



FACSETE

CINTIA PICCOLO PEREIRA

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS (BMP'S) NA IMPLANTODONTIA-  
REVISÃO DE LITERATURA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2020



CINTIA PICCOLO PEREIRA

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS (BMP'S) NA IMPLANTODONTIA-  
REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da FACSETE, como requisito parcial para conclusão do curso de Especialização em Implantodontia.

Área de concentração: Implante

Orientador: Idelmo Rangel Garcia Junior

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2020



Pereira, Cintia Piccolo  
Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's) na  
Implantodontia - Revisão de literatura / Cintia Piccolo Pereira,  
2020.

18 f.

Orientador: Idelmo Rangel Garcia Junior  
Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia  
de Sete Lagoas, 2020

1. BMP's 2. Enxertos ósseos 3. rhBMP-2

I. Título

II Idelmo Rangel Garcia Junior



FACSETE

Monografia intitulada "***Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's) na Implantodontia - Revisão de literatura***" de autoria da aluna Cintia Piccolo Pereira.

Aprovada em 14/02/2020 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Idelmo Rangel Garcia Junior  
FACSETE - Orientador

---

Antonio Carlos Francisco  
FACSETE

---

José Claudio Maçon  
FACSETE

São José do Rio Preto, 14 de fevereiro de 2020



## DEDICATÓRIA

A primeira coisa que veio à minha mente quando pensei na dedicatória, foi o tamanho da gratidão que eu sinto em ter encontrado o COE (Centro de Odontologia Estética), onde eu fiz, primeiramente a minha Especialização em Prótese. Portanto, dedico esse trabalho, o qual faço com algum esforço depois de alguns anos fora da prática da escrita, aos professores e toda equipe de funcionários e provedores do COE. Espero que, mesmo mediante as privações que nos trouxe a pandemia, essa instituição prospere e faça muita diferença na vida de outros dentistas, assim como fez na minha. Tomara que nos encontremos em breve.

Não posso deixar de agradecer e dedicar esse trabalho esses anos de curso à minha amiga e companheira de estudos, Camila Ferreira Alves. Ela me acompanhou, me ajudou, aturou meus maus humores e me deu o prazer da sua companhia por anos a fio nessa rodovia. Que ela colha os frutos do tão suado estudo, porque se para mim foi difícil, para ela foi bastante também, com certeza.

Gratidão a Deus, aos meus pais, que mesmo depois da vida adulta continuaram me apoiando e promovendo ajuda de todos os tipos.

Agradeço também ao meu marido Anderson e meu filho posticho Theo, que trouxeram para mim novo sentido de vida. Espero que esse trabalho traga proveito a outros como trouxe a mim.



## RESUMO

O aumento volumétrico de tecido ósseo, com o objetivo de reabilitar o paciente com implantes, se realiza através de várias técnicas e diferentes tipos de materiais, incluindo osso autógeno, osso alógeno, hidroxiapatita e substitutos ósseos compostos. O osso autógeno é considerado pelos autores o material que apresenta os resultados mais previsíveis, enquanto outros biomateriais possuem diferentes índices de sucesso, e devem ser selecionados utilizando-se de critérios rígidos. Na busca por um biomaterial que possa substituir o enxerto ósseo adequadamente, as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's), em especial a rhBMP-2, apresentam-se como uma nova alternativa. Foi realizada uma revisão de literatura, com o objetivo de compilar informações a esse respeito e mostrar a função e importância das BMP's na Implantodontia.

**Palavras-chave:** Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's), Enxertos ósseos, rhBMP-2.



## ABSTRACT

The volumetric increase of bone tissue, aiming at rehabilitating patients with implants, can be performed by means of various techniques, and different types of materials, such as autogenous bone, allogeneic bone, hydroxyapatite, and bone compound replacements. Autogenous bone is considered by the authors the material that presents the most predictable outcomes, whereas the other biomaterials show different levels of success, and should be selected using strict criteria.

In search for a biomaterial that could replace bone grafts adequately, morphogenetic bone proteins (BMPs), especially rhBPM-2, present as a new alternative. A literature review was carried out in order to compile information about this topic, and show the function and importance of BMPs in implantology.

**Key words:** Morphogenetic bone protein (BMPs), Bone grafts, rhbmp-2



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO	11
3. CONCLUSÃO	14
4. REFERÊNCIAS	17



## 1. INTRODUÇÃO

Dos tecidos do corpo humano, o tecido ósseo é um dos que mais se remodela. Visto que este é um tecido conjuntivo especializado, vascularizado e dinâmico, se modifica conforme o passar do tempo e ao longo da vida. Quando esse tecido é lesado, possui uma capacidade ímpar de regeneração e reparação, porém quando o defeito causado é extenso, o tecido ósseo não se regenera por completo (LUDWIG et al., 2000; DAVIES, 2003; GAETTI JARDIM et al., 2009).

Dos pacientes que necessitam de reabilitação por implantes, em média 20% precisam passar por algum tipo de intervenção com o objetivo de aumentar o volume ósseo (ZÉTOLA et al, 2010; BISPO, 2015). Após exodontia, a maxila anterior perde 25% do volume ósseo no primeiro ano; e de, 40% a 60% de espessura depois de três anos. Na região posterior da maxila, perde-se 50% em três anos, considerando-se que o volume da maxila nessa região é duas vezes maior que na parte anterior. No caso da mandíbula, a perda é de 60% (SANCHES, 2012; BISPO, 2015).

Os enxertos ósseos autógenos, até hoje são considerados padrão ouro, sendo a primeira opção para reconstruções ósseas. Isso acontece devido a sua grande capacidade de revascularização e incorporação no leito receptor e características como osteogênese, osteoindução, osteocondução e osteopromoção. Apesar de ser o melhor tratamento clínico a ser considerado, possui como desvantagem importante a necessidade de cirurgia do leito doador, aumento do tempo cirúrgico e possível morbidade pós cirúrgica. Assim, outras opções passaram a ser estudadas e consideradas, como o uso do osso homogêneo, heterógeno e biomateriais, simplificando o procedimento, reduzindo o tempo clínico e tornando desnecessário uma segunda cirurgia (GAETTI JARDIM et al., 2009).

A diversidade de técnicas desenvolvidas para neoformação óssea aumentou as possibilidades para pacientes ortopédicos e odontológicos. No caso da odontologia, a falta de osso, tanto em altura quanto em espessura, são as maiores dificuldades na instalação de implantes dentários.

A redução e perda de volume do osso alveolar devido à exodontia precoce, por doença periodontal, fraturas dentárias e ósseas, tumores, alterações genéticas e até por iatrogenias exige atenção e é alvo de muitos estudos com o intuito de aumentar

as possibilidades de se restabelecer a altura, o volume e a qualidade óssea perdida (ZÉTOLA et al, 2010; BISPO, 2015).

As BPM's (proteínas morfogenéticas ósseas) são glicoproteínas responsáveis pelo recrutamento de células osteoprogenitoras para os locais de formação óssea. São proteínas encontradas em altas concentrações no tecido ósseo e são consideradas as responsáveis pela habilidade indutiva e regenerativa dos enxertos ósseos desmineralizados usadas em terapia periodontal (SANTOS et al., 2005; ENRICH, 2019).

Essas substâncias se mostram uma boa alternativa a ser estudada em benefício aos pacientes que não querem passar por procedimentos cirúrgicos para retirada de material de enxertia. Utilizando-se dessa alternativa técnica, há menos desconforto ao paciente e tem sido relatada na literatura como uma técnica com alto índice de sucesso (MIGUEL, 2011; ENRICH, 2019).

#### PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre proteínas morfogenéticas ósseas e sua importância na manutenção e regeneração óssea em Implantodontia.

## 2. DESENVOLVIMENTO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado e contém 33% de matriz orgânica, dos quais 28% são colágeno do tipo I e os 5% restantes são proteínas não colágenas constituídas por osteoneoctina, osteocalcina, proteína óssea morfogenética (BMP), proteoglicanas ósseas e sialoproteína óssea (BUSTAMANTE, 2005; ENRICH, 2019). O sucesso dos implantes osseointegráveis depende das características dos tecidos mole e duro presentes na região a ser reabilitada, dentre alguns requisitos. Em muitos casos, a quantidade e qualidade óssea não favorece a reabilitação com uso de implantes dentários (FREITAS et al., 2012).

O aumento da quantidade de osso com o objetivo de permitir a inserção de implantes que se realiza por meio de várias técnicas e diferentes tipos de materiais, incluindo o osso autógeno, osso alógeno, hidroxiapatita e substitutos ósseos compostos (LOURENÇO, 2002; ENRICH, 2019). O osso autógeno apresenta os resultados mais previsíveis de sucesso, enquanto os biomateriais citados possuem diferentes índices de sucesso e sua utilização deve seguir critérios rígidos de seleção, baseando-se no conhecimento da biologia da formação e reparo ósseo (BUSTAMANTE, 2005; ENRICH, 2019).

Os enxerto ósseo autógenos são considerados “padrão ouro” na correção de defeitos ósseos, devido às suas características. Na literatura, a maioria dos substitutos ósseos disponíveis, atua quase que exclusivamente como osteocondutor. No entanto, diversos grupos de pesquisa tem focado no desenvolvimento de novas metodologias para regeneração óssea, principalmente as embasadas na criação de um ambiente osteoindutor na região a ser regenerada. Haveria vantagens na obtenção de um material regenerador ósseo que possua fatores osteoindutores, células osteoprogenitoras e uma matriz osteocondutora, e que possa ser reabsorvido e completamente substituído por tecido ósseo neoformado (FREITAS et al., 2012).

Procurando um caminho mais confiável e menos invasivo ao paciente, a principal proteína para regeneração óssea foi isolada, BMP que é alternativa de biomaterial para aplicação em odontologia.

Em 1965, Marshall Urist observou, através da implantação de matriz óssea desmineralizada em tecido muscular de animal, a formação de tecido ósseo, após o período de 21 dias. De maneira geral, a BMP, inicialmente relatada por Urist, tem

potencial osteoindutor e, por esta característica, apresenta-se como alternativa aos procedimentos de regeneração óssea.

As proteínas morfogenéticas ósseas são um conjunto de glicoproteínas que pertencem ao TGF (fatores de crescimento transformador), responsáveis por recrutar células osteoprogenitoras nos locais de formação óssea e pela habilidade indutiva e regenerativa de enxertos ósseos. São encontradas em altas concentrações no tecido ósseo (SANTOS et al., 2005; ENRICHI, 2019).

Foram identificadas em torno de 20 tipos de BMP, Duas delas tem sido relacionadas com propriedade osteoindutiva em Medicina e Odontologia: a BMP2 e a BMP-7. Atualmente denominadas rhBMP, a tecnologia recombinante conseguiu gerar comercialmente clones complementares das moléculas do BMP humano, principalmente a do tipo 2. A quantidade natural de BMPs que existe na matriz óssea é de 1 micrograma por grama de osso. Estão presentes em células da medula óssea, plaquetas, osteoclastos, células musculares, periósteo e endósteo (PRAXI, 2014; BISPO, 2015).

Marden et al. (1994) demonstrou pela primeira vez que uma única BMP recombinante (rh-BMP-2) reconstituída com matriz óssea colagenosa insolúvel foi suficiente para reparar defeitos por craniotomia em ratos.

As BMP's induzem a diferenciação de células mesenquimais para células da linhagem de osteoblástica e também aumentam a função de diferenciação dos osteoblastos. Desta forma induzem a formação óssea através de ossificação endocondral. Células mesenquimais migram para o local do implante e proliferam. Condroblastos, derivados das células mesenquimais, secretam, componentes da matriz extracelular e formam uma estrutura cartilaginosa (CANALIS et al., 2003; ENRICHI, 2019). Há promoção de formação de proteínas que atuam como fatores de transcrição, proliferação gênica e celular, diferenciação das células em osteoblastos, quimiotaxia, angiogênese, neoformação óssea e remodelagem (SPAGNOLI, 2012; BISPO, 2015).

As BMP's regulam os três passos da cascata de regeneração óssea, que incluem quimiotaxia, mitose, e diferenciação celular, além do processo de ossificação propriamente dita. A ossificação induzida por BMP's pode ocorrer de duas maneiras: através de uma formação cartilaginosa prévia (ossificação endocondral ou indireta), que estimula células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem, inicialmente, em fenótipo condroblástico. O tecido cartilaginoso previamente formado servirá como base para uma segunda onda de migração e diferenciação de células

indiferenciadas em osteoblastos. O outro tipo de formação óssea ocorre através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas (ossificação intramembranosa ou direta). Devido à sua atuação no processo de remodelação óssea, a quantidade de BMP empregada tende a ser diretamente proporcional à quantidade de matriz óssea neoformada. Além disso, altas concentrações de BMP-2 induzem preferencialmente ossificação direta ou intramembranosa (REBECCA & WOSNEY, 2001; FREITAS et al., 2012).

Carreador é o meio que permite a fixação do infiltrado de BMP no sítio cirúrgico, conduzindo uma liberação gradual em determinado período de tempo, auxiliando a diferenciação, quimiotaxia e neoformação óssea às expensas dos osteoblastos, impedindo que células epiteliais e fibroblastos atuem como concorrentes da regeneração óssea guiada (ROG) (BISPO, 2015). Dentre os três carreadores aprovados atualmente pela FDA (*Food and Drug Administration*) incluem-se a esponja de colágeno absorvível tipo I- ACS (*Absorbable Collagen Sponge*), matriz de colágeno tipo I derivada de osso e uma combinação de rhBMP-7 em matriz de colágeno particulado combinado com carboximetilcelulose (OLIVEIRA et al., 2011; BISPO, 2015).

A rhBMP-2 tem sido associada a uma esponja absorvível de colágeno, formando o composto rhBMP-2/EAC. Na forma líquida, a rhBMP-2 é rapidamente dissolvida e degradada por via proteolítica. Esse composto não possui resistência estrutural suficiente para suportar compressão dos tecidos moles adjacentes quando utilizado sozinho, por isso, muitas vezes é associado a biomateriais que servem para manter espaço. Esses biomateriais incluem hidroxiapatita, vidro bioativo, beta fosfato tricálcio, osso bovino mineralizado, polímeros biodegradáveis e outros (ROBBS et al., 2014). Lee et al (2014), observaram que Beta Fosfato Tricalcio (BFT), quando usado como carreador (ao invés da esponja de colágeno), promove aumento ósseo em área pós extração.

### 3. DISCUSSÃO

Loureiro et al (2010) estabeleceu um comparativo entre PRP (plasma rico em plaquetas) e BMP e concluiu que o uso dos fatores de crescimento do PRP ou das BMP's aumentou nos procedimentos de reabilitação oral através da implantodontia. A efetividade tanto da PRP quanto das BMP's são promissoras, desde que sejam respeitadas suas técnicas de obtenção e manipulação durante o procedimento cirúrgico. Se ambos apresentam bons potenciais no que diz respeito ao potencial de indução de formação óssea, quando se fala de vantagens e desvantagens, avaliamos, principalmente duas questões: técnica de utilização e custo. Ainda segundo o mesmo autor, o PRP é obtido de forma simples e rápida, podendo ser preparado, inclusive, durante o procedimento cirúrgico, enquanto o leito cirúrgico é preparado.

O uso do sangue autógeno é, sem dúvida, uma das maiores vantagens do uso do PRP. O primeiro motivo é porque a utilização do plasma autógeno impossibilita as eventuais reações imunológicas que inviabilizam o uso do enxerto ou a instalação dos implantes. O segundo motivo, diminui o custo do procedimento, já que o fornecedor da matéria prima é o próprio paciente. Porém, é necessário salientar que a técnica de obtenção do material é sensível, e erros na centrifugação e manipulação do plasma, podem inativar as plaquetas, inutilizando o PRP.

As BMP's já são comercializadas prontas para uso, fazendo com que não seja necessário uma outra equipe para preparo da mesma, como acontece quando do uso do PRP. Porém, a obtenção se dá através de técnicas da engenharia genética e seu custo no mercado é elevado e proporcional à necessidade do paciente, já que quanto maior o defeito ósseo, mais material é necessário, além dos carreadores.

Freitas et al (2012), enfatizou que em usos voltados para a medicina, as BMP's tiveram alguma complicações (aplicação de rhBMP-2 em procedimentos de fusão lombar –artrodese- anterior). Porém, em odontologia, não foram identificados estudos com complicações sistêmicas. Quando do uso na região craniofacial, em especial no que se diz em respeito à rhBMP-2, é um procedimento seguro, não tóxico, e sem alteração sistêmica. Em contrapartida, Bispo (2015) diz que, apesar de relatos clínicos com poucas complicações graves nas regiões maxilofacial, efeitos colaterais como edema, seroma, reações alérgicas locais, perda do enxerto, infecções, complicações no reparo e aumentado o risco de câncer têm sido associados a elevadas doses de BMP.

A FDA refere como contraindicação absoluta o emprego do rhBMP-2, durante a gestação. O motivo é o efeito durante o desenvolvimento embrionário através da placenta, assim também as mulheres não devem engravidar até um ano após uso. Também são contraindicadas nos pacientes com hipersensibilidade ao colágeno bovino tipo I e nas reconstruções ósseas advindas de defeitos oriundos de patologia neoplásica maligna (PRAXI, 2014; BISPO, 2015).

Em todas essas modalidades, o alto custo dificulta ou impossibilita tentativas e resultados, que apesar de promissores, acabam sendo limitados por altos custos. A consulta a fabricantes de rhBMP-2 para uso odontológico estima que 2,8cc custa em torno de USD 3.500,00 (dólares americanos), 5,6cc (2 frascos de 2,8cc) custa em média USD 4.900,00 (dólares americanos) e o frasco de 8,0cc custa em torno de USD 6.300,00 (dólares americanos) (BISPO, 2015).

Estudos Clínicos em seio maxilar e em rebordo edêntulo demonstraram que o uso da rhBMP-2 (embebida em colágeno absorvível) na concentração de 1,5mg/mL, induziu formação óssea significativa quantitativa e qualitativamente, demonstrando que o osso neoformado é biologicamente similar ao osso nativo, possibilitando, assim, a reabilitação com implantes e próteses dentárias (REBECCA & WOZNEY, 2001; FREITAS et al., 2012).

Gomes-Ferreira et al (2016), diz que a literatura descreve muitas possibilidades para aplicação de rhBMP-2, incluindo aplicação em tratamento de defeitos na mandíbula. Concluiu que o uso de rhBMP-2/EAC é seguro e viável para preservação da espessura alveolar pós exodontia, porém em casos de levantamento de seio maxilar parece ser desnecessário. Compostos com rhBMP-2/ACS parece, osso alogênico a PRP parecem ser bons substitutos para osso autógeno em defeitos maxilares críticos. Robbs et al. (2014) concluiu que a quantidade de osso neoformado depende principalmente do sistema carreador.

Dantas et al (2011) diz que vários materiais forneceram resultados similares quando do uso clínico em regeneração óssea. A combinação desses materiais com membranas reabsorvíveis, plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento derivados do plasma podem fornecer benefícios extras, trazendo a proposta da combinação de várias técnicas para levar à melhora dos resultados.

Podemos concluir que:

Na implantodontia, o enxerto ósseo considerado de primeira escolha por vários autores ainda é o enxerto autógeno, devido a suas características em diversos aspectos.

As BMP's representam uma alternativa interessante para o aumento de volume ósseo, que pode ser usado individualmente ou combinado com outra técnica.

É levado a crer que o uso das BMP como alternativa na reabilitação óssea não é muito comum, visto o valor do material e disponibilidade de mercado.

Os dados levam a crer que as BMP's não geram o aparecimento de neoplasia, porém, se houver algum princípio de neoplasia, pode haver estímulo de crescimento da mesma.

Parece um material com ainda bastante potencial de exploração e estudo, podendo-se ainda ser pesquisado e aplicado clinicamente para mais avaliações sobre o seu comportamento e aplicabilidade frente à diversas possibilidades e técnicas, principalmente voltadas para Implantodontia.



#### 4. REFERÊNCIAS

1. BISPO, L.B. O uso da proteína recombinante no aumento ósseo em Implantodontia. *Revista Brasileira de Odontologia*, v.72, n1/2, p.30-36, 2015.
2. BUSTAMANTE, G.L. Princípios biológicos das proteínas ósseas morfogenéticas. UFSC, São Carlos, 2006.
3. CANALIS ET AL. BMP, Their antagonists, and the skeleton. *endocrine Reviews*, April, v.24, n.2, p.218-235, 2003.
4. DANTAS, T.S. et al. Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia.
5. ENRICHI, M.G. A utilização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's) na implantodontia: uma revisão bibliográfica. SP, 2019. Monografia (Especialização em Implantodontia)- FACSETE Núcleo Santos. UNOPAR Científica. *Ciências Biológicas e da Saúde*, v.13, n.2, p.131-135, 2011.
6. FREITAS, R.M. et al. O uso de rhBMP-2 para aumento ósseo maxilar: relato de caso clínico. *Revista APCD*, v.66, n.2, p.110-117, 2012.
7. GAETTI JARDIM, E.C. et al. Enxerto ósseo em odontologia. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v.3, n.2, p. 24-28, 2009.
8. GOMES-FERREIRA, P.H.S. et al. Scientific evidence on the use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surgery*, v. 20, p.223-232, 2016.
9. LEE, J.H. et al. The effects os recombinant human bone morphogenetic protein-2-loaded tricalcium phosphate mocosphere- hydrogel composite on the osseointegration of dental implants in minipigs. *Artificial Organs*, v.38, n.2, p.149-158, 2014.
10. LOUREIRO, C.C.S. PRP ou BMPs: qual a melhor opção para enxertia e aceleração de osseointegração nas reabilitações com implantes? *Revisão de literatura. Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics*, v.5, n.2, p.45-50, 2010.
11. LUDWIG, S.C.; KOWALSKI, M.; BODEN, S.D. Osteoinductive bone graft substitutes. *Eur Spine Journal*, v.9, n.1, p.119-125, 2000.

12. LOURENÇO, E.J.V. Avaliação da osteogênese com proteínas ósseas morfogenéticas (BMP): Análise em defeitos de calvaria e ao redor de implantes de titânio em coelhos. SP, 2002. Tese (Doutorado)- FOB/USP, Bauru.
13. MARDEN, I.J. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 is superior to demineralized bone matrix in repairing craniotomy in rats. *Journal of Biomedical Materials Research*, v.28, n.10, p.1127-1138, 1994.
14. MIGUEL, M. A utilização da proteína óssea morfogenética no procedimento de levantamento de seio maxilar. UNICAMP, Piracicaba, 2011.
15. OLIVEIRA, O.G. et al. O uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e pseudoartroses, uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v.52, n.2, p.124-140, 2017.
16. PRAXI, D.S. A utilização das BMP-2 em estratégias de regeneração do tecido ósseo. Portugal: Porto, 2014. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Dentária/ Universidade do Porto.
17. REBECCA, H.L., WOZNEY, J.M. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends in Biotechnology*, v.19, n.7, p.255-265, 2001.
18. ROBBS, P.C.M. et al. Uma discussão sobre o efeito da rhBMP-2 no aumento ósseo alveolar. *Revista Brasileira de Odontologia*, v.71, n.2, p.180-182, 2014.
19. SANCHES, J.F. Biomateriais substitutos ósseos na Implantodontia. AM, 2010. Monografia (Especialização em Implantodontia)- FUNORTE/SOEBRAS Núcleo Manaus.
20. SANTOS, A.A. et al. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. *Acta Ortopédica Brasileira*, v.13, n.4, p.194-196, 2005.
21. SPAGNOLI, D.B. et al. A utilização da proteína óssea recombinante humana nas reconstruções ósseas. In: MAZZONETTO, R.; NETTO, H.D.; NASCIMENTO, F.F. *Enxertos ósseos em Implantodontia*. São Paulo: Napoleão, 2012. P.436-469.
22. URIST, M.R. Bone: formation by induction. *Science*, v.150, n.698, p.893-899, 1965.
23. ZÉTOLA, A.; PEREIRA L.A.V. Proteína óssea morfogenética: do básico à aplicabilidade clínica. In: ZÉTOLA, A.; SHIBILI, J.A.; JAYME, S.J. *Implantodontia Clínica Baseada em Evidência Científica: ABROSS 2010- IX Encontro Internacional da Academia Brasileira de Osseointegração*. São Paulo, 2010. P.285-297.