sua implantação na ferida cirúrgica (EVERTS et al., 2006). As rhBMP's são membros da superfamília dos transformadores de crescimento do fator- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (WOZNEY, 1992). Estes são as chaves reguladoras do crescimento, da diferenciação celular e da formação de tecidos em organismos em desenvolvimento e maduros. Quando secretadas em uma ferida, as rhBMP's agem na aglomeração das células-tronco mesenquimais através da quimiotaxia e na proliferação das mesmas. As células-tronco mesenquimais são induzidas pela rhBMP-2 a se diferenciar em osteoblastos para o desenvolvimento de osso intramembranoso ou em condrócitos, no desenvolvimento de cartilagem e formação óssea endocondral (SPAGNOLI, MARX, 2011).

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura passaram por uma seleção criteriosa, resultando em apenas três, os artigos que se enquadraram nos parâmetros analisados: Jung et al. (2003; 2009) e Jensen et al. (2012). É importante ressaltar que Jung et al. (2003; 2009) utilizaram-se da mesma amostra de pacientes, porém avaliaram aspectos histomorfométricos em 2003 e clínicos-radiográficos em 2009. Há muitos autores que tentam demonstrar o sucesso das técnicas de regeneração óssea guiada associada as rhBMP's (COCHRAN et al., 1999). Contudo estes, em sua maioria, apresentam relatos de casos, avaliações retrospectivas com delineamentos de estudos duvidosos e com curtos períodos de observação. Um período de preservação maior que um ano sob carga funcional é de grande importância para podermos avaliar, adequadamente, o sucesso de uma técnica em implantodontia. Somando-se a este fator, o aspecto específico das respostas do tecido ósseo nas regenerações que, sabidamente, tem um processo de cicatrização e remodelamento lento e contínuo. Ao analisarmos os estudos incluídos nesta revisão atentamos ao fato do estudo de Jung et al. (2003) não ter um período de preservação maior que um ano com os implantes em função, como estava descrito em nosso critérios de inclusão. Porém, como

o trabalho de Jung et al. (2009) é uma continuação do estudo anterior de 2003 e utiliza a mesma amostra, consideramos que o acompanhamento de cinco anos apresentado em 2009 avaliza a sua primeira publicação. Além disso, o correto delineamento do estudo nos permite ter segurança nas descrições histológicas e posteriores resultados clínicos-radiográficos apresentados.

O estudo de Jung et al. (2003) demonstrou histologicamente, que os resultados das regenerações ósseas guiadas podem ser melhoradas com o uso de rhBMP-2. Esta melhora foi comprovada por aumentos no grau de maturação do osso secundário e do contato de osso enxertado com tecido ósseo neoformado. A quantidade natural de BMPs existente no interior da matriz óssea humano é de 1 µg por grama de osso (URIST et al., 1983), muito abaixo das concentrações aplicadas em estudos clínicos. Jung et al. (2003; 2009) utilizaram uma dose de 0,18 mg de rhBMP-2 por paciente, abaixo das doses utilizadas em outros estudos em humanos, que variam de 0,27 mg até 2,89 mg (BOYNE et al., 1997; HOWELL et al., 1997). Vários estudos indicaram uma dose-dependência crescente entre o uso de rhBMP-2 e a indução da regeneração óssea alveolar (HOWELL et al., 1997; SIGURDSSON et al., 1997). A concentração clínica utilizada pode ser reduzida a ponto de maximizar os efeitos terapêuticos locais e minimizar os efeitos sistêmicos. Este objetivo pode ser alcançado com a descoberta de carreadores que apresentem determinadas características como: maior facilidade de aplicação; capacidade de fornecerem um espaço adequado para a regeneração; ser reabsorvível; e permitir um apropriado controle da liberação das moléculas bioativas. Os carreadores têm um papel importantíssimo no potencial regenerativo das rhBMP's (SIGURDSSON et al., 1996). O estudo de Jung et al. (2003; 2009) utilizou-se do osso liofilizado xenógeno (Bio-Oss®) como carreador, já Jensen et al. (2012), utilizaram osso xenógeno e osso autógeno, além da rhBMP-2 isoladamente. Estudos que busquem o material carreador ideal e a dose necessária de rhBMP para se produzir uma efetividade clínica adequada são decisivos para extrapolar os achados histológicos para uma efetiva melhora nos resultados clínicos.

Deve-se ressaltar a importância de estudos clínicos randomizados controlados, com correto delineamento, tempo de acompanhamento e tamanho de amostras adequadas, para a comprovação das técnicas utilizadas. Ambos os estudos incluídos apresentam uma amostra relativamente pequena. Há onze pacientes no estudo de Jung et al. (2003; 2009) e dez pacientes no trabalho de Jensen et al. (2012), sendo um aspecto negativo destes. Com amostras pequenas há maior dificuldade de precisar a real relevância clínica dos achados. Um ponto positivo do trabalho de Jung et al. (2003; 2009) foi obter o grupo teste e controle no mesmo paciente. Nestes casos temos um mesmo organismo reagindo aos diferentes tratamentos oferecidos e estes, sendo submetido as mesmas condições sistêmicas, locais e ambientais, permitindo uma maior confiabilidade nos resultados. Já o trabalho de Jensen et al. (2012) não apresenta um grupo controle, o que impossibilita uma análise comparativa da técnica realizada pelo autor. O desenho do estudo de Jung et al. (2003; 2009) parece ser apropriado na busca de evidências científicas consistentes. A preservação de cinco anos é um fator importante na avaliação da longevidade e previsibilidade de resultado das técnicas cirúrgicas associadas a utilização dos fatores de crescimento. A taxa de sucesso de 100% dos implantes, tanto do grupo teste quanto do controle, comprova o sucesso clínico de ambas as técnicas empregadas.

A estabilidade primária é um fator fundamental para o sucesso clínico dos implantes. Jensen et al. (2012) determinou uma quantidade mínima de osso apical, 3 x 3 mm, a fim de obter uma fixação apical mínima satisfatória, 10 a 15 N/cm de estabilidade primária. O enxerto ósseo particulado e a rhBMP's não auxiliam na obtenção da estabilidade primária. Os mesmos irão influenciar na estabilidade e fixação secundária do implante no leito receptor, após a osseointegração, quatro semanas a seis meses após o procedimento cirúrgico. O único implante que apresentou falha neste estudo foi o implante que obteve somente 5 a 10 N/cm de retenção primária. No estudo de Jung et al. (2009) aspectos clínicos foram avaliados. Ao exame clínico de três anos a distância média entre o ombro do abutment e o primeiro contato ósseo com o implante era de 1,37 mm (teste) e 1,22 mm (controle), já no controle de cinco anos as

médias foram de 1,38 mm (teste) e 1,23 mm (controle). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as medidas consideradas.

Apesar de não ter sido encontrada diferenças clínicas entre as técnicas empregadas com e sem o uso dos rhBMP's, ambas demonstraram resultados clínicos satisfatórios (JUNG et al., 2003; 2009). Portanto, ainda não há evidências científicas na literatura que sustentem o uso clínico das rhBMP's no cotidiano do cirurgião-dentista. Estas apresentam-se como mais um fator a ser agregado no ato cirúrgico, além de apresentarem alto custo. Entretanto, estudos *in vitro* e *in vivo* destes fatores de crescimento têm mostrado promissoras potencialidades na busca da melhora da qualidade das reconstruções ósseas. É necessário mais estudos clínicos controlados randomizados para termos evidências científicas fortes que apoiem seu uso na clínica.

## 5 CONCLUSÕES

Com base nos resultados dos três artigos selecionados para esta revisão sistemática, pode-se considerar que o uso das rhBMPs é uma alternativa viável nas reconstruções alveolares. O tratamento com rhBMPs demonstram, histologicamente, bons resultados nas reparações ósseas. Porém, não há evidências clínicas que justifiquem o uso das mesmas, já que os resultados clínicos-radiográficos entre grupos onde utilizam-se as rhBMP's e os que não o fazem são similares, não apresentando diferenças estatisticamente significativas. Baseado neste fato podemos considerar a indicação do uso um sobretratamento. São necessários maior número de ensaios clínicos randomizados controlados com tamanhos de amostras mais significativos para estimar com maior precisão a previsibilidade do uso das rhBMPs nas reparações ósseas.

## REFERÊNCIAS

Bessho K; Carnes DL; Cavin R; Chen HY; Ong JL. BMP stimulation of bone response adjacent to titanium implants *in vivo*. Clin. Oral Implan. Res. 1999; 7: 212-18.

Boyne PJ; Marx RE; Nevins M; Triplett G; Lazaro E; Lilly LC; Alder M; Nummikoski P. A feasibility study evaluating rhBMP-2/ absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 1997; 17: 11–25.

Boyne PJ; Shabahang S. An evaluation of bone induction delivery materials in conjunction with root-form implant placement. Int J Periodontics Restorative Dent. 2001; 21(4): 333-43.

Celeste AJ; Iannazzi JA; Taylor RC; Hewick RM; Rosen V; Wang EA; et al. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87(24): 9843-7.

Cochran DL; Schenk RK; Buser D; Wozney JM; Jones A. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. Journal of Periodontology. 2009; 139–150.

Dai KR; Xu XL; Tang TT; Zhu ZA; Yu CF; Lou JR; Zhang XL. Repairing of goat tibial bone defects with BMP-2 gene-modified tissue-engineered bone. Calcified Tissue International. 2005; 77: 55–61.

Dickinson BP; Ashley RK; Wasson KL; O'hara C; Gabbay J; Heller JB; Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. Plastic and Reconstructive Surgery. 2008; 209-18.

Everts PA; Knape JT; Weibrich G; Schönberger JP; Hoffmann J; Overdevest EP; Box HA; van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. J Extra Corpor Technol. 2006; 38: 174–87.

Exner HE. A model stereological nomenclature. Acta Stereol. 1987; 6 (2): 179–84.

Fallucco MA; Carstens MH. Primary reconstructions of alveolar clefts using recombinant human bone morphogenetic protein-2: clinical and radiographic outcomes. J. Craniofac. Surg. 2009; 1759-64.

Green S; Higgins J. Glossary. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [Atualizado em Maio de 2005]. [Internet]. [citado em Abril de 2012]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/>

Gundersen HJG; Bendtsen TF; Korbo L; Marcussen N; Miller A; Nielsen K; Nyengaard JR; Pakkenberg B; Srensen FB; Verterby A; West MJ. Some new,

simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. 1988; 96: 379–94.

Hallman M; Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontology 2000*. 2008; 47: 172-92.

Hallman M; Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontology 2000*. 2008; 21: 172-192.

Hibi H; Yamada Y; Ueda M; Endo Y. Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35: 551–55.

Howell TH; Fiorellini JP; Jones A; Alder M; Nummikoski P; Lazaro E; Lilly LC; Cochran DL. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 1997; 17: 125–139.

Hu ZM; Peel SA; Sandor GK; Clokie CM. The osteoinductive activity of bone morphogenetic protein (BMP) purified by repeated extracts of bovine bone. *Growth Factors*. 2004; 22(1): 29-33.

Huggins C; Wiseman H; Reddi AH. Transformation of fibroblasts by allogeneic and xenogeneic transplants of demineralized tooth and bone. *J Exp Med*. 1970; 132(6): 1250-8.

Jensen OT; Cottam J; Ringeman J; Adams M. Trans-sinus dental implants, bone morphogenetic protein 2, and immediate function for all-on-4 treatment of severe maxillary atrophy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 8: 141-8.

Johansson B; Grepe A; Wannfors K; Aberg P; Hirsch JM. Volumetry of simulated bone grafts in the edentulous maxilla by computed tomography: an experimental study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001; 30: 153–56.

Jung RE; Glauser R; Scharer P; Hammerle CHF; Sailer HF; Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. A randomized, controlled clinical trial histomorphometric study. *Clin. Oral Implan. Res*. 2003; 14: 556-68.

Jung RE; Windisch SI; Eggenschwiler AM; Thoma DS; Weber FE; Hammerle CHF. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin. Oral Implan. Res*. 2009; 20: 660-66.

Ku"bler NR; Reuther JF; Faller G; Kirchner T; Ruppert R; Sebald W. Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 27: 305-09.

Lang NP; Joss A; Orsanic T; Gusberti FA; Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*. 1986; 13: 590–96.

Mikulski AJ; Urist MR. Collagenase-released non-collagenous proteins of cortical bone matrix. *Prep Biochem*. 1977; 7(5): 357-81.

Moher D; Cook DJ; Eastwood S; Olkin I; Rennie D; Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*. 1999; 354: 1896-900.

Mussano F; Ciccone G; Ceccarelli M; Baldi I; Bassi F. Bone morphogenetic proteins and bone defects: a systematic review. *Spine*. 2007; 32: 824–30.

O'Leary TJ; Drake RB; Naylor JE. The plaque control record. *Journal of Periodontology*. 1972; 43: 38.

Raghoobar GM; Brouwer TJ; Reintsema H; Van Oort RP. Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51(11): 1198-203.

Ryge G; Cvar JF. Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials. *Clinical Oral Investigations*. 1971; 9: 215–32.

Sailer HF; Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 1994; 10: 2-11.

Sawyer AA; Song SJ; Susanto E; Chuan P; Lam CX; Woodruff MA; Hutmacher DW; Cool SM. The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL-TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP-2. *Biomaterials*. 2009; 30(13): 2479-88.

Schenk RK; Olah AJ; Herrmann W. Preparation of calcified tissues for light microscopy. In Dickson, G.R., ed. *Methods of calcified tissue preparation*. Amsterdam: Elsevier. 1984; 1–56.

Schwartz Z; Simon BJ; Duran MA; Barabino G; Chaudhri R; Boyan BD. Pulsed electromagnetic fields enhance BMP-2 dependent osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 2008; 26(9): 1250-55.

Shimpuku H; Nosaka Y; Kawamura T; Tachi Y; Shinohara M; Ohura k. Bone morphogenetic protein-4 gene polymorphism and early marginal bone loss around endosseous implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2003; 500-07.

Spagnoli DB; Marx RE. Dental implants and the use of rhBMP-2. *Dent. Clin. N Am*. 2011; 883-907.

Springer IN; Niehoff P; Acil Y; Marget M; Lange A; Warnke PH; Pielenz H; Roldán JC; Wiltfang J. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008; 36(4): 210-17.

Urist MR; DeLange RJ; Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. *Science.* 1983; 220(4598):680-6.

Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965; 150(698): 893-99.

Velich N; Németh Z; Tóth C; Szabó G. Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2004; 5: 38-42.

Weibel ER. *Stereological methods: practical methods for biological morphometry.* New York: Academic Press. 1980.

Wozney JM. The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. *Mol Reprod Dev.* 1992; 32:160–7.

Wozney JM. Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine.* 2002; 27(16): S2-S8.

Yonezawa H; Harada K; Ikebe T; Shinohara M; Enomoto S. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on bone consolidation on distraction osteogenesis: a preliminary study in rabbit mandibles. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006; 34(5): 270-76.