



## Bem-vindo Revista Periodontia Maio/Dezembro-1999

### USO DE FATORES DE CRESCIMENTO EM IMPLANTOLOGIA

#### Sinopse

STEFANI, C.M.\*

MACHADO, M.A.N\*

#### Abstract

CESCO, R.T.\*

NOGUEIRA Fº, G.R.\*

SALLUM, E.A \*\*

NOCITI Jr., F.H.\*\*

---

### SINOPSE

Estudos estão sendo conduzidos em implantologia a fim de reduzir o tempo desdentado do paciente, seja entre a extração dental e a colocação do implante, através da colocação de implantes imediatos, ou entre a colocação do implante e a confecção da prótese, utilizando carga imediata ou, ainda, em sugestão recente, utilizando fatores de crescimento a fim de acelerar o processo de osseointegração.

O objetivo desta revisão de literatura é avaliar como a utilização de fatores de crescimento pode favorecer a formação óssea ao redor de implantes dentais.

### UNITERMOS

Fatores de crescimento, implantes dentais, osseointegração.

## INTRODUÇÃO

Originalmente, os implantes dentais osseointegrados foram desenvolvidos como tratamento alternativo dos pacientes desdentados totais, principalmente:

- (1) indivíduos que não apresentavam suporte ósseo suficiente para a colocação de uma prótese total convencional;
- (2) ou não aceitavam a substituição de seus dentes naturais por uma prótese convencional; e/ou
- (3) apresentavam distúrbios funcionais com a utilização de uma prótese convencional, por exemplo náuseas;<sup>1</sup>.

Altas taxas de sucesso e uma ótima previsibilidade têm sido relatadas para as próteses retidas por implantes osseointegrados<sup>1,35</sup>. Esta constatação resultou na popularização do uso dos implantes dentais de titânio, usados atualmente na reposição de elementos dentais perdidos, isolados ou em grupos.

Inicialmente, para atingir o estágio de osseointegração, um implante dental de titânio depende de:

- (1) um período de reparo de pelo menos 4 a 12 meses após a remoção do dente;
- (2) colocação do implante em posição; e
- (3) um novo período de reparo de 3 a 6 meses antes da confecção da prótese. Assim, o processo de substituição do elemento dental condenado por uma prótese implanto-suportada envolve um período em que o paciente fica desdentado, que pode variar de 7 a 18 meses, entre a extração dental e a confecção da prótese<sup>21</sup>.

Como tentativa para a diminuição do tempo desdentado do paciente, algumas abordagens foram sugeridas e estão sendo investigadas, como a eliminação da fase de reparo inicial do alvéolo, através da colocação do implante no momento da extração do elemento dental (implantes imediatos<sup>2,4,5,6,16,21,27,29</sup>). Ou a colocação de carga protética imediatamente após a inserção do implante dental<sup>12,13,23</sup>, ambos com resultados bastante promissores.

Alguns procedimentos têm sido realizados com o objetivo de auxiliar o

reparo ósseo ao redor dos implantes dentais, como por exemplo a utilização de barreiras físicas, que permitam isolar a superfície do implante da influência do tecido conjuntivo durante o período de reparação<sup>4,6,12,15,16,34</sup>. Outra sugestão para manter o espaço do coágulo, favorecendo a regeneração óssea em defeitos à volta de implantes dentais é a utilização dos enxertos ósseos ou de materiais substitutos<sup>3,5,6,16,27</sup>; entretanto, os resultados de sua utilização são contraditórios.

A colocação de implantes imediatos ou com carga imediata, associados ou não à utilização de técnicas de barreira e/ou enxertos ósseos ou similares, possibilitou a eliminação do intervalo de espera entre a extração dental e a colocação do implante ou entre a colocação do implante e a carga protética. Entretanto, estes métodos não interferem com o tempo de espera para que se obtenha o processo de osseointegração<sup>21</sup>.

A utilização de fatores de crescimento é uma alternativa que foi sugerida para a aceleração do processo de osseointegração de implantes dentais<sup>8,18</sup>, o que, segundo os autores, diminuiria ainda mais o período desdentado do paciente e favoreceria a quantidade de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante<sup>21</sup>.

## 1 - Fatores de crescimento

Entre os fatores de crescimento já testados em implantologia estão o fator de crescimento semelhante à insulina -1 (IGF-1), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMP).

O PDGF é o principal mitógeno para as células de origem mesodérmica. Existe na natureza como proteína dimérica de 30 kDa, formada a partir de cadeias polipeptídicas tipo A ou B, que se unem através de pontes dissulfídicas, podendo aparecer in vivo tanto como homodímero (PDGF-AA ou -BB), quanto heterodímero (PDGF-AB)<sup>30</sup>. In vitro a isoforma PDGF-BB demonstrou ser a mais potente na estimulação tanto da quimiotaxia quanto da proliferação celular<sup>7</sup>. O IGF-1 demonstrou in vitro efeito mitogênico e quimiotático tão potente quanto o PDGF, em concentrações bem mais altas. Quando utilizados associados, demonstraram efeito sinérgico<sup>19</sup>. Pfeilschifter et alli<sup>20</sup> estudaram os efeitos do PDGF e do IGF-

1 sobre o crescimento das células ósseas in vitro e concluíram que eram capazes de estimular a aposição óssea de maneira dose-dependente sem modificar o padrão de aposição. No mesmo estudo, ficou estabelecido que o PDGF estimulava a proliferação das células precursoras dos osteoblastos.

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) compreendem uma família grande de proteínas semelhantes em estrutura e função. Ao contrário dos demais fatores de crescimento, não atuam sobre uma gama de células diferentes: são produzidas por osteoblastos e atuam na neoformação óssea, apesar de possuírem alguma atividade sobre outros tipos celulares<sup>31</sup>. As BMP estimulam, principalmente, a diferenciação de células mesenquimais e da medula óssea em condrócitos, promovendo uma ossificação endocondral, bem como podem diferenciá-las diretamente em células com fenótipo osteoblástico, com formação direta de tecido ósseo. Também células ósseas e cartilagenosas já diferenciadas respondem à ação das BMP<sup>31</sup>. As BMP mais utilizadas nos estudos conduzidos até o momento foram a BMP-2 e a proteína osteogênica-1 (OP-1, uma fração da BMP-7).

## 2 - Estudos em animais

LYNCH et alli<sup>18</sup> avaliaram, em cães, os efeitos da reparação óssea precoce ao redor de implantes de titânio colocados com ou sem a aplicação concomitante de uma combinação de PDGF e IGF-1. Os achados após sete e 21 dias sugeriram que a combinação PDGF/IGF-1 poderia estimular a formação óssea ao redor de implantes de titânio.

BECKER et alli<sup>3</sup> compararam a promoção óssea ao redor de implantes imediatos em cães que foram tratados com barreiras de e-PTFE apenas ou combinadas com enxerto ósseo desmineralizado, desidratado e congelado (DFDBA) ou com uma combinação de PDGF e IGF-1. Após 18 semanas, clínica, histológica e histometricamente os resultados foram significativamente superiores para os grupos que receberam barreira isolada e barreira com PDGF/IGF-1. Histologicamente, a formação e maturação óssea foram significativamente maiores para o grupo que recebeu barreiras com PDGF/IGF-1. Os autores questionaram o uso de DFDBA e sugeriram o uso de barreiras isoladas ou associadas ao PDGF/IGF-1 como métodos potenciais na promoção de formação óssea ao redor de implantes dentais.

RUTHEFORD et alli<sup>21</sup> avaliaram, em macacos, a combinação de proteína osteogênica-1 (OP-1) com matriz de colágeno ósseo associada à colocação de implantes dentais de titânio. Após três semanas, a proteína osteogênica em colágeno induziu a formação de novo osso em íntima aposição aos implantes de titânio em todos os espécimes. A formação óssea nos sítios controle limitou-se às paredes dos alvéolos, sem proximidade da superfície do implante. Esse estudo foi a primeira demonstração da indução terapêutica de formação óssea em íntima aposição à superfície do implante.

YAN et alli<sup>33</sup> avaliaram a neoformação óssea frente à utilização do complexo BMP bovina/titânio em cães, nos períodos de duas, quatro, oito e 12 semanas após a colocação dos implantes. Os resultados do estudo indicaram que a osseointegração poderia ser estimulada pela indução óssea através do uso de proteínas ósseas morfogenéticas bovinas.

COOK et alli<sup>10</sup> avaliaram, em cães, a eficácia da proteína osteogênica-1 recombinante humana (rhOP-1) na aceleração da reparação em alvéolos dentais pós-extração e na estimulação da osseointegração de implantes dentais. Os resultados deste estudo demonstraram que a formação de novo osso poderia ser induzida ao redor e adjacente a implantes dentais colocados em alvéolos pós-extração com o uso de uma proteína osteoindutora produzida através da técnica do DNA recombinante.

HANISCH et alli<sup>11</sup> avaliaram, em macacos, a formação óssea e a osseointegração usando implantes dentais de titânio colocados no espaço subantral após implantação cirúrgica de proteína óssea morfogenética-2 recombinante humana (rhBMP-2). O estudo forneceu evidências de considerável ganho ósseo vertical no espaço subantral após implantação cirúrgica de rhBMP-2, permitindo a colocação de implantes dentais. Além disso, o osso neoformado parecia de qualidade similar e adequado para osseointegração tanto quanto o osso residual no modelo primata não humano. Assim, a implantação cirúrgica de rhBMP-2 demonstrou ter utilidade clínica e fornecer uma alternativa realista aos enxertos de osso autógeno nos procedimentos de levantamento de seio maxilar.

SIGURDSSON et alli<sup>26</sup> analisaram, em cães, a regeneração óssea e osseointegração induzidas pela utilização de rhBMP-2 em defeitos periimplantares horizontais supraalveolares. Para isto, o osso alveolar mandibular da região de pré-molares foi reduzido 5 mm em altura e em seguida os pré-molares bilaterais foram extraídos. Três implantes de 10

mm foram colocados de cada lado da mandíbula de maneira que 5 mm estivessem em posição supra-alveolar. Após 16 semanas, a formação de novo osso em altura foi, em média,  $4,2 \pm 1,0$  e  $0,5 \pm 0,3$  mm nos defeitos rhBMP-2 e controle, respectivamente. Os resultados sugeriram que houve potencial para a indução de regeneração óssea e osseointegração com o uso de rhBMP-2 em defeitos cirúrgicos periimplantares.

COCHRAN et alli<sup>9</sup> usaram a proteína óssea morfogenética -2 recombinante humana (rhBMP-2) em dois carreadores diferentes (colágeno ou ácido polilático/glicólico) na promoção de regeneração óssea ao redor de implantes com defeitos ósseos circunferenciais em cães. Metade dos implantes com rhBMP-2 e metade dos controles receberam uma barreira não absorvível (e-PTFE) sobre os defeitos. Os resultados encontrados sugeriram que a rhBMP-2 poderia estimular, significativamente, a formação e maturação óssea ao redor de implantes dentais endósseos, principalmente se associada a barreiras; e que estes eventos seriam tempodependentes.

### 3 - Estudos em seres humanos

Sailer & Kolb<sup>22</sup> relataram sua experiência com a utilização do complexo de BMP bovina em 271 procedimentos de face e crânio em 145 pacientes. Descreveram reconstruções pré-protéticas maiores utilizando enxertos ósseos do íliaco e colocação de implantes parafusados de titânio. Todos os pacientes eram exemplos de condições de comprometimento ósseo ou de tecidos moles e não poderiam ser considerados indicações rotineiras para as operações realizadas. Nos quatro casos apresentados, um ou mais pré-requisitos importantes estavam ausentes e em três deles os implantes foram colocados parcialmente em osso autógeno transplantado em reconstruções de mandíbula do tipo sanduíche ou inlay.

Ou seja, estes implantes estavam rodeados por osso de vitalidade reduzida. Para auxiliar a neoformação óssea nestes casos, foi aplicada a mistura de matriz óssea humana granular (feita de osso femural desmineralizado) e BMP em forma de pasta contendo 1 mg por  $\text{cm}^3$ . Os implantes mais críticos osteointegraram após 6 a 8,5 meses como julgado pelo exame clínico e imagens de tomografia computadorizada.

Mesmo em um dos casos, em que houve infecção à volta de dois implantes, com osteólise, foi realizado um segundo tempo cirúrgico, nova

aplicação de BMP e os implantes osteointegraram após 10,5 meses, como mostrou a imagem de tomografia computadorizada. Estes resultados demonstraram, em humanos, a eficácia das preparações de BMP purificadas, concentradas, na indução de formação óssea mesmo em áreas de implantes aparentemente perdidos.

## DISCUSSÃO

Os estudos aqui compilados, conduzidos em cães, macacos ou seres humanos demonstraram de maneira unânime que os fatores de crescimento<sup>3,9,10,18,21,22,26,33</sup> foram capazes de promover a formação óssea ao redor de implantes dentais de titânio em quantidade e

qualidade estatisticamente superior aos locais em que não houve aplicação destas substâncias. Comparados à utilização de outras técnicas regenerativas, como em locais onde barreiras e enxertos foram utilizados, estas substâncias indutoras do crescimento demonstraram formação e maturação ósseas estatisticamente maiores e mais rápidas, tendo sido ainda mais eficientes quando associados à utilização de barreiras físicas<sup>3,9</sup>.

Além disso, as BMP demonstraram potencial para a substituição de enxertos ósseos autógenos em procedimentos cirúrgicos pré-implantares, promovendo a formação de um tecido ósseo de mesma qualidade e com a mesma capacidade de osseointegração do preexistente<sup>11</sup>.

Entretanto, algumas dúvidas pairam sobre o uso de substâncias indutoras do crescimento e novos estudos devem ser realizados antes da utilização clínica.

### Fator de crescimento mais indicado

De acordo com a literatura revista, provavelmente as BMP são a substância de opção, principalmente em função da sua atuação específica e ampla sobre o tecido ósseo. Segundo Urist et alii<sup>28</sup>, as BMP e outros fatores de crescimento presentes no tecido ósseo atuam como coeficientes na regeneração óssea: as BMP iniciando o processo não visível (proliferação e diferenciação celular) e os fatores de crescimento estimulando o estágio visível (síntese e aposição de matriz) durante o desenvolvimento ósseo. As BMP induzem a diferenciação de células mesenquimais perivasculares em células produtoras de cartilagem e osso. Já os fatores de crescimento estimulam a síntese de DNA e outros processos metabólicos. Assim, o desenvolvimento promovido pelas BMP é irreversível; já o estímulo dos fatores de crescimento é reversível<sup>28</sup>. Fatores de crescimento em geral afetam células diferenciadas ou precursoras de osteoblastos presentes no tecido ósseo, promovendo sua proliferação e/ou aumento da secreção de moléculas da matriz extracelular. Afetando as células do próprio osso, os fatores de crescimento têm uma capacidade relativamente limitada para regeneração óssea. Por outro lado, as BMP (em especial a BMP-2 e a OP-1) afetam células precursoras tanto da medula óssea como células mesenquimais indiferenciadas dos tecidos moles circundantes ao local do defeito, que infiltram a área e se diferenciam em cartilagem e células ósseas. Desta maneira, a proximidade de osso remanescente é menos importante para a regeneração com as BMP que poderiam, teoricamente,

regenerar uma quantia ilimitada de tecido ósseo<sup>31</sup>.

A ação da BMP-2 resulta em ossificação endocondral - indução local de formação de cartilagem que é substituída por osso cortical e medular<sup>31</sup>, mas também é capaz de estimular a proliferação de células osteoprogenitoras e induzir sua diferenciação em osteoblastos mais maduros com capacidade de produzir proteínas da matriz óssea, ao mesmo tempo inibindo a diferenciação das células mesenquimais precursoras imaturas em células não osteoblásticas<sup>32</sup>. Já a BMP-7 (OP-1) induz preferencialmente a formação de cartilagem à formação óssea, assim como a maioria das BMP, através de ossificação endocondral. O que varia é a quantidade de osso formado para determinada quantia de BMP e a taxa de formação de cartilagem ou osso, mas o resultado final para todas elas é a neoformação óssea<sup>31</sup>. As BMP são capazes de alterar a atividade de uma população celular adulta, previamente estável **in vivo**. Por exemplo, injetadas em tecido muscular, em roedores, são capazes de promover ossificação ectópica<sup>28</sup>.

### Concentração e veículo

SIGURDSSON et alli<sup>25</sup> afirmaram que algumas propriedades são desejadas no veículo para a aplicação dos fatores de crescimento, por exemplo: ser de fácil manipulação, não imunogênico, absorvível, fornecer espaço e suporte para o retalho gengival e, quando combinado às BMP, não impedir a diferenciação das células mesenquimais e invasão vascular. No estudo conduzido pelos autores, cinco veículos para a rhBMP-2 foram testados na regeneração periodontal em cães: matriz óssea canina desmineralizada; matriz óssea bovina desorganificada cristalina (Bio-Oss); esponja de colágeno tipo I bovino absorvível; micropartículas de poli-lactídeo-co-glicolídeo; e grânulos de ácido polilático.

Os melhores resultados para a formação óssea foram obtidos com a matriz óssea desmineralizada e o Bio-Oss. Os autores consideraram que as variações obtidas entre os veículos foram resultantes da capacidade do veículo em manter-se no defeito, sua aderência aos tecidos circundantes, sua capacidade em resistir à restrição física dos tecidos moles, sua capacidade de absorção, enquanto novo osso era formado e a influência sobre a taxa de liberação da rhBMP-2. Como as BMP se fixam ao colágeno, o uso de um substrato de base colágena poderia aumentar a concentração e diminuir a velocidade de liberação de BMP nos defeitos. Os autores não consideraram qualquer um dos veículos testados o ideal.

Entre os estudos revisados com o uso de proteínas ósseas morfogenéticas sobre a formação óssea ao redor de implantes dentais, o veículo mais utilizado foi a esponja de colágeno bovino tipo I, na concentração média de 0,2 mg de rhBMP-2/ml de implante de colágeno<sup>9,11,26</sup>. COCHRAN et alli<sup>9</sup> compararam a esponja de colágeno absorvível com micropartículas de poli-lactídeo-co-glicolídeo e concluíram que a formação foi maior ao redor de implantes que receberam a rhBMP-2 em implantes de colágeno. Segundo os autores, nem o veículo nem a concentração estão estabelecidos como os mais adequados e novos estudos devem ser realizados para a determinação precisa.

Estudos conduzidos em animais, utilizando o PDGF/IGF-1 com sucesso na formação óssea ao redor de implantes dentais, apresentaram concentrações de 4 e 5 mg/ml de cada fator de crescimento em gel de metilcelulose<sup>18,3</sup>. Entretanto, no estudo conduzido por HOWELL et alli<sup>14</sup> em seres humanos, comparando duas concentrações da combinação em defeitos periodontais, apenas os defeitos que receberam concentração mais alta (150 mg/ml) demonstraram regeneração perio-dontal significativamente superior aos controles, sugerindo que talvez na formação óssea em seres humanos a concentração talvez devesse ser mais alta.

### Segurança clínica da aplicação de fatores de crescimento

A obtenção dos fatores de crescimento inicialmente foi através de processamento, purificação e isolamento de fontes animais, pois a seqüência primária de genes dos fatores de crescimento foi relativamente bem preservada durante a evolução, de tal maneira que a atividade biológica dos fatores de crescimento entre espécies diferentes não se alterou<sup>19</sup> e não há reação imune<sup>22</sup>.

Porém, o advento da técnica de produção de fatores de crescimento recombinantes humanos eliminou a necessidade do processamento de grandes quantidades de tecido para a obtenção de poucos gramas destas substâncias, permitindo que fossem produzidas em maiores quantidades, com o mesmo ou maior potencial de ação do que os próprios fatores de crescimento naturais<sup>19</sup>, diminuindo o custo de sua produção, o risco de reação imunológica ou contaminação e tornando-os mais acessíveis a uma possível utilização clínica.

Entretanto, o maior questionamento sobre os fatores de crescimento,

que limita sua utilização clínica de maneira irrestrita diz respeito à propriedade de indução da quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular. ***In vitro***, mesmo em doses suprafisiológicas, os fatores de crescimento não foram capazes de modificar a morfologia celular, nem o padrão de crescimento, nem o padrão de aposição óssea, sugerindo ausência de toxicidade destes fatores<sup>20</sup>. A meia vida plasmática do PDGF e do IGF-1 foi estabelecida em cães como sendo de 4,2 e 3,0 horas respectivamente; sendo que, após 96 horas da administração, 96% dos fatores de crescimento já haviam desaparecido. Ainda assim, os efeitos dos fatores de crescimento sobre a regeneração periodontal dos defeitos em cães continuaram até cinco semanas após a sua aplicação, indicando que os fatores iniciaram uma cascata de eventos regenerativos que se perpetuava mesmo após a sua absorção pelo organismo<sup>17</sup>. As evidências da relação dos fatores de crescimento com neoplasias<sup>24,30</sup> sugeriram estudos que estabelecessem a segurança de sua utilização em seres humanos antes de seu uso clínico.

SHIH et alli<sup>24</sup> examinaram os efeitos da combinação de PDGF-BB e IGF-1 na displasia epitelial induzida na mucosa de revestimento bucal em hamsters. Os autores concluíram que a exposição ao PDGF e IGF-1 não provocou qualquer alteração na displasia epitelial. HOWELL et alli<sup>14</sup> avaliaram a segurança clínica em seres humanos da aplicação de doses altas de rhPDGF-BB e rhIGF-1 (50 e 150 mg/ml) quando aplicados em defeitos ósseos periodontais. A análise da segurança incluiu exame físico, hematologia, química sorológica, urinálise, presença de anticorpos e avaliação radiográfica das alterações ósseas. Nenhuma alteração dos quesitos de segurança, geral ou local, foi observado em função da aplicação dos fatores de crescimento.

Não houve efeitos adversos sérios, mortes ou descontinuações atribuídos à droga utilizada, nem sinais de formação tecidual descontrolada, como hiperplasia gengival.

Nenhum dos voluntários examinados desenvolveu anticorpos para os fatores de crescimento utilizados. Os resultados deste estudo sugeriram que a aplicação local de rhPDGF-BB e rhIGF-1 em lesões periodontais foi segura nas doses estudadas.

## CONCLUSÕES

- 1) Fatores de crescimento representam uma possibilidade real na estimulação da formação óssea e diminuição do tempo de osseointegração dos implantes dentais de titânio.
- 2) Novos estudos são necessários para determinar sua eficácia em seres humanos e sanar dúvidas a respeito da concentração e carreador mais indicados e da segurança clínica de sua utilização.

## ABSTRACT

Studies have been reported in order to decrease the patient edentulous period. Immediate implants placement, immediate loaded implants and the use of growth factors have been suggested. The purpose of this position paper is to evaluate how and when growth factors can be used to accelerate new bone formation around titanium dental implants.

## KEY WORDS

Growth factors, dental implants, osseointegration.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ADELL, R. et alli A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.*, 1981; 10:387-416.
- 2 - BARZILAY, I. et alli Immediate implantation of a pure titanium implant into an extraction socket: report of a pilot procedure. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1991; 6:277-284.
- 3 - BECKER, W. et alli A comparison of e-PTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor - 1 or demineralized freeze dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol*, 1992; 63(11): 929-940, Nov.
- 4 - BECKER, W. et alli The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1994; 9: 31-40.
- 5 - BECKER, W. et alli Autogenous bone grafting of bone defects adjacent to implants placed into immediate extraction sockets in patients: a

prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1994;9:389-396.

6 - BECKER, W. et alli Variations in bone regeneration adjacent to implants augmented with barrier membranes alone or with demineralized freeze-dried bone or autologous grafts: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995;10:143-154.

7 - BOYAN, L.A. et alli Mitogenic and chemotatic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet-derived growth factor. *J dent Res*, 1994;73:1593-1600.

8 - COCHRAN, D. L. Implant therapy I. *Annals Periodontol.*, 1996;1(1):707-791.

9 - COCHRAN, D. L. et alli Radiographic analysis of regenerated bone around endosseous implants in the canine using recombinant human bone morphogenetic protein-2 *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1997;12(6):739-748.

10 - COOK, S.D. et alli Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites. *J Oral Implantol*, 1995;21:281-289.

11 - HANISCH, O. et alli Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1997;12(6):785-792.

12 - HENRY, P. J. et alli Tissue regeneration in bony defects adjacent to immediately loaded titanium implants placed into extraction sockets: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1997;12(6):758-766.

13 - HENRY, P.; ROSENBERG, I. Single-stage surgery for rehabilitation of the edentulous mandible: preliminary results. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 1994; 6:15-22.

14 - Howell, t. h. et alli A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB

and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol*, 1997;68(12): 1186-1193, Dec.

15 - JOVANOVIC, S. A.; SPIEKERMANN, H.; RICHTER, J. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscenced defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1992;7: 233-245.

16 - LANDSBERG, C. J.; GROSSKOPF, A.; WEINREB, M. Clinical and biologic observations of demineralized freeze-dried bone allografts in augmentation procedures around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1994;9:586-592.

17 - LYNCH, S.E. et alli The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J. Periodont.*, 1991;62: 458-467.

18 - LYNCH, S. E. et alli Effects of the platelet-derived growth factor/ insulin-like growth factor-1 combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*, 1991;62(11): 710-716, Nov.

19 - MATSUDA, N. et alli Mitogenic, chemotatic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol*, 1992;63: 515-525.

20 - PFEILSCHIFTER, J. et alli Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor and transforming growth factor b. *Endocrinology*, 1990;127: 69-75.

21 - RUTHEFORD, R. B. et alli Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1992;7: 297-301.

22 - SAILER, H. F.; KOLB, E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial suegery: BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. *J Cranio-maxillo-fac Surg*, 1994; 22(1): 2-11, Feb.

- 23 - SCHNITMAN, P.A.; WOHRLE, P.S.; RUBENSTEIN, J.E. Immediate fixed interim prosthesis supported by two-stage threaded implants. Methodology and results. *J Oral Implantol*, 1990;16:96-105.
- 24 - SHIH, S. D. et alli The effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I on epithelial dysplasia. *J Periodontol*, 1996;67(11):1224-1232, Nov.
- 25 - SIGURDSSON, T. J. et alli Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers. *Int J Periodont Rest Dent*, 1996;16(6):525-537.
- 26 - SIGURDSSON, T. J. et alli Bone morphogenetic protein-2 for peri-implant bone regeneration and osseointegration. *Clin Oral Impl Res*, 1997;8:367-374.
- 27 - TODESCAN Jr., R.; PILLIAR, R. M.; MELCHER, A. H. A small animal model for investigating endosseous dental implants: effect of graft materials on healing of endosseous, porous-surfaced implants placed in a fresh extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1987;2:217-223.
- 28 - URIST, M. R.; DeLANGE, R. J.; FINERMAN, G. A. M. Bone cell differentiation and growth factors. *Science*, 1983;220:680-686.
- 29 - WATZEK, G. et alli Immediate and delayed implantation for complete restoration of the jaw following extraction of all residual teeth: a retrospective study comparing different types of serial immediate implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995;10:561-567.
- 30 - WESTERMARK, B. The molecular and cellular biology of platelet derived growth factor. *Acta Endocrinol*, 1990;123:131-142.
- 31 - WOZNEY, J. M. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. *J Periodontol*, 1995;66:506-510.
- 32 - YAMAGUCHI, A. et alli Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic

differentiation in vitro. J Cell Biol, 1991; 113: 681-687.

33 - YAN, J. et alli Early histologic response to titanium implants complexed with bovine bone morphogenetic protein. J Prosthet Dent, 1994; 71(3): 289-294, Mar.

34 - ZABLOTSKY, M. et alli Histological and clinical comparisons of guided tissue regeneration on dehisced hydroxylapatite-coated and titanium endosseous implant surfaces: a pilot study. Int J Oral Maxillofac Implants, 1991; 6: 294-303.

35 - ZARB, G.A.; SCHMITT, A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I: Surgical results. J Prosth. Dent, 1990; 63: 451-457.

---

**\* Alunos de Pós-graduação em Periodontia na FOP-UNICAMP**

**\*\*Professores Assistentes Doutores de Periodontia na FOP-UNICAMP**

**\*\*\* Professor Livre Docente - área de Periodontia - FOP UNICAMP**

