

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS - BMP

REVISÃO DE LITERATURA

Bone Morphogenetic Protein – BMP – Literature Review

José Nazareno Gil*
Giovanni Gasperini**
Charles Marin**
Rodrigo Granato**
Jonathas Daniel Paggi Claus***

RESUMO

Durante muitos anos a reconstrução óssea da região Bucomaxilofacial é tratada através de enxertos ósseos autógenos, considerado padrão ouro para reconstruções. Contudo, é de ciência de todos os cirurgiões as complicações possíveis deste procedimento, principalmente quanto ao risco de infecções e morbidade do sítio doador. Com o avanço da engenharia tecidual chegou-se à produção de BMP, que regulam especificamente a produção de tecidos vivos fetais e pós-natais, criando a possibilidade de produzir tecido ósseo de qualidade semelhante ao enxerto autógeno. Os autores fazem uma revisão de literatura mostrando a produção, as aplicações, e os resultados para uma futura utilização clínica rotineira, segura e eficaz deste material.

UNITERMOS

Reconstrução óssea, Proteínas morfo genéticas de osso, Fatores de crescimento.

INTRODUÇÃO

A reconstrução maxilo-mandibular é um dos procedimentos de maior dificuldade e desafiador na área da reabilitação oral, devido a necessidade de reconstrução do contorno ósseo e principalmente de restauração da função oral, como dito por SETO et al²⁶ (2002). Para esse procedimento a enxertia óssea autógena vem sendo usada largamente - COOK et al⁶ (1994), RIPAMONTI et al^{22,23} (1996) (1997), além de aplicações em pacientes portadores de fendas faciais, tumores, traumas, assimetrias, reconstruções pré-implantes e outros. FOSTER et al⁹ (1999) definiram os enxertos ósseos autógenos como padrão ouro para tais aplicações devido suas propriedades de osteogênese, osteoindução e osteocondução. Contudo a enxertia óssea autógena tem desvantagens principalmente quanto à morbidade do sítio doador.

As proteínas morfo genéticas de osso (BMP's) são sinalizadores moleculares que pertencem à família TGF-beta dos fatores de crescimento e diferenciação, enunciadas por WANG et al³⁷ (1990). São provenientes de vários sítios durante a embriogênese e são reguladores do desenvolvimento

precoce e da organogênese, estão envolvidas na formação dos tecidos duros (como ossos e dentes) e tecidos moles, em várias espécies inclusive a humana.

A evidencição das BMP's data quando MARSHAL URIST³³ (1965) implantou matriz óssea desmineralizada em tecido muscular de ratos e obteve indução de formação óssea no local. Esta formação óssea ectópica, enunciada pelo princípio da osteoindução, o próprio URIST³⁴ (1973) relatou que haviam proteínas extraídas do sítio de neoformação óssea que teriam sido responsáveis pelo fenômeno e URIST³⁵ (1979) acabou nomeando-as como *bone morphogenetic protein* (BMP).

No início dos anos 80 procurou-se extrair BMP de origem bovina, porém WOZNEY et al³⁹ (1988) clonaram o primeiro código de DNA para BMP humano, permitindo a síntese da recombinante humana de BMP (rhBMP), complementado pelos estudos de CELESTE et al⁵ (1990) e ÖSKAINAK et al²¹ (1990).

As principais informações, as divergências entre pesquisas, os diferentes métodos de utilização e diferentes resultados serão apresentados e discutidos nesta revisão de literatura, na tentativa de

* Doutor e Mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial Chefe do serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Hospital Universitário / Universidade Federal de Santa Catarina

** Residente do serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Hospital Universitário / Universidade Federal de Santa Catarina

*** Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina

obter informações suficientes para a aplicação clínica segura e rotineira das BMP's em humanos.

REVISÃO DE LITERATURA

A aplicação terapêutica dos fatores de crescimento é utilizada para regeneração de tecidos pela reindução do processo de desenvolvimento que tinha criado o órgão durante o crescimento fetal e pós-natal. Os fatores de crescimento estimulam a síntese de DNA e outros processos metabólicos afetando células diferenciadas ou indiferenciadas promovendo proliferação, diferenciação e aumento da secreção de matriz extracelular - WANG et al³⁷ (1990).

CARREADOR

Apesar destes promissores resultados a aplicação rotineira das BMP's passa por alguns obstáculos que, para STEFANI et al²⁷ (1997), são atribuídos principalmente pela falta de um sistema conveniente de transporte do BMP.

O material carreador desempenha um papel significativo na formação óssea induzida por BMP provendo um efetivo sistema de liberação, proteção e difusão lenta e contínua das proteínas, além de estimular a migração de células para o local e servir como arcabouço para neoformação óssea. A eficácia do BMP para reparos de defeitos é extremamente dependente do tipo de carreador - SETO et al²⁵ (2001), SCHLIEPHAKE²⁴ (2002), NAGAO et al¹⁹ (2002).

O perfil de expressão do BMP durante uma cicatrização de fratura revelou que o rhBMP-2 foi expresso durante um período de 1-2 semanas depois da fratura ocorrida, portanto, procura-se um sistema em que o rhBMP é liberado mais em dias do que em minutos, para mimetizar o perfil natural do rhBMP liberado no organismo, mas em concentração maior para promover regeneração óssea - WEBER et al³⁸ (2002).

A aplicação tópica em solução aquosa do BMP é inviável devido à rápida dissolução e degradação proteolítica pelo organismo SCHLIEPHAKE²⁴ (2002). Assim, Poliglactina, colágeno, hidroxiapatita, matriz óssea desmineralizada, hidrogéis, e outros materiais têm sido testados como carreadores de BMP - NAGAO et al¹⁹ (2002)

Poliglactina (PLGA) é o nome dado ao ácido polilático - ácido poliglicólico, que é um polímero sintético biocompatível e bioabsorvível que tem uma alta taxa de

segurança em aplicações cirúrgicas como suturas reabsorvíveis - SETO et al²⁵ (2001).

FLEET et al⁸ (1996), examinaram o efeito da idade na formação óssea ectópica pelo rhBMP-2 em ratos e mostraram que havia um significativo declínio da habilidade de formação óssea com o passar da idade em ratos, atribuindo a este fato o declínio do número de células mesenquimais indiferenciadas com a idade. Para tentar resolver este problema SETO et al²⁵ (2001) usaram a combinação de rhBMP-2/PLGA e medula óssea resultando em um maior grau de formação óssea, comparado com a combinação sem medula óssea ou apenas medula óssea.

KINOSHITA et al¹⁵ (1997); HIGUCHI et al¹¹ (1999), ITOH et al¹⁴ (1998) apresentaram o PGS, uma esponja de gelatina coberta por PLGA. Afirmando que este carreador tem porosidade, forma compressível, promove uma lenta e efetiva difusão, e altamente biocompatível e biodegradável. Além disso adapta-se ao redor das estruturas, com mínimo risco de extravasamento após a implantação.

Para obter um perfil de liberação das proteínas mais lento realizou-se o encapsulamento em microesferas de poliglactina, chamado de esferas de espuma (*foamspheres*), o primeiro procedimento de encapsulamento de BMP em PLGA foi executado por ISOBE et al¹³ (1996). Com as BMP's carregadas pelas cápsulas de PLGA, que impedem a degradação das BMP's mantendo a bioatividade, aumentam as chances que o rhBMP seja liberado lenta e continuamente.

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DE OSSO

Diferentes métodos têm sido usados na tentativa de vencer a limitação óssea em defeitos, onde não ocorreu remodelação óssea. Estes materiais trabalham através de processos de osteoindução e osteocondução. Embora haja muitas tentativas de obter resultados similares com osso halógeno ou xenogênico, substituidores ósseos, e aloplásticos, nada é comparado com os resultados obtidos com enxerto de osso autógeno MARX¹⁸ (1993). Contudo, há alguns fatores que se apresentam como pontos negativos desta técnica, como a morbidade do sítio doador; a maior perda sanguínea; o risco de infecção; e a disponibilidade de tecido viável que pode até contra-indicar a técnica.

Devido a estas situações é que hoje se apresentam diversos estudos com BMP. Nos estudos em seres humanos, as BMP's já

foram testadas visando a regeneração periodontal por BOWERS et al² (1991), com resultados relativamente promissores, sugerindo que talvez fossem mais indicadas para a regeneração óssea, uma vez que as BMP's possuem capacidade para neoformação de quantias ilimitadas de tecido ósseo WOZNEY⁴⁰ (1995).

Ao que tudo indica, quando se trata de neoformação óssea, a BMP-2 é a que apresenta os melhores resultados dentro da família das BMP's, para autores como SUZUKI et al²⁸ (2001) YATES et al⁴² (2002) FUJIMURA et al¹⁰ (1995) OKUBO et al²⁰ (1999). Principalmente na forma recombinante humana (rhBMP-2). Para o YUPELL et al⁴³ (2000) o rhBMP-2 pode ser empregado em gaps ósseos na região bucomaxilofacial resultando em formação óssea.

Um estudo clínico piloto em humanos, de VAN DEN BERGH et al³⁶ (2000) com o uso de BMP-7 para o aumento de assoalho de seio maxilar mostrou uma certa incapacidade osteogênica, com bons resultados em somente um dos três casos. Apesar que TERHEYDEN et al³¹ (2001), implantaram BMP-7 em tecido muscular de um porco, obtendo neoformação óssea na musculatura, na segunda fase implantaram em um defeito criado na mandíbula suína, que foi reconstruída.

Segundo MARUKAWA et al¹⁷ (2001) o defeito ósseo na mandíbula de primatas tratado com rhBMP-2 regenerou completamente em 12 semanas, para ele esta técnica pode ser uma alternativa efetiva para substituir enxertos ósseos autógenos em cirurgias reconstitutivas.

BOYNE⁴ (2001) criou três defeitos em primatas e cita que os resultados com rhBMP-2 são muito encorajadores e que o reparo ósseo sem o uso de materiais de enxertia óssea oferecerá um novo método para reconstruções ósseas em defeitos ósseos faciais.

NAGAO et al¹⁹ (2002) relatam que a neoformação óssea pareceu proceder do osso hospedeiro e do periosteio para o grupo BMP (+), em cães. Em contraste, nenhum osso foi formado no grupo BMP (-) e nos defeitos não preenchidos. Os resultados sugerem que a rhBMP-2 é um substituidor ósseo efetivo, obtendo bons resultados morfológicos e funcionais quando usados para reconstruções ósseas.

Em muitos estudos animais, a concentração do BMP utilizada no carreador e o volume do carreador não foram indicadas, e muitos usaram uma superdosagem quando comparado com a concentração natural de 1µg/g de tecido

ósseo KÜBLER¹⁶ (1997). BOYNE et al¹³ (1997) e HOWELL et al¹² (1997) enunciam que altas concentrações de rhBMP-2 são necessárias para a formação óssea em defeitos clínicos. Assim como SCHLIEPHAKE²⁴ (2002) diz que o nível requerido de rhBMP-2 para indução de diferenciação osteogênica deve ser maior, e ainda sugere que se faça associações com outros fatores de crescimento como IGF e TGF-beta, já que estes realçam a neoformação óssea, como citado por RIPAMONTI et al²³ (1997).

APLICAÇÃO PARA IMPLANTODONTIA

A habilidade osteogênica tem levado ao uso das BMP's como agente terapêutico para a criação de novo osso viável no tratamento de doenças e injúrias do esqueleto e aplicações na região oral e maxilofacial - WOZNEY e ROSEN⁴¹ (1998).

SETO et al²⁶ (2002) implantaram rhBMP-2 em defeitos segmentares na mandíbula de cães. Com 16 semanas três implantes foram inseridos no osso neoformado e após oito semanas a estrutura protética foi colocada sobre os implantes. A prótese foi mantida em oclusão com a dentição natural antagonista, e com retorno à dieta livre. As próteses foram mantidas em oclusão para a análise em 0, 4, 12, 24 e 48 semanas antes de sacrificarem os animais. O osso nas 48 semanas se submeteu a uma remodelação e consolidação extensivas, sua qualidade melhorou e tornou-se mais maduro que o osso sem carga. Estes resultados fizeram com que o autor afirmasse que o osso neoformado induzido por rhBMP-2 foi capaz de suportar a força mastigatória aplicada por implantes orais e se converteu em maduro funcionalmente como o osso normal.

MARUKAWA et al¹⁷ (2002) aplicaram rhBMP-2 em defeitos na mandíbula de primatas, após 20 semanas inseriram os implantes, 8 semanas depois colocaram a peça protética. Para o autor o osso neoformado ainda estava imaturo até a colocação dos implantes e das peças protéticas, isto pode ser uma condição favorável para a realização da osseointegração dos implantes, pois a remodelação óssea ativa estava se processando. Além disso, os implantes dentais têm mais contato com osso visto que os defeitos são preenchidos com osso cortical, sem cavidades medulares.

SYKARAS et al³⁰ (2001) apresentaram sua pesquisa com a colocação de implantes sendo os resultados superiores quando usado BMP's em relação ao controle. Com 12 semanas de pós-operatório o

preenchimento ósseo foi de 31,39% contra 24,31% do controle, já a osseointegração foi de 43,78% do grupo com BMP-2 contra 21,05%.

DISCUSSÃO

BMP's aparecem como sendo os fatores de crescimento mais efetivos em termos de osteogênese em reparo de defeitos ósseos, além da capacidade de osteoindução e osteocondução SCHLIEPHAKE²⁴ (2002). Estudos pré-clínicos têm mostrado a habilidade na indução óssea na cicatrização de defeitos em vários modelos de relevância clínica ortopédica, oral e maxilofacial.

Um fato deve ser levado em discussão, como levantado pelo COSTA FILHO et al⁷ (2001), que muitos dos estudos em modelos animais usam animais jovens, que possuem maior número de células mesenquimais indiferenciadas, e que provavelmente devem apresentar melhores resultados. Entretanto, muitas vezes a realidade clínica dos pacientes que necessitam de uma reconstrução óssea é a de mais idosos, com exceções para os fissurados, realidade que pode distanciar os resultados obtidos até então em animais, da aplicação eficaz e segura em humanos.

BESSHO et al¹ (1999) compararam rhBMP-2 com phBMP (BMP purificado) utilizando concentrações iguais, colágeno como carreador. Como resultado houve maior indução óssea pelo BMP purificado, o que não era esperado, como justificativa ele explica que o rhBMP-2 é solúvel *in vivo* e se dispersa rapidamente após a implantação, necessitando de um carreador conveniente que suprisse essa necessidade.

CONCLUSÕES

Ao longo dos diversos estudos, é aceita a eficácia das BMP's quanto à regeneração óssea, o que ainda é incerto, são os mecanismos para controlar tal fenômeno. Na teoria, as BMP's com suas propriedades de osteoindução e osteocondução são os materiais mais promissores para a substituição de enxertos ósseos autógenos na reconstrução esquelética, porém nas aplicações clínicas não existem resultados uniformes e consistentes para que permitam atualmente a larga difusão da técnica em humanos.

No futuro, rhBMP-2 pode ser um dos materiais mais efetivos para reconstrução de defeitos maxilomandibulares em humanos. Contudo, um carreador ideal deve ser desenvolvido, talvez até mesmo seja necessário a utilização de um carreador específico para cada tipo de defeito. Além disso, outro ponto que ainda está longe de uma definição concreta é a dose de BMP a ser utilizada, tendo em vista a necessidade da neoformação óssea e de alguns possíveis

efeitos adversos da superdosagem.

As propriedades biológicas, as análises histológicas e os resultados pré-clínicos em animais levam-nos a acreditar que dentre os materiais atualmente utilizados, PLGA tanto na forma pura, o formato PGS, ou encapsulação, parece ser o melhor material carreador, porém maiores informações são necessárias para obter-se afirmações conclusivas para assegurar o uso clínico em humanos com sucesso. Em conclusão, não uma única, mas uma série de formas de carreadores com diferentes cinéticas de liberações de BMP e de degradação do material carreador devem ser avaliadas para garantir uma otimização das aplicações das BMP's para todas as situações clínicas.

SUMMARY

Along of time the bone reconstruction of the maxillofacial area is treated through the autogenous bone grafts, considerate golden standard of reconstructions. However, is the surgeon's knowed the possible complications of this procedure, mainly about the risk of the infections and donor site morbity. With the advance of the tissue engineering, come the BMP's production, that regulation specially the production of the fern and birth's life tissues, creating the possibility to obtain bone tissues with quality lickness of the autogenous bone graft. The authors present a literature review showing the production, applications, and results to a routine future clinical use, secure and efficacy of this substance.

UNITERMS

Bone reconstruction, Bone morphogenetic proteins, Growth factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-Bessho, K. et al. Comparison of recombinant and purified human bone morphogenetic protein. **British J Oral Maxillof Surg**, v. 37, p. 02, 1999.
- 02- Bowers, G. et al. Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. **J. Periodontology**. v. 62, p. 690, 1991.
- 03-Boyne, P. J. et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. **Int J Periodontics Restorative Dentistry**, v. 17, p. 11, 1997.
- 04-Boyne, P. J. Application of bone morphogenetic proteins in the treatment

- of clinical oral and maxillofacial osseous defects. **J Bone Joint Surg Am**; v. 83, p. 146, 2001.
- 05-Celeste, A. J. et al. Identification of transforming growth factor b-family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. **Proc Natl Acad Sci**, v. 87, p. 9843, 1990.
- 06-Cook, S. D. et al. The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of large segmental bone defects. **J Bone Joint Surg**, v. 76, p. 827, 1994.
- 07-Costa, L. C. F. et al. Rabbit bone marrow response to bovine osteoinductive proteins and anorganic bovine bone. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 16, p. 799, 2001.
- 08-Fleet, J. C. et al. The effects of aging on the bone inductive activity of recombinant human BMP-2. **Endocrinology**, v. 137, p. 4605, 1996.
- 09-Foster, R. D. et al. **Vascularized bone flaps versus nonvascularized bone grafts for mandibular reconstruction: An outcome analysis of primary bony union and endosseous implant success.** *Head Neck*, v. 21, p. 66, 1999.
- 10-Fujimura K, et al. Experimental studies on bone inducing activity of composites of atelopeptide type I collagen as a carrier for ectopic osteoinduction by rhBMP-2. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 208, p. 316, 1995.
- 11-Higuchi, T. et al. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat mandibular defects. An experimental model of defect healing. **J Periodontol**, v. 70, p. 1026, 1999.
- 12-Howell T. H. et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2 / absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 17, p. 124, 1997.
- 13-Isobe M. et al. Bone morphogenetic protein encapsulated with a biodegradable and biocompatible polymer. **J Biomed Mater Res**, v. 32, p. 433, 1996.
- 14-Itoh, T. et al. Repair of ulnar segmental defect by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in dogs. **J Vet Med Sci**, v. 60, p. 451, 1998.
- 15-Kinoshita, A. et al. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. **J Periodontol**, v. 68, p. 103, 1997.
- 16-Kübler, N. R. Osteoinduktion und reparation. **Mund Kiefer Gesichtschirurgie**, v. 1, p. 02, 1997.
- 17-Marukawa, E. et al. Functional reconstruction of the non-human primate mandible using recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 31, p. 287, 2002.
- 18-Marx, R. E. Philosophy and particulars of autogenous bone grafting. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 5, p. 599, 1993.
- 19-Nagao, H. et al. Effect of recombinant human BMP-2 on bone formation in alveolar defect in dogs. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 31 p. 66, 2002.
- 20-Okubo, Y. et al. Expression of bone morphogenetic protein in the course of osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Clinical Oral Implants Research**, v. 13, p. 80, 2002.
- 21-Ozkaynak, E. et al. OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF-b family. **EMBO J**, v. 9, p. 2085, 1990.
- 22-Ripamonti, U. et al. **Complete regeneration of baboon by recombinant human osteogenic protein-1 (BMP-7).** *Growth Factors*, v. 13, p. 273, 1996.
- 23-Ripamonti, U. et al. Recombinant TGF-beta-1 induces endochondral bone in the baboon and synergizes with recombinant osteogenic protein-1 (BMP-7) to initiate rapid bone formation. **J Bone Miner Res**, v. 12, p. 1584, 1997.
- 24-Schliephake, H. Bone growth factors in the maxillofacial skeletal reconstruction. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 31 p. 469, 2002.
- 25-Seto, I. et al. Reconstruction of the primate mandible with a combination graft of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and bone marrow. **J Oral Maxillofac Surg**, vol. 59, pág. 53, 2001.
- 26-Seto, I. et al. Restoration occlusal function using osseointegrated implants in the canini mandible reconstructed by rhBMP-2. **Clinical Oral Implants Research**, v. 13, p. 536, 2002.
- 27-Stefani, C. M. et al. Fatores de Crescimento: Novas perspectivas para a regeneração periodontal. **Revista de Periodontia**, v. 6, Jan/Jun 1997.
- 28-Suzuki, T. et al. Immunohistochemical localization of bone morphogenetic protein-2 in the oral and maxillofacial area of the embryo. **British J Oral Maxillofac Surg**, v. 39, p. 289, 2001.
- 29-Suzuki, T. et al. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein -2. **British J Oral and Maxillofac Surg**, v. 40, p. 201, 2002.
- 30-Sykaras, N. et al. Effect of recombinant human BMP-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. **Clin Oral Impl Res**, v. 12, p. 339, 2001.
- 31-Terheyden, H. et al. Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part I: Prefabrication / Part II: Transplantation. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg**, v. 30: p. 373 / p. 469, 2001.
- 32-Ueki, K. et al. The use of poly(lactic acid)/poly(glycolic acid) copolymer and gelatin sponge complex containing human recombinant BMP-2 following condylectomy in rabbits. **J Cranio-Maxillofacial Surg**, v. 31, p. 107, 2003.
- 33-Urist, M. R. Bone: formation by autoinduction. **Science**. v. 150, p. 893, 1965.
- 34-Urist, M. R. et al: Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 70, p. 3511, 1973.
- 35-Urist, M. R. et al. Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 76, p. 1828, 1979.
- 36-Van Den Bergh, J. P. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study. **J Clin Periodontol**, v. 27, p. 627, 2000.
- 37-Wang, E. A. et al: Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 87, p. 2220, 1990.
- 38-Weber, F. E. et al. Slow and continuous applications of human recombinant bone morphogenetic protein via biodegradable poly (lactide co-glycolide) foamspheres. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 31 p. 60, 2002.
- 39-Wozney, J. M. et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. **Science**, v. 242, p. 1528, 1988.
- 40-Wozney, J. M. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. **J. Periodontology**, v. 66, n. 6, p. 506, Jun. 1995.
- 41-Wozney, J.; Rosen, V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. **Clin Orthop**, v. 346, p. 26, 1998.
- 42-Yates, K. E. et al. IGF-I, TGF-b, and BMP-4 are expressed during distraction osteogenesis of the pig. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 31, p. 173, 2002.
- 43-Yudell, R. M.; Block, M. S. Bone gap healing in the dog using recombinant human bone morphogenetic protein-2. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 58, p. 761, 2000.