

# Implantes dentários recobertos com proteína morfogenética óssea recombinante humana tipo-2

*Dental implants in humans using recombinant bone morphogenetic protein -2*

Cristianne Ribeiro PACHECO<sup>1</sup>

Maria Aparecida CAMPOLI<sup>1</sup>

Sâmara dos Santos Rodrigues GOMES<sup>2</sup>

Paulo César SIMAMOTO JÚNIOR<sup>2</sup>

Alfredo Júlio FERNANDES NETO<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar as condições de densidade cicatricial radiográfica ao longo de implantes bioativos recobertos com proteína morfogenética óssea recombinante humana tipo-2 (rhBMP-2) (implante experimental) em comparação com implantes de superfície rugosa (implante controle).

**Métodos:** Foram selecionados 12 pacientes com indicação de implantes em áreas posteriores de mandíbula e maxila, sendo colocados dois implantes de forma contígua: implantes experimentais e implantes controles. Os implantes foram fixados *ad modum* Brånemark. Tomadas radiográficas foram feitas em quatro momentos distintos: inicial, pós-cirúrgico, 3 meses e 8 meses, para aplicação posterior de técnica digital de subtração das imagens. Foram feitos ajustes de geometria e contraste para posterior comparação dos valores de densidade radiográfica entre os diversos períodos de análise, levando-se em conta a radiografia inicial como valor de constante de correção. Os valores de densidade radiográfica foram submetidos a tratamento estatístico pelo teste *t* de Student, com valores corrigidos para arco seno e  $p=0.00$ .

**Resultados:** Os implantes experimentais tratados com rhBMP-2 apresentaram melhora significativa no aumento da densidade óssea pós-operatória (39,77)  $p<0,05$ , quando comparado aos implantes controles (8,21)  $p<0,05$ .

**Conclusão:** O tratamento de superfície com rhBMP-2 mostrou-se promissor na otimização da densidade óssea, fato relevante no estudo de áreas de risco para perda de implantes odontológicos. CCT-NAPN-18147.

**Termos de indexação:** implantes dentários; proteína morfogenética óssea 2; radiografia.

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate clinically and radiographically the conditions of bone density around the experimental bioactive implants that are covered with Bone Morphogenetic Protein recombinant human type-2 (rhBMP-2) (IE) and to compare it to that obtained with rough-surface implants (IC).

**Methods:** Twelve patients with indication for treatment of dental implants were included in this study, in which each received 2 implants: IE (rhBMP-2) and IC (rough-surface implants). The surgical procedure was done in according to the Brånemark protocol. Digital subtraction technique was used to assess the dental implants in four moments: initial, after-surgical, 3 months and eight months.

**Results:** There was significantly different among the treatments of dental implants ( $p<0.05$ ). The increase of bony density was better to IE (39.77) than IC (8.21).

**Conclusion:** These findings suggest that rhBMP-2-coated implants can stimulate bone formation around dental implants and may be an alternative in treatment for low bone density sites. CCT-NAPN-18147.

**Indexing terms:** dental implants; bone morphogenetic protein 2; radiography.

## INTRODUÇÃO

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) são um conjunto de proteínas, de 1 a 18, pertencentes ao super-grupo dos Fatores de Crescimento Transformador (TGF). Em

especial a proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) e a proteína morfogenética óssea-7 (BMP-7) apresentam elevado poder terapêutico para produção de tecido ósseo a partir de células não-ósseas<sup>1-2</sup>. Atualmente estas proteínas são produzidas por recombinação genética, em bactérias *Escherichia coli*<sup>3-4</sup>. Esse avanço na técnica para industrialização do produto tem

<sup>1</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Odontologia, Departamento de Periodontia e Implantodontia. Campus Umuarama, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Escola Técnica de Saúde. Campus Umuarama, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Odontologia, Departamento de Oclusão, Prótese Fixa e Materiais Odontológicos. Av. Pará, 1720, Campus Umuarama, Bloco 2B, Sala 2B01, 30400-902, Uberlândia, MG, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: AJ FERNANDES NETO. E-mail: <alfredon@ufu.br>.

repercussões importantes na viabilização das BMP como alternativa de bio-material para aplicação na odontologia, com valor agregado moderado quando comparado a técnicas anteriores mais complexas e dispendiosas<sup>5-7</sup>.

O uso de implantes recobertos com camada agregada por estimuladores químicos apresenta-se como alternativa viável aos implantes convencionais, pela mudança conceitual e prática que se impõe. Os implantes passariam do estado de interação passiva com o tecido ósseo, limitada pela capacidade intrínseca do tecido hospedeiro na formação de osso, para novo patamar, de implantes bioativos, com formação óssea de contato, mesmo em áreas de baixa densidade prévia<sup>7-10</sup>.

Hipoteticamente os implantes bioativos deveriam otimizar a sobrevivência para áreas de risco e mesmo em áreas de osso normal, ocorreriam tempos de cicatrização mais curtos e necessidade de implantes de menor comprimento. Muitas dessas observações foram amplas e corretamente dimensionadas em modelos animais, em variadas situações experimentais<sup>6,9,11-12</sup>. Avaliações em humanos ainda são escassas na literatura, contudo algumas publicações apontam aspectos promissores para o emprego da BMP, não apenas quanto à correção de defeitos ósseos, mas também em relação ao aumento da previsibilidade do tratamento reabilitador por meio de implantes dentários em sítios desfavoráveis, com tipo ósseo de menor densidade óssea<sup>13</sup>. Jung et al.<sup>14</sup>, em revisão sistemática a respeito de achados clínicos, radiográficos e histológicos sobre fatores de crescimento com emprego na reabilitação de defeitos na crista alveolar e defeitos crânio-faciais, encontraram seis trabalhos em humanos associando a rhBMP-2 com níveis favoráveis de crescimento ósseo, contudo os autores relatam variação entre os resultados encontrados em diferentes pesquisas.

Assim, este trabalho tem por objetivo avaliar, em humanos<sup>15</sup>, as condições de densidade cicatricial radiográfica de implantes bio-ativos recobertos com rhBMP-2, em comparação a implantes de superfície rugosa, para determinação do potencial de transformação do osso circunjacente aos implantes, contribuindo assim para confirmação da aplicabilidade clínica de nova geração de implantes bio-ativos.

## MÉTODOS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia por meio do parecer 052/2002. Foram utilizados 24 implantes hexágono externo, diâmetro regular (3,75mm) e plataforma (4,1mm), Brånemark compatíveis (Kunsel Brasil Equipamentos Odontológicos, São Paulo, Brasil), com diferentes tratamentos de superfície: Implante Controle (IC) com superfície rugosa; Implante Experimental (IE)

recobertos por rhBMP-2, sendo a matéria-prima empregada na confecção dos implantes, titânio puro grau I ASTM F67, em barras de 5,4mm de diâmetro (Titanium Industries, New Jersey, USA). As barras foram usinadas em torno com 11 eixos marca Schaublin (Bevillard, Suíça), modelo CNC-110-R, recebendo, a seguir, preparo de superfície para adesão do filme de material reabsorvível, carreador da proteína morfogenética.

Os implantes previamente limpos receberam tratamento de superfície para redução da tensão superficial com solução de álcool polivinílico (PVA) 1% e limpeza com água destilada corrente, por quatro vezes seguidas. Em ambiente estéril, sala limpa padrão classe 10.000, sob exaustão controlada e filtros antibacterianos, a solução foi aplicada sobre os implantes por 5 minutos, deixando secar por 30 minutos à temperatura ambiente, repetindo o mesmo processo três vezes. Com o filme aplicado, outra solução com rhBMP-2 foi dissolvida em 1.2mg/ml de álcool polivinílico e glutaraldeído 0.05%. Também foi aplicada sobre a camada seca de filme, base de PLA-PGA, sendo que este segundo tratamento possibilitou a aderência de camada mais externa de liberação rápida e intensiva de rhBMP-2.

Assim, os implantes apresentaram duas zonas de liberação: uma externa, mais concentrada e outra interna, menos concentrada, com período de liberação de duas semanas aproximadamente. Os implantes tratados foram embalados, rotulados e mantidos a quatro graus Celsius negativos de maneira definitiva. Com proteção térmica, foram esterilizados em raios gama com dupla proteção e mantidos congelados até o momento do uso clínico. Foram selecionados 12 pacientes com indicação de implantes em áreas posteriores. Antes da realização da cirurgia para inserção dos implantes, cada paciente recebeu informações detalhadas verbalmente e por escrito sobre o tratamento proposto, na forma de consentimento prévio e esclarecido. Assim, cada paciente fez sua opção em participar deste estudo. Em cada área foram colocados, de forma contígua, Implante Experimental (IE) e Implante Controle (IC), fixados *ad modum* Brånemark. Para preservação das propriedades dos implantes IE, os mesmos eram expostos a temperatura ambiente apenas no momento de sua colocação, livres de irrigação, para preservação das camadas de BMP agregadas.

Tomadas radiográficas foram realizadas em momentos distintos, usando a técnica do paralelismo (cone longo) seguindo padronização, para futura comparação e avaliação por meio de subtração radiográfica. Para a realização da comparação das radiografias foi utilizada técnica padronizada de posição, exposição e processamento. Para a execução dessas radiografias foram utilizados filmes intra-buciais fabricados pela Kodak (Eastman Kodak Company, Rochester, EUA). Para a padronização do ângulo vertical e horizontal, utilizou-se o posicionador radiográfico Rinn (XCP, Rinn Corpo-ration, Chicago, IL, EUA) conectado a um registro

oclusal<sup>16</sup>, confeccionado em resina acrílica quimicamente ativada (Duralay, Reliance DentalMFG Company, Worth, ILL, USA), ao qual o filme se encaixava, sendo os mesmos armazenados para tomadas subsequentes (Figura 1).

O aparelho de Raio x empregado foi da marca General Electric (General Electric Company, Milwaukee, Wisconsin, EUA), modelo GE 1000, operando com 60 kVp e 70 kVp, 10 mA e tempo de exposição de 1,0 segundo. Todas as radiografias foram processadas automaticamente em processadora Gendex GXP (Dentsply International, Gendex Dental X-ray Division, Des Plaines, Illinois, EUA), utilizando-se soluções novas de processamento Kodak e com tempo total de trabalho de 5 minutos<sup>17</sup>.

A primeira tomada radiográfica e anamnese dos pacientes foram feitas no momento da entrevista, para que fossem disponibilizados os tamanhos ideais dos implantes. A segunda tomada radiográfica foi feita após a colocação dos implantes, ao término da cirurgia; a terceira com exatos três meses e a quarta com oito meses. As radiografias foram escaneadas em aparelho XP-Pro 1200 (Hewlett - Packard Co., CA, EUA) com resolução de 1200 *dpi*, em escala de cinza, com valores 1024 por *pixel*. As imagens foram equalizadas usando-se programa de subtração desenvolvido em IDL 5.6. Este programa corrige por meio de algoritmos matemáticos, pequenas distorções geométricas, de densidade e de contraste das imagens radiográficas a serem subtraídas, que mesmo com o cuidado da padronização ainda apresentam diferenças. Uma terceira imagem corrigida é formada a partir de uma das imagens radiográficas. Em seguida, a imagem corrigida e a imagem com a qual ela será comparada são sobrepostas, e o valor de cinza de cada *pixel* é subtraído<sup>18</sup>. Inicialmente foram feitos ajustes de geometria e contraste, para posterior comparação de valores de densidade radiográfica entre os diversos períodos de análise, considerando a radiografia inicial como valor constante de correção da escala de cinza<sup>16</sup>.

Assim, todos os valores posteriores tomaram por base os pontos de densidade das radiografias iniciais de cada paciente; os mesmos foram posteriormente submetidos a tratamento estatístico pelo teste *t* de Student.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As radiografias foram processadas para análise por subtração, avaliando diferenças na densidade óssea no perímetro dos implantes.

A análise estatística foi feita usando-se teste *t* de Student, com valores corrigidos para arco seno e  $p=0.00$  (Tabela 1).

Diversos trabalhos demonstraram a predileção na ocorrência das falhas de fixação em implantes dentários, em áreas de qualidade e quantidade ósseas reduzidas, estabelecidas

por meio da classificação proposta por Smith & Zarb<sup>19</sup>. Observou-se concentração de falhas óssea na integração de implantes dentários em determinadas áreas em osso tipo IV, como por exemplo, na região posterior da maxila, demonstrando a influência marcante da qualidade óssea no prognóstico de sucesso dos implantes<sup>14,20-21</sup>.

No presente trabalho comparou-se os níveis de densidade óssea para observação de eventuais efeitos da aplicação de rhBMP-2 na interface osso/implante. Pelo período de análise dos casos (três e oito meses) os implantes experimentais tratados com rhBMP-2 promoveram pela média, melhora significativa no aumento da densidade óssea pós-operatória (39,77)  $p<0,05$ , quando comparado aos implantes controles (8,21)  $p<0,05$  (Tabela 1). Assim, o incremento estimulado da densidade óssea em regiões menos previsíveis foi importante não apenas para incremento do índice de sucesso das fixações, como também para melhoria das condições locais de suporte ósseo.

A maior parte dos experimentos utilizando implantes dentários com associação de BMP foi realizada em animais, apresentando resultados favoráveis significativos, associando BMP à otimização de processos de cicatrização óssea e correção de defeitos periimplante<sup>8-9,11,20-25</sup>, fato que estimula a busca na geração de conhecimento técnico-científico para aplicação futura, em escala comercial, de novos materiais, que possam ampliar a indicação e aumentar a previsibilidade de implantes em sítios desfavoráveis. A tecnologia nacional para aplicação e conservação da BMP-rh2 na superfície de implantes dentários ainda se encontra em estágio inicial e com algumas limitações técnicas de caráter de armazenamento e tempo de trabalho, o que inviabiliza seu uso em escala comercial mas não o experimental.

Estudos em humanos, utilizando implantes dentários em áreas desfavoráveis em altura e volume, demonstraram que a BMP-rh2 tem papel favorável no incremento ósseo em áreas de risco<sup>14</sup>. Cochran et al.<sup>13</sup> avaliaram 12 pacientes que necessitavam de aumento ósseo em áreas de extração recente e defeitos ósseos. Os mesmos foram reabilitados com rhBMP-2 e posteriormente receberam implantes dentários. Por meio de avaliações clínicas e radiográficas, os pacientes foram acompanhados por 3 anos, período no qual não foi observada nenhuma reação adversa ou inesperada. Fato que vem de encontro com os resultados encontrados nos 12 pacientes acompanhados neste trabalho, não sendo registrada nenhuma alteração clínica e radiográfica<sup>19</sup> que indicasse insucesso da reabilitação por meio dos implantes.

As Tabelas 2 e 3 apresentam valores obtidos a partir da análise radiográfica, demonstrando que o efeito da aplicação de rhBMP-2 na superfície dos implantes induziu resposta óssea positiva, com incremento na radiopacidade. Estudos prévios sobre a acurácia de diferentes programas para subtração de imagens relacionaram mudanças dos níveis de cinza e alterações na massa óssea, espessura óssea e conteúdo de cálcio, mostrando forte correlação entre esses

parâmetros e as alterações nos níveis de cinza. Assumindo que um aumento do tamanho do defeito e perda de conteúdo mineral são fenômenos relacionados, um aumento no tamanho do defeito deveria resultar em diminuição nos níveis de cinza<sup>16</sup>. Para Cury et al.<sup>18</sup>, uma maior caracterização e aperfeiçoamento da técnica de subtração de imagens ainda se fazem necessários. O autor relata que a ausência de um método de correção de distorções geométricas pode explicar algumas limitações na detecção de alterações ósseas muito pequenas por alguns programas de subtração radiográfica.

Os resultados favoráveis encontrados neste estudo vão de encontro com outros trabalhos que também demonstram o potencial indutor de incremento na densidade óssea com utilização de rhBMP-2 na otimização de processos reparadores e melhoria de sítios receptores de implantes dentários<sup>2,8,10,20-22</sup>. Assim, mesmo que os implantes IC tenham apresentado resultados favoráveis, tanto clínicos, como radiográficos<sup>19</sup>, há que ser notado que a hipótese gerada foi confirmada, ou seja, a partir dos resultados encontrados, o uso de implantes recobertos com rhBMP-2 apresentou-se relevante para aplicação clínica futura em sítios de baixa densidade óssea e de áreas de risco de falha dos implantes dentários.

Alguns trabalhos relatam que aplicação de rhBMP-2 diretamente no tecido ósseo provoca reações de calcificação originalmente encontradas no processo embriológico. As BMPs podem recuperar processos tipicamente de remodelação como finalidade terapêutica, gerando um tecido ósseo maduro compatível com as características de resistência mecânica, distribuição de trabéculas e capacidade auto-remodeladora do tecido ósseo maduro<sup>3-4, 7,9,22-24</sup>.

**Tabela 1.** Estatística descritiva dos resultados das Tabelas 2 e 3.

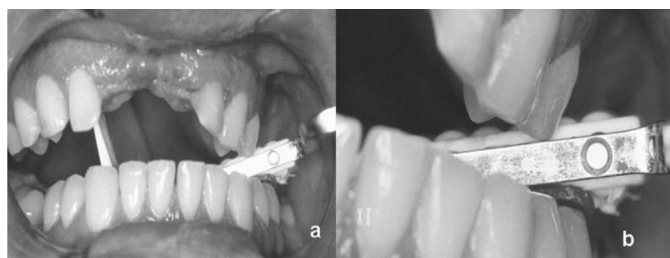
|               | Implante experimental | Implante controle |
|---------------|-----------------------|-------------------|
| Pacientes (n) | 12                    | 12                |
| Média         | 39,77                 | 8,21 (p<0,001)    |
| Desvio-padrão | 17,5                  | 3,7               |
| Variância     | 306,31                | 13,7              |
| Simetria      | -0,03                 | 0,08              |

**Tabela 2.** Valores médios de variação de densidade óssea ao redor dos implantes. Resultado de 3 meses. Variação em relação à radiografia inicial.

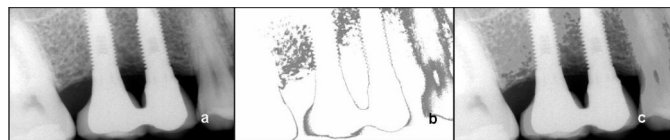
| Paciente | Implante experimental | Implante controle |
|----------|-----------------------|-------------------|
| 1        | 46,5                  | 7,8               |
| 2        | 34,5                  | 8,9               |
| 3        | 27                    | 5,6               |
| 4        | 38                    | 2,4               |
| 5        | 44                    | 4,8               |
| 6        | 23,2                  | 6,5               |
| 7        | 27,9                  | 6,4               |
| 8        | 42,1                  | 8,6               |
| 9        | 32,8                  | 9                 |
| 10       | 44,5                  | 4                 |
| 11       | 45,9                  | 7,6               |
| 12       | 37,7                  | 8,7               |

**Tabela 3.** Resultados médios de variação de densidade óssea ao redor de implantes. Resultado de 8 meses. Variação em relação à radiografia inicial.

| Paciente | Implante experimental | Implante controle |
|----------|-----------------------|-------------------|
| 1        | 47,5                  | 12,8              |
| 2        | 38,5                  | 9,9               |
| 3        | 31,5                  | 5,6               |
| 4        | 39                    | 6,4               |
| 5        | 48,3                  | 5,8               |
| 6        | 27,5                  | 7,5               |
| 7        | 29,8                  | 8,4               |
| 8        | 42,4                  | 9,6               |
| 9        | 37,9                  | 9,9               |
| 10       | 46,5                  | 4,9               |
| 11       | 48,6                  | 8,8               |
| 12       | 39,7                  | 8,9               |



**Figura 1.** A) Posicionadores radiográficos individualizados pela mordida em resina acrílica auto-polimerizável. B) Vista ampliada.



**Figura 2.** A) Imagem radiográfica digitalizada; B e C) Imagens de subtração com pseudo-colorização.

## CONCLUSÃO

Considerando-se a metodologia e os resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que os sítios reabilitados com os implantes experimentais apresentaram, nos oito meses de acompanhamento, tendência a ganho de densidade óssea, bem como apresentaram aspectos clínicos e radiográficos favoráveis sem ocorrências negativas, após oito meses de acompanhamento.

## Colaboradores

CR PACHECO participou do desenvolvimento do projeto de pesquisa e da redação do artigo. MA CAMPOLI e SSR GOMES participaram da coleta de dados. PC SIMAMOTO JÚNIOR participou da redação do artigo. AJ FERNANDES NETO participou do desenvolvimento do projeto de pesquisa e orientação do trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Marukawa E, Asahina I, Oda M, Seto I, Alam MI, Enomoto S. Bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in alveolar defects of primate mandibles. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39(6):452-9.
- Soballe K, Jensen TB, Mouzin O, Kidder L, Bechtold JE. Differential effect of a bone morphogenetic protein-7 (OP-1) on primary and revision loaded, stable implants with allograft. *J Biomed Mater Res A*. 2004;71(4):569-76.
- Kimura M, Zhao M, Zellin G, Linde A. Bone-inductive efficacy of recombinant human bone morphogenetic protein-2 expressed in *Escherichia coli*: an experimental study in rat mandibular defects. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2000;34(4):289-99.
- Kinoshita A, Oda S, Takahashi K, Yokota S, Ishikawa I. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 1997;68(2):103-9.
- Sandhu HS, Toth JM, Diwan AD, Seim HB 3rd, Kanim LE, Kabo JM, Turner AS. Histologic evaluation of the efficacy of rhBMP-2 compared with autograft bone in sheep spinal anterior interbody fusion. *Spine*. 2002;27(6):567-75.
- Vehof JW, Takita H, Kuboki Y, Spauwen PH, Jansen JA. Histological characterization of the early stages of bone morphogenetic protein-induced osteogenesis. *J Biomed Mater Res*. 2002;61(3):440-9.
- Bengtson AL, Guedes-Pinto AC, Bengtson NG, Bengtson CRG, Pinheiro SL, Mendes FM. Engenharia de tecido em odontologia: pulpotomia com proteína morfogenética do osso (rhBMP-2) em dente decíduo humano. *RGO - Rev Gaúcha Odontol*. 2004;52(5):321-5.
- Baas J, Elmengaard B, Jensen TB, Jakobsen T, Andersen NT, Soballe K. The effect of pretreating morselized allograft bone with rhBMP-2 and/or pamidronate on the fixation of porous Ti and HA-coated implants. *Biomaterials*. 2008;29(19):2915-22.
- Boyne PJ, Shabahang S. An evaluation of bone induction delivery materials in conjunction with root-form implant placement. *Int Periodontics Restorative Dent*. 2001; 21(4):333-43.
- Puleo DA, Kissling RA, Sheu MS. A technique to immobilize bioactive proteins, including bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), on titanium alloy. *Biomaterials*. 2002;23(9):2079-87.
- Schmidmaier G, Wildemann B, Cromme F, Kandziora F, Haas NP, Raschke M. Bone morphogenetic protein-2 coating of titanium implants increases biomechanical strength and accelerates bone remodeling in fracture treatment: a biomechanical and histological study in rats. *Bone*. 2002;30(6):816-22.
- Jennissen HP. Accelerated and improved osteointegration of implants biocoated with bone morphogenetic protein 2 (BMP-2). *Ann N Y Acad Sci*. 2002;961: 139-42.
- Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol*. 1999;70(2):139-150.
- Jung RE, Thoma DS, Hammerle CH. Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):255-81.
- Marsicano JA, Ramos Junior ES, Assumpção TS, Sales Peres SHC, Sales Peres A. Pesquisa em seres humanos: aspectos médicos, jurídicos, psicológicos e religiosos. *RGO - Rev Gaúcha Odontol*. 2008;56(3):327-32.
- Cury PR, Taba Jr. M, Mantesso A, Bonecker M, Araújo NS. Detecção de alterações ósseas utilizando um programa de subtração radiográfica: estudo in vitro. *RPG Rev Pós Grad*. 2005;12(2):242-7.
- Haiteir CFS, Bóscolo FN, Haiteir Neto F, Almeida, SM. Estudo da liga alumínio-zinco como filtração alternativa em aparelhos de raios X odontológicos. *Pesqui Odontol Bras*. 2002;16(1):77-82.
- Cury PR, Nascimento LMC, Taba M, Campos Júnior A, Sallum EA. Radiografia por subtração em Periodontia. *Rev Period*. 1999;8(2):50-4.
- Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989;62(5):567-72.
- Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2-gene delivery in circumferential peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(6):590-9.
- Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iacopino AM, Opperman LA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(4):339-49.
- Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31: 469-84.
- Winn SR, Hu Y, Sfeir C, Hollinger JO. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;42(1-2):21-38.
- Ripamonti U, Ramoshebi LN, Matsaba T, Tasker J, Crooks J, Teare J. Bone induction by BMPs/OPs and related family members in primates. *J Bone Joint Surg Am*. 2001; 83: S116-27.
- Selvig KA, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjö UM. Bone repair following recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulated periodontal regeneration. *J Periodontol*. 2002;73(9):1020-9.

Recebido em: 8/9/2008  
Aprovado em: 5/12/2008