



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

AMANDA DINIZ LOPES

**APLICABILIDADES DA rhBMP-2 NA REGENERAÇÃO ÓSSEA EM
IMPLANTODONTIA - REVISÃO DE LITERATURA**

BELO HORIZONTE

2011

AMANDA DINIZ LOPES

**APLICABILIDADES DA rhBMP-2 NA REGENERAÇÃO ÓSSEA EM
IMPLANTODONTIA - REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia de pós-graduação apresentada ao curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Marcus Martins Guimarães

BELO HORIZONTE

2011

L864a 2011 MP Lopes, Amanda Diniz
Aplicabilidades da rhBMP-2 na regeneração óssea em Implantodontia:
revisão de literatura / Amanda Diniz Lopes. 2011.
77 f.: il.
Orientador: Marcus Martins Guimarães
Monografia (Especialização)- Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Odontologia.
1. Proteína morfogenética óssea 2 . 2. Implante dentário endoósseo.
I. Guimarães, Marcus Martins. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D74



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha
Belo Horizonte – MG – 31.270-901
Tel: (31) 3499 2470 Fax: (31) 3409 -2472
Email: posgrad@odonto.ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia da aluna Amanda Diniz Lopes do **Curso de Especialização em Implantodontia**, realizado no período de 23/03/2009 a 28/02/2011.

Aos 30 (trinta) dias do mês de março de 2011, no horário de 08:00 às 12:00 e de 14:00 às 18:00 horas, na sala de Pós-Graduação (3418) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores:

Marcus Martins Guimarães

Célio Soares de Oliveira Junior

Luis Marcelo Groth

Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à apresentação da monografia intitulada: **“Aplicabilidades da rhBMP-2 na regeneração óssea em Implantodontia - Revisão de Literatura”**. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pela aluna foi 100,0 (cem) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu por bem considerá-la **APROVADA**. Para constar, eu, Marcus Martins Guimarães, presidente da Comissão lavrei a presente ata que assino juntamente com os demais membros da comissão examinadora.

Belo Horizonte, 30 de Março de 2011.

Prof. Dr. Marcus Martins Guimarães (Orientador)

Célio Soares de Oliveira Junior

Prof Dr. Célio Soares de Oliveira Junior

Prof: Luis Marcelo Groth

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos e
cunhados, pelo apoio integral e emocional e à
minha Tia Déa, com quem pude contar
durante todo o curso com toda prontidão.*

Muito Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Todo o meu agradecimento aos pacientes, pela confiança em meu trabalho e aprendizado;

Aos meus professores, pelos ensinamentos;

Aos funcionários, Rosa, Joaquim Adriana por toda a ajuda;

À amiga Vanessa, por cada favor atendido;

A todos os meus colegas, pelo companheirismo integral;

Em especial agradeço ao André e Fernanda, por toda a ajuda prestada e às amigas Bel, Sheila, Sara, Cléia e Fabrícia, por tornarem este curso mais leve e divertido.

E, finalmente a Deus por mais uma conquista realizada.

*Cada um de nós é vários, é muitos, é uma
proximidade de si mesmos. Por isso aquele que
despreza o ambiente não é o mesmo que dele
se alegra ou padece. Na vasta colônia do
nosso ser há gente de muitas espécies,
pensando e sentindo diferentemente.*

Fernando Pessoa

LOPES, AD. **Aplicabilidades da rhBMP-2 na regeneração óssea em Implantodontia – Revisão de Literatura.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

RESUMO

Pacientes que perderam seus dentes, total ou parcialmente, podem ser reabilitados com implantes dentais osseointegráveis. Todavia, nem sempre as condições ósseas são suficientes para o uso desta técnica. Nestes casos, uma série de tipos de enxertos, com ou sem o uso de biomateriais, pode ser necessária para reabilitação destas áreas. O enxerto ósseo autógeno ainda é considerado o mais consolidado na literatura devido às suas características osteogênicas, osteocondutoras e osteoindutoras, entretanto, a técnica pode causar alto índice de morbidade e vários efeitos adversos ao paciente. Sendo assim, a ciência vem buscando uma alternativa mais efetiva e de menor morbidade na reconstrução de estruturas ósseas perdidas. Métodos de bioengenharia de tecidos tem sido amplamente utilizados na aplicação, concepção, construção, modificação e crescimento do tecido vivo. Dentre essas alternativas, destaca-se a rhBMP-2 que tem sido amplamente estudada devido à sua capacidade de induzir a transformação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos secretores com intuito de realizar a neoformação óssea. Mais recentemente, em 2007 o rhBMP-2 (INFUSE® Bone Graft) foi disponibilizada comercialmente para fins odontológicos, mais especificamente para uso em aumento lateral de rebordo, defeitos ósseos relacionados aos alvéolos de extração e em enxerto de seio maxilar. A partir de então, vários estudos em animais e humanos tem sido desenvolvidos a fim de se avaliar o uso da rhBMP-2 nas diferentes técnicas de enxertia que precedem a colocação de implantes dentais, com a finalidade de avaliar a viabilidade, eficácia e efeitos desta proteína. Esta revisão de literatura teve como objetivo avaliar os principais trabalhos publicados na literatura sobre rhBMP-2, incluindo estudos em humanos e em animais, considerando-se as aplicabilidades da mesma nos processos de regeneração óssea buscando esclarecer os verdadeiros benefícios na utilização desta proteína na Implantodontia.

Palavras-chave: Cirurgia craniofacial. Engenharia de tecido. Enxerto. Proteína óssea morfogenética-2.

LOPES, AD. **Applicability of rhBMP-2 in bone regeneration in dental implants - Literature Review.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

ABSTRACT

Patients who have partially or totally lost their teeth can be re-habilitated with dental osseointegrated implants. However, the bone conditions for applying this technique cannot always be met. In these cases, a series of types of grafts (with or without biomaterials) may be necessary for re-habilitation in these areas. While the osteo graft technique can cause a high incidence of morbity and several other adverse effects, it is still deemed the most consolidated treatment in literature due to its osteogenics osteoconductive e osteoinductive characteristics,. As a result, science is looking for more effective alternative in which results in less morbity in the reconstruction of loss osteostructures. Tissues bioengineering methods are being widely applied in the conception, construction, modification and growth of live tissue. Among these alternatives, rhBMP-2 has gained relevance and been widely studied due to its capacity of inducing mesenquimal stem cells into secretory osteoblasts with the purpose of triggering regeneration of bone. More recently, in March 2007, the rhBMP-2 (INFUSE® Bone Graft) was commercially available for dental treatment purposes, in particular, to lateral ridge augmentation , defects associated with extraction sockets and for sinus augmentations. Since then, several studies in animals and humans have been developed in order to evaluate the use of rhBMP 2 in different grafting techniques prior to placement of dental implants, with the aim of assessing the feasibility, effectiveness and effects of this protein. This literature review aimed to assess the main studies published on the applicability of rhBMP-2, including studies both in humans and animals, considering the applicability of the same processes of bone regeneration seeking to clarify the true benefits of using this protein in Implantology.

Keywords: Craniofacial surgery. Tissue engineering. Augmentation. Bone morphogenetic protein-2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	(A) Ilustração de uma MSC; (B) Osteoblasto.....	21
Figura 2 -	Estrutura da proteína BMP-2.....	21
Figura 3 -	Células do meio infiltrando a esponja ACS com rhBMP-2.....	23
Figura 4 -	Uma célula MSC pode se dividir em duas.....	23
Figura 5 -	Molécula de BMP associando-se a uma MSC.....	24
Figura 6 -	Componentes do INFUSE®.....	27
Figura 7 -	Preparo do INFUSE® antes da cirurgia. (1.A) Preparar o rhBM-2 com a água estéril fora do campo cirúrgico, ou seja, aspirar a quantidade de 3,3 ml de água (com a seringa fornecida com o produto) e injetar no frasco de rhBMP-2; (1.B) Homogeneizar lentamente sem agitar e deixar no mínimo 15 minutos em repouso para a total dissolução.....	27
Figura 8 -	Preparo do INFUSE® dentro do campo estéril. (A) Embalagem original do INFUSE®; (B) Retirada do rhBMP-2; (C) Distribuição do rhBMP-2 na esponja; (D) Esponjas umedecidas descansando por 15 minutos.....	28
Figura 9 -	(a) Defeito ósseo supra-alveolar criado e colocação dos implantes, dois maquinados e um de superfície tratada; (b) Colocação de rhBMP-2/ACS à 0,2 mg/ml; (c) Colocação de uma membrana macro porosa; (d) Fechamento da ferida; (e) Avaliação após 8 semanas; (f) Nos sítio que receberam somente a esponja de ACS, a extensão do alvéolo parecia um pouco menor que o grupo da rhBMP-2/C.....	31
Figura 10 -	Fotomicrografias. (A) Implantes que receberam a membrana de teflon com rhBMP-2/ACS. (B) Membrana de teflon com ACS.....	32
Figura 11 -	(a) Imediatamente após a cirurgia; (c) grupo membrana apenas, 4 semanas após; (e) membrana apenas 12 semanas após; (b) rhBMP-2 /ACS pós-cirurgia; (d) rhBMP-2/ACS mais membrana 4 semanas pós-cirurgia; (f) rhBMP-2/ACS mais membrana 12 semanas pós-cirurgia. Nota-se a presença de seroma na figura f.....	34
Figura 12 -	(A) Fotografia clínica mostrando um defeito ósseo criado em região posterior de mandíbula. Em cada condição dois pinos foram inseridos para suportar o retalho sobre o enxerto; (B) Fragmentos de osso autógeno colocados sobre e ao redor dos pinos.....	35

Figura 13 -	Defeito ósseo tratado com rhBMP-2/ACS.....	35
Figura 14 -	Defeito ósseo tratado com rhBMP-2/ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno.....	36
Figura 15 -	Defeito ósseo tratado com ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno.....	36
Figura 16 -	Histologia mostrando o contato implante-osso. (a) Osso autógeno (10x); (b) rhBMP-2/ACS (10x); (c) rhBMP-2/ACS/matriz (10x); (d) Maior aumento (100x), mostrando partículas de colágeno-cerâmica incorporadas ao novo osso; (e) ACS/ matriz, mostrando perda óssea no topo do implante....	37
Figura 17 -	Resumo de coloração histológica (A,C,E) e fluorescência (B,D,F) do grupo de semanas com colocação simultânea dos implantes. (A,B) Branemark®; (C D) 3i®; (E F) Straumann®.....	40
Figura 18 -	(F) Radiografia após colocação do implante; (G) Restauração final, visita de 3 anos; (H) Radiografia do elemento após 3 anos; (I) Biópsia após 30 semanas da colocação de rhBMP-2/ACS (aumento de 2x).....	43
Figura 19 -	Biópsia após 30 semanas da colocação de rhBMP-2/ACS - Aumento de 10x. (WB) Tecido ósseo; (LB) Osso lamelar.....	44
Figura 20 -	(a) Defeito ósseo enxertado com osso xenógeno coberto por rhBMP-2; (b) Membrana de colágeno Bioreabsorvível cobrindo a área do enxerto.....	45
Figura 21 -	Secção histológica de um sítio tratado com rhBMP-2 mostrando uma alta fração de superfície de partículas ósseas substitutivas (bo), em contato direto com o novo osso formado. Osso lamelar (lb), tecido ósseo (wb), tecido não mineralizado (nt), (aumento de 100x com mancha azul de toluidina).....	46
Figura 22 -	Corte histológico após 32 semanas de colocação de rhBMP-2 à 0,75 mg/ml mostra similaridade com corte histológico de osso normal.....	47
Figura 23 -	Após cirurgia (A, B e C) e 4 meses pós-tratamento (D, E e F).....	48
Figura 24 -	Tomografia computadorizada antes da cirurgia (esquerda) e 16 semanas após a cirurgia (direita).....	50
Figura 25 -	Fotomicrografia com evidências de indução de novo osso após 19 semanas com utilização de rhBMP-2/ACS. (A) Imagem aumentada em 1x; (B) Imagem aumentada em 10x.....	51

Figura 26 -	Fotomicrografia com evidências de indução de novo osso em uma amostra coletada após 19 semanas com utilização de rhBMP-2/ACS. (A) Imagem aumentada em 10x; (B) Imagem aumentada em 1x.....	51
Figura 27 -	Osso induzido 27 semanas após o tratamento com rhBMP-2/ACS.....	52
Figura 28 -	Ilustração esquemática do procedimento de colocação de rhBMP-2/ACS no seio maxilar.....	53
Figura 29 -	Corte tomográfico de um paciente tratado com 0,75 mg/mL de rhBMP-2 no dia da cirurgia e 4 meses após.....	54
Figura 30 -	Corte tomográfico de um paciente tratado com enxerto autógeno, no dia da cirurgia e 4 meses após.....	54
Figura 31 -	Histologia de paciente tratado com 0,75 mg/mL de rhBMP-2 após 28 semanas do procedimento cirúrgico (aumento de 10x)..	55
Figura 32 -	Desenho esquemático do curso clínico deste estudo desde o momento da cirurgia até 24-36 meses após o procedimento.....	58
Figura 33 -	Achados histológicos dos pacientes tratados com rhBMP-2 à 1,50 mg/mL. Pequenas diferenças foram encontradas nos parâmetros histológicos para rhBMP-2/ACS e amostras de osso autógeno, com formação de osso trabecular em cada grupo consistindo primeiramente de osso lamelar com pequena quantidade de tecido ósseo.....	58
Figura 34 -	Esponja de colágeno com xenógeno (Bio-Oss®) enrolado dentro de um cilindro (esquerda) e colocado no seio maxilar do lado direito do paciente.....	60
Figura 35 -	Esponja de colágeno cortada com xenógeno (Bio-Oss®) como compósito (esquerda) e colocada no seio maxilar do lado esquerdo do paciente.....	60
Figura 36 -	Paciente 1 (enxerto xenógeno com rhBMP-2): Tomografia computadorizada no dia do enxerto (à esquerda), após 3 meses (central) e após 6 meses (à direita).....	61
Figura 37 -	Paciente 2 (enxerto alógeno com rhBMP-2): Tomografia computadorizada antes do enxerto (à esquerda), após 3 meses (central) e após 6 meses (à direita).....	61

- Figura 38** - Paciente 2: osso vital maduro com trabéculas ósseas bem formadas..... 62
- Figura 39** - Paciente 3: tomografias do seio maxilar direito (4 esponjas) tiradas imediatamente após o enxerto (à esquerda) e 6 meses após o enxerto (à direita). Nota-se a perda de volume..... 62
- Figura 40** - Paciente 3: tomografias do seio maxilar direito (2 esponjas) tiradas imediatamente após o enxerto (à esquerda) e 6 meses após o enxerto (à direita)..... 63

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 - Distribuição dos animais.....	40
Gráfico 1 - Contato implante-osso (A1, A2 e B) com diferentes sistemas de implantes. Diferença estatística encontrada apenas entre rhBMP-2 e grupo controle, após 12 semanas e implantação simultânea.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BMP = Bone Morphogenetic Protein (proteína óssea morfogenética)

BMP-2 = Bone Morphogenetic Protein-2 (proteína óssea morfogenética tipo 2)

rhBMP-2 = (proteína óssea morfogenética recombinante humana -2)

MSC = Mesenquimal Stem Cells(células estaminais mesenquimais)

ePTE = Politetrafluoretileno expanded (politetrafluoretileno expandido)

HA = Hidroxiapatita

FDA = Food and Drug Administration (Administração de alimentos e drogas)

GBR = Guided Bone Regeneration (Regeneração óssea guiada)

BIC = Bone Implant Contact (contato implante-osso)

PRGF = Plasma Rico em Fator de Crescimento

PDGF = Plaquet derivated growth factor (fator de crescimento derivado de plaquetas)

PTH = hormônio paratireóide

GDF-5 = fator de crescimento tipo 5

ACS = Absorbable Collagen Sponge (esponja de colágeno absorvível)

TCP = Tricalcium phosphate (fosfato tricálcio)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivos específicos.....	17
3.	METODOLOGIA.....	18
4.	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
4.1	Origem das BMP-2.....	19
4.2	Mecanismos de ação das rhBMP-2.....	20
4.3	O uso da rhBMP-2 na Implantodontia.....	25
4.3.1	<i>INFUSE®</i>	25
4.4	Estudos em animais.....	30
4.5	Estudos em humanos.....	41
5.	DISCUSSÃO.....	64
5.1	Estudos em animais.....	64
5.2	Estudos em Humanos.....	65
5.2.1	<i>Em aumento lateral de rebordo e alvéolos de extração</i>	65
5.2.2	<i>Levantamento de seio maxilar</i>	66
5.3	Quanto aos materiais transportadores de rhBMP-2.....	67
5.4	Concentração de rhBMP-2.....	69
6.	CONCLUSÃO.....	72
	REFERÊNCIAS.....	73

1. INTRODUÇÃO

Pacientes que tiveram dentes naturais perdidos podem ser reabilitados com inserção de implantes dentários na busca de uma melhor função mastigatória, estética e fonética. Esta é uma das técnicas mais inovadoras na Odontologia e tem sido largamente utilizada em uma variedade de casos (JIANG et al., 2009).

Uma vez que a correta colocação do implante depende da futura prótese que será confeccionada, em muitos casos o sítio escolhido para cirurgia é inadequado devido a uma qualidade e a uma quantidade insuficiente de osso para se instalar o implante corretamente (ZETOLA et al., 2007).

Defeitos ósseos relacionados à espessura do rebordo alveolar, atrofia alveolar maxilar posterior adjacente ao seio maxilar e defeitos em áreas de extração são comumente encontrados.

Para superar estas dificuldades, uma gama de técnicas de enxertia com diferentes tipos de biomateriais é largamente usada na Implantodontia. Dentre essas técnicas, o enxerto autógeno, que pode ser retirado do mento, região retro-molar, tuberosidades ou até de sítios extrabuciais, como crista ilíaca e calota craniana, é considerado como padrão ouro na literatura devido às suas características de osteocondução, osteoindução, osteogênese e falta de propriedades imunogênicas. Entretanto, os eventos adversos e complicações, como infecções, dor, perda sensorial e morbidade ocorrem frequentemente devido à necessidade de abertura de uma segunda loja cirúrgica. Além disso, a quantidade de osso requerida não é sempre suficiente na área doadora (UEDA et al., 2001).

Uma alternativa ideal de enxertia deveria imitar o osso autógeno, ter biocompatibilidade equivalente, permitir a proliferação de células progenitoras e sua mineralização. Adicionalmente, deveria permanecer-se localizada no sítio do implante, assim como reabsorver dentro de um tempo razoável (SHIMONO et al., 2009).

A fim de suprir essas limitações, a ciência vem buscando, cada vez mais, uma alternativa mais efetiva e de menor morbidade na reconstrução de estruturas ósseas perdidas. Métodos de bioengenharia de tecidos tem sido amplamente utilizados na aplicação de princípios científicos para a concepção, construção, modificação e crescimento do tecido vivo utilizando biomateriais, células e fatores de

crescimento, isoladamente ou combinados. Em particular, uma proteína que tem sido largamente pesquisada é a proteína óssea morfogenética recombinante humana-2 (rhBMP-2), pertencente à família das proteínas morfogenéticas (LANGER & VACANTI, 1993).

Em 1965 foi isolada por Urist a Proteína Óssea Morfogenética (BMP), substância capaz de induzir a transformação de células mesenquimais indiferenciadas, também chamadas de células totipotentes, em osteoblastos secretores com intuito de realizar a neoformação óssea (ZETOLA et al., 2007). Atribui-se a essa proteína, dentre outras características, a capacidade osteoindutiva. Através de um intenso trabalho de pesquisa na engenharia genética, conseguiu-se isolar a principal proteína para a regeneração óssea, a morfogenética tipo 2 (BMP-2) e em seguida conseguiram derivar sinteticamente esta proteína, denominando-a em rhBMP-2.

Recentemente, em março de 2007, a rhBMP-2 (INFUSE® Bone Graft), associada a uma esponja de colágeno como material transportador teve sua aprovação comercial regulamentada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso em Odontologia, como alternativa de enxerto para levantamento de seio maxilar, para enxertos de rebordo alveolar localizados e de defeitos associados a alvéolos de extração. Desde então, intensificou-se a pesquisa em estudos clínicos e pré-clínicos sobre a rhBMP-2 (SMITH et al., 2007).

Devido à importância desta proteína e a uma suposta alternativa de tratamento em futuro próximo na Implantodontia, esta revisão tem como objetivo avaliar os principais trabalhos publicados na literatura sobre rhBMP-2, incluindo estudos em humanos e em animais, a respeito das aplicabilidades da mesma nos processos de regeneração óssea buscando esclarecer os verdadeiros benefícios na utilização desta proteína Implantodontia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo tem por objetivo demonstrar, por meio de uma revisão de literatura, os principais resultados obtidos através do uso de rhBMP-2 nas técnicas de enxertia para regeneração óssea que antecedem a colocação de implantes dentais osseointegráveis, tanto em estudos realizados em animais quanto em humanos.

2.2 Objetivos específicos

1. Resumir sucintamente a origem, as características e os mecanismos de ação das rhBMP-2;
2. Descrever os resultados dos principais estudos pré-clínicos onde a rhBMP-2 foi utilizada como material de enxertia;
3. Apresentar os resultados de estudos clínicos com aplicação de rhBMP-2 nas seguintes situações:
 - ⇒ Aumento de assoalho de seio maxilar;
 - ⇒ Aumento de rebordo alveolar
 - ⇒ Defeitos em alvéolos de extração

3. METODOLOGIA

Para esta revisão de literatura foi realizada uma busca eletrônica na base de dados Medline, usando a página de busca Pubmed, disponível no site <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>.

Para a seleção de estudos relevantes foram digitadas as seguintes palavras-chave: bone morphogenetic protein 2, craniofacial surgery, tissue engineering, augmentation. **Resultado:** Foram então encontrados 212 artigos. **Critérios de inclusão:** A busca foi limitada em trabalhos nas línguas inglesa e portuguesa; apenas trabalhos relacionados à Odontologia, na especialidade de Implantodontia foram incluídos; foram considerados estudos em humanos e em animais. **Período:** O trabalho incluiu pesquisas publicadas no período de 1997 a 2010.

4. REVISÃO DA LITERATURA

Segundo Smith et al. (2008), muitos fatores de crescimento presentes em osso já foram identificados, dentre eles as BMPs, que já são reconhecidas em mais de vinte diferentes tipos, mas apenas três - que são as de número 2, 6 e 9 - tem comprovadamente a capacidade de induzir a migração, a proliferação e a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos secretores e formar osso.

Através de um intenso trabalho de pesquisa na engenharia genética, conseguiu-se isolar a principal proteína para a regeneração óssea (BMP-2) e derivaram sinteticamente esse componente denominando-o rhBMP-2 (ZETOLA et al., 2007).

Smith et al. (2008) afirmaram que as BMP-2 são osteoindutoras, controladoras de substâncias que iniciam o desenvolvimento de tecidos e que também está muito envolvida na mediação da condensação das células mesenquimais que aparecem antes das estruturas ósseas maduras em ambas as ossificações, intramembranosa ou endocondral.

Embora muitos avanços tenham sido feitos para se ter a compreensão dos caminhos da formação óssea, um intenso trabalho ainda está a caminho para melhor clarear a base molecular da BMP-2 na osteogênese e posterior formação óssea. O desenvolvimento das rhBMP-2, sua aplicabilidade terapêutica em diversas técnicas de enxertos e sua disponibilidade comercial são motivos de vários estudos em modelos animais, assim como em estudos clínicos controlados já publicados (SHIMONO et al., 2010).

4.1 Origem das BMP-2

Utilizando roedores como modelos, Urist em 1965 observou que o osso desvitalizado e subseqüentemente extratos ósseos induziam a formação óssea quando implantados em tecidos subcutâneos ou intramusculares. Através desta observação de transformação do tecido mole em osso, ele nomeou o responsável

por esta atividade em BMP, embora não estivesse claro se esta única proteína era a responsável pela formação óssea observada. Após esta atividade ósseo-indutora ser extensivamente purificada de extratos ósseos bovinos e as proteínas componentes serem clonadas molecularmente e expressadas em um sistema recombinante, tornou-se aparente que esta atividade era resultado de uma família de proteínas coletivamente chamadas de BMPs (ZETOLA, 2007, BOYNE et al., 2005; FIORELLINI et al., 2005; WIKESJO et al., 2004) .

4.2 Mecanismos de ação das rhBMP-2

A formação normal de osso e de reparação envolve a interação coordenada entre as células formadoras de ossos e sinais biológicos. A principal força de trabalho neste processo são os osteoblastos e seus precursores - as Células Estaminais Mesenquimais (MSCs). As MSCs são indiferenciadas, células multipotentes encontradas na medula óssea, no periósteo e em um tecido muscular de menor extensão, conforme mostra a figura 1. Com estímulos adequados, as MSCs podem se diferenciar em vários tipos de células diferentes, incluindo osteoblastos e condroblastos. A matriz na qual novas trabéculas minerais ósseas se formam são compostas por um estrutura de colágeno, que compõe cerca de 30% do osso humano. Os osteoblastos produzem um novo osso sobre esta matriz de colágeno e iniciam a liberação de sinais biológicos que a direcionam à formação e remodelação óssea. Estes sinais biológicos atraem as MSCs e outras células formadoras de ossos para o local de formação óssea e causam a diferenciação das MSCs em osteoblastos. O carregamento mecânico do local pode ser um tipo de sinal biológico que orienta a atividade dessas células formadoras de ossos para produzir e remodelar o novo osso. Os fatores de crescimento e outras proteínas também são sinais biológicos que podem estar envolvidos na formação e reparação de novo osso (MEDTRONIC, 2007).

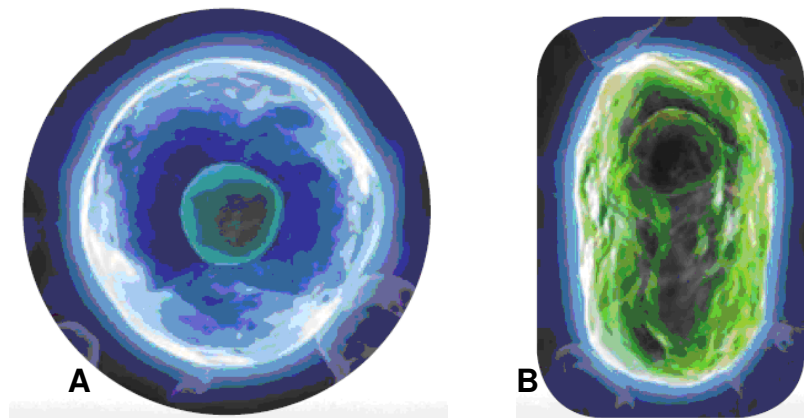


Figura 1 – (A) Ilustração de uma MSC; **(B)** Osteoblasto

Fonte: BONE GRAFT FOR CERTAIN ORAL MAXILLOFACIAL AND DENTAL REGENERATIVE USES, 2007

Através da análise dos extratos de proteínas do osso (fig.2), as BMPs-2 tem sido identificadas como um dos fatores osteoindutivos presentes no osso. Tem sido demonstrado em estudos pré-clínicos sua capacidade de induzir a migração, proliferação e diferenciação das células mesenquimais *in vitro* e, portanto, podem estar envolvidos em cada estágio de formação óssea *in vivo*.

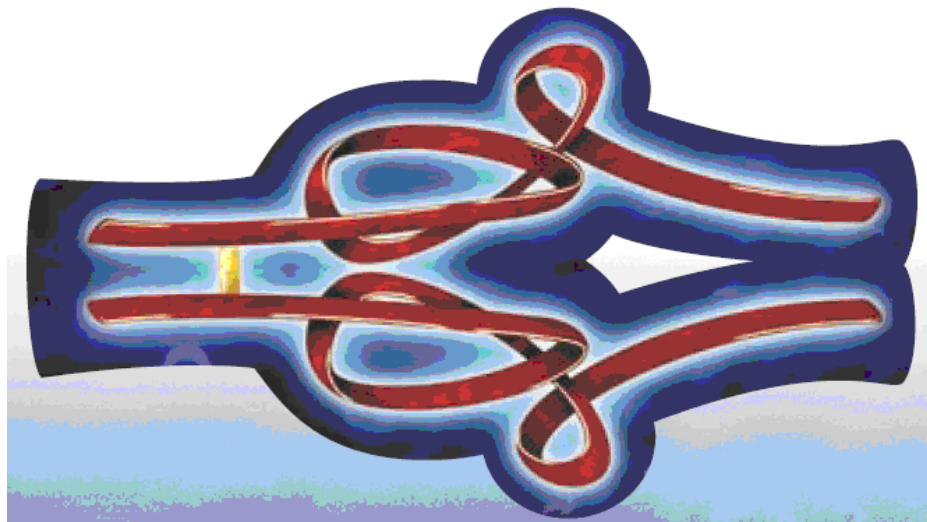


Figura 2 – Estrutura da proteína BMP-2

Fonte: BONE GRAFT FOR CERTAIN ORAL MAXILLOFACIAL AND DENTAL REGENERATIVE USES, 2007.

Com a finalidade de produzir quantidades comerciais de BMP, o método preferido é a fabricação de uma versão recombinante da BMP usando técnicas bem estabelecidas de biologia molecular. Este método de produção resultada em solução extremamente pura de uma única BMP. A produção recombinante oferece as vantagens de um processo de fabricação rigidamente controlado para assegurar consistência, pureza e atividade biológica do produto final. A proteína morfogenética óssea recombinante humana-2 (rhBMP-2) é uma proteína osteoindutora comprovada e é fabricada utilizando o gene que codifica a BMP-2 para o ser humano (ZETOLA, 2007; SMITH et al., 2008).

Quando uma quantidade apropriada de rhBMP-2 é colocada em uma esponja absorvível de colágeno (ACS) e implantada no corpo, um novo tecido ósseo no sítio de implantação é induzido. Análises histológicas de vários estudos farmacológicos tem caracterizado a cascata de eventos celulares envolvidos no processo de indução óssea iniciados pela combinação de rhBMP-2/ACS. As células mesenquimais indiferenciadas ao redor dos tecidos primeiramente infiltram-se na esponja rhBMP-2/ACS que foi implantada (Figura 3). Assim que a esponja se degrada, estas células mesenquimais se diferenciam em células formadoras de osso e começam a formar trabéculas ósseas e/ou cartilaginosas com invasão vascular evidente ao mesmo tempo (angiogênese). O processo de formação óssea se desenvolve a partir do exterior do implante de rhBMP-2/ACS em direção ao centro até que todo o implante é substituído por osso trabecular. Ocorre então a remodelação do osso trabecular (MEDTRONIC, 2007).

O primeiro passo em um processo de formação óssea induzida por rhBMP-2/ACS é a migração de células formadoras ósseas para a área (Figura 3). A quimiotaxia é definida como a estimulação à migração de células em resposta aos sinais clínicos. As células mesenquimais indiferenciadas e osteoblastos do osso sangrante, do músculo e do periósteo infiltram no implante de rhBMP-2/ACS. Estudos “*in vitro*” tem demonstrado que as rhBMP-2 podem estimular a migração quimiotática específica de células ósseas formadoras (MEDTRONIC, 2007).

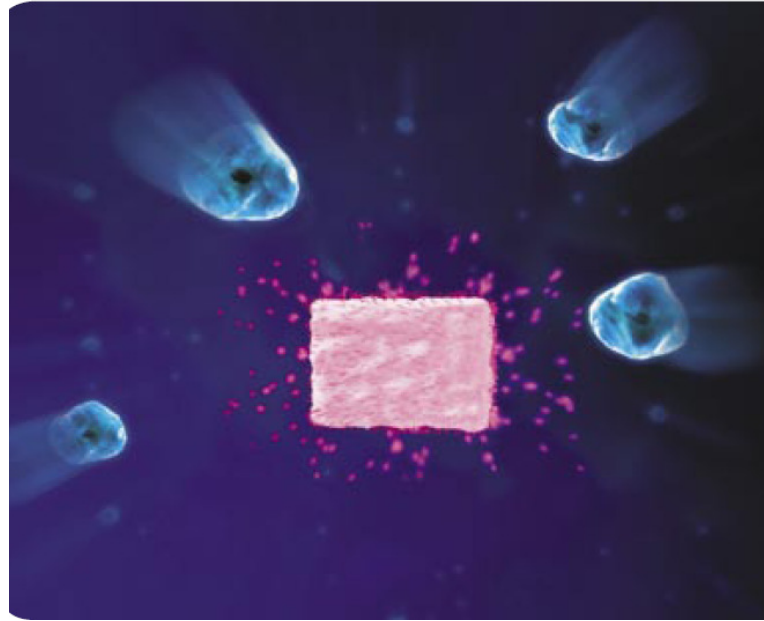


Figura 3 - Células do meio infiltrando a esponja ACS com rhBMP-2

Fonte: BONE GRAFT FOR CERTAIN ORAL MAXILLOFACIAL AND DENTAL REGENERATIVE USES, 2007.

As células mesenquimais indiferenciadas então se proliferam para dentro do sítio de implantação da rhBMP-2/ACs. Estudos *“in vitro”* tem demonstrado que a rhBMP-2 pode aumentar a proliferação de linhas celulares multipotentes (Figura 4), que são capazes de se diferenciarem em osteoblastos.

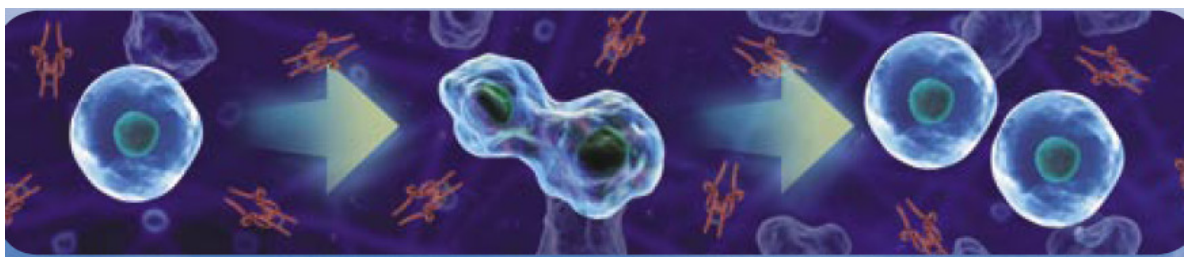


Figura 4 - Uma célula MSC pode se dividir em duas.

Fonte: BONE GRAFT FOR CERTAIN ORAL MAXILLOFACIAL AND DENTAL REGENERATIVE USES, 2007.

Estudos *“in vitro”* sobre a rhBMP-2 relatam que a diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em células ósseo-formadoras osteoblásticas exercem um papel essencial na indução de novo osso. As rhBMP-2 ligam-se a receptores específicos na superfície das células mesenquimais indiferenciadas e causam a diferenciação em células ósseas formadoras (Figura 5). Estudos pré-

clínicos tem demonstrado que as rhBMP-2 podem causar a diferenciação de células precursoras em osteoblastos (YAMAGUSHI et al., 1991; WILKE et al., 2001).

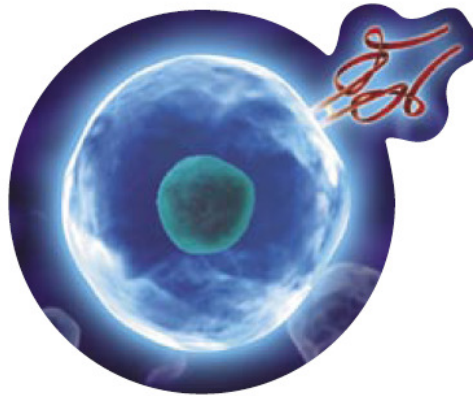


Figura 5 - Molécula de BMP associando-se a uma MSC.

Fonte: BONE GRAFT FOR CERTAIN ORAL MAXILLOFACIAL AND DENTAL REGENERATIVE USES, 2007.

Estudos pré-clínicos tem suportado que a formação óssea iniciada pela rhBMP-2/ACS é um processo auto-limitante formador de um volume previsível de osso. O processo de formação óssea desenvolve-se do exterior do implante de rhBMP-2/ACS em direção ao centro até que todo este implante seja substituído por osso trabecular. A habilidade da rhBMP-2 em induzir nova formação óssea depende de sua concentração. A concentração terapêutica de rhBMP-2 muda com as diferentes espécies de animais testados em acordo aparente com a taxa de formação óssea do animal. Concentrações abaixo da terapêutica resultam em uma formação de osso inadequada. Tanto a concentração de rhBMP-2 quanto o tempo em que a rhBMP-2 está presente no sítio de implantação estão positivamente correlacionadas com a taxa de formação óssea, a quantidade de osso formado e a densidade deste osso (CHENG et al., 2003).

A retenção local de rhBMP-2 é importante para guiar a formação óssea local. A remodelação do osso trabecular induzida por rhBMP-2/ACS ocorre de uma maneira que seja consistente com as forças biomecânicas colocados sobre ele. Avaliações radiográficas, biomecânicas e histológicas do osso induzido indicam que ele funciona biologicamente da mesma forma que o osso nativo. Além disso, estudos pré-clínicos indicaram que o osso induzido pelo rhBMP-2/ACS pode reparar-

se em caso de fratura, de forma indistinguível da reparação de osso nativo (BOYNE et al., 1997).

4.3 O uso da rhBMP-2 na Implantodontia

Segundo Willian et al. (2007), a combinação da rhBMP-2 em uma esponja de colágeno absorvível tem se mostrado como indutora de formação óssea em vários procedimentos clínicos e pré-clínicos. Em 2002, a concentração de rhBMP2/ACS à 1,5-mg/cc (INFUSE® BONE GRAFT, MEDTRONIC SPINAL AND BIOLOGICS, MEMPHIS, TN) foi aprovada pela FDA para o uso médico como um substituto autógeno para alguns procedimentos de fusão espinhal. Em 2004, o Infuse® Bone Graft foi aprovado para fraturas abertas tibiais com uma fixação intermedular.

Mais recentemente, em março de 2007, o Infuse® Bone Graft foi aprovado como uma alternativa de enxerto ósseo autógeno para levantamento de assoalho de seio maxilar e aumento de rebordo alveolar para defeitos associados a alvéolos pós-extração. A extensa investigação clínica e as três aprovações do FDA fazem da rhBMP-2 um dos avanços na ortopedia mais estudados e publicados nos dias de hoje.

4.3.1 INFUSE®

A) Características do INFUSE®

O Indutor Ósseo INFUSE® é um dispositivo que consiste de dois componentes: um recombinante humano Proteína Morfogenética Óssea-2 e um veículo/armação para a proteína morfogenética óssea, a esponja de colágeno absorvível (ACS) (Figura 6). A proteína é uma versão de engenharia genética da proteína natural humana, normalmente encontrada em pequenas quantidades no corpo. O propósito da proteína é estimular a formação óssea (MEDTRONIC, 2007).

O rhBMP-2 e excipientes são liofilizados. Na reconstituição, cada milímetro de solução rhBMP-2 contém: 1,5 mg de rhBMP-2; 5,0 mg de sacarose, NF; 25 mg de glicina, USP; 3,7 mg de ácido L-glutâmico, FCC; 0,1 mg de cloridrato de sódio, USP; 0,1 mg de polysorbato 80, NF e 1,0 ml de água estéril de injeção. A reconstituição da solução rhBMP-2 tem o pH de 4,5 e é limpo, incolor e essencialmente livre de substâncias particularmente visíveis claramente.

O ACS é uma matriz implantável absorvente, leve, branca, maleável de rhBMP-2. O ACS é feito de colágeno bovino tipo I, obtido do tendão flexor profundo (Aquiles). O ACS age como um veículo (carreador) para o rhBMP-2 e funciona como uma armação para a formação do novo osso.

O rhBMP-2 se fixa naturalmente na esponja de colágeno. No entanto, é necessário um mínimo de 15 minutos após a aplicação da proteína na esponja para assegurar a suficiente incorporação da mesma no carreador. Após 15 minutos da aplicação da proteína, 95% da proteína está seguramente fixada na esponja de colágeno. A incorporação oferece a vantagem da colocação da esponja de colágeno com rhBMP-2 cirurgicamente, minimizando a perda de rhBMP-2 se ela for comprimida durante o manuseio. O rhBMP-2 deve ser usado dentro de duas horas após a aplicação da proteína na esponja. Esta limitação é estabelecida apenas por precaução para evitar o ressecamento da esponja. Uma vez implantada, a esponja de colágeno será reabsorvida dentro de quatro a seis semanas via degradação celular pelos macrófagos. O colágeno promove uma superfície favorável para a fixação celular durante a formação osteóide precoce e então segue a reabsorção.

Cada embalagem contém todos os componentes necessários para preparar o componente de Indutor Ósseo INFUSE®: o rhBMP-2 que deve ser reconstituído, água estéril, esponja de colágeno absorvível, seringas com agulhas acompanhados de instruções de preparo. O número de cada item pode variar dependendo do tamanho a ser utilizado.

O rhBMP-2 é fornecido como um pó liofilizado, em frascos distribuídos com 4,2 mg ou 12 mg de proteína. Após apropriada reconstituição, ambas as configurações resultam na mesma formulação e concentração (1,5 mg/cc) de rhBMP-2. A solução é então aplicada para fornecer as esponjas de colágeno absorvível. O componente de Indutor Ósseo INFUSE® é preparado no momento da cirurgia e exige uma quantidade prescrita de tempo (não menos que 15 minutos).

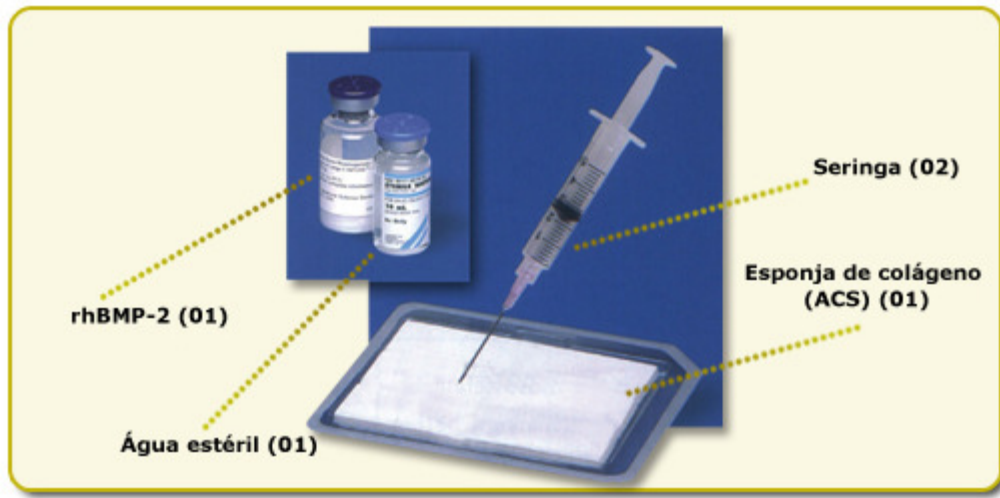


Figura 6: Componentes do INFUSE®.
Fonte: MEDLINE, 2007

B) Preparo do material

O enxerto ósseo INFUSE® deve ser preparado no momento da cirurgia. O preparo deve ser sempre iniciado 3 minutos antes da aplicação do material no paciente, fora do campo estéril (Figura 7).



Figura 7 – Preparo do INFUSE® antes da cirurgia. (1.A) Preparar o rhBM-2 com a água estéril fora do campo cirúrgico, ou seja, aspirar a quantidade de 3,3 ml de água (com a seringa fornecida com o produto) e injetar no frasco de rhBMP-2; (1.B) Homogeneizar lentamente sem agitar e deixar no mínimo 15 minutos em repouso para a total dissolução.
Fonte: MEDLINE, 2007

No momento da cirurgia, deve-se abrir a embalagem original do dispositivo e colocar a esponja absorvível em campo estéril. Em seguida, a outra seringa fornecida com o sistema deve ser aberta e colocada dentro do mesmo campo estéril (Figura 8). Com a seringa, 2,8 ml devem ser retirados em campo estéril da ampola com o enxerto ósseo reconstituído (Figura 8B).

Enxerto ósseo INFUSE® na quantidade de 1,4 ml deve ser distribuído uniformemente em cada uma das esponjas. As esponjas umedecidas deverão descansar por 15 minutos e serem utilizadas em até duas horas (Figura 8, C e D).

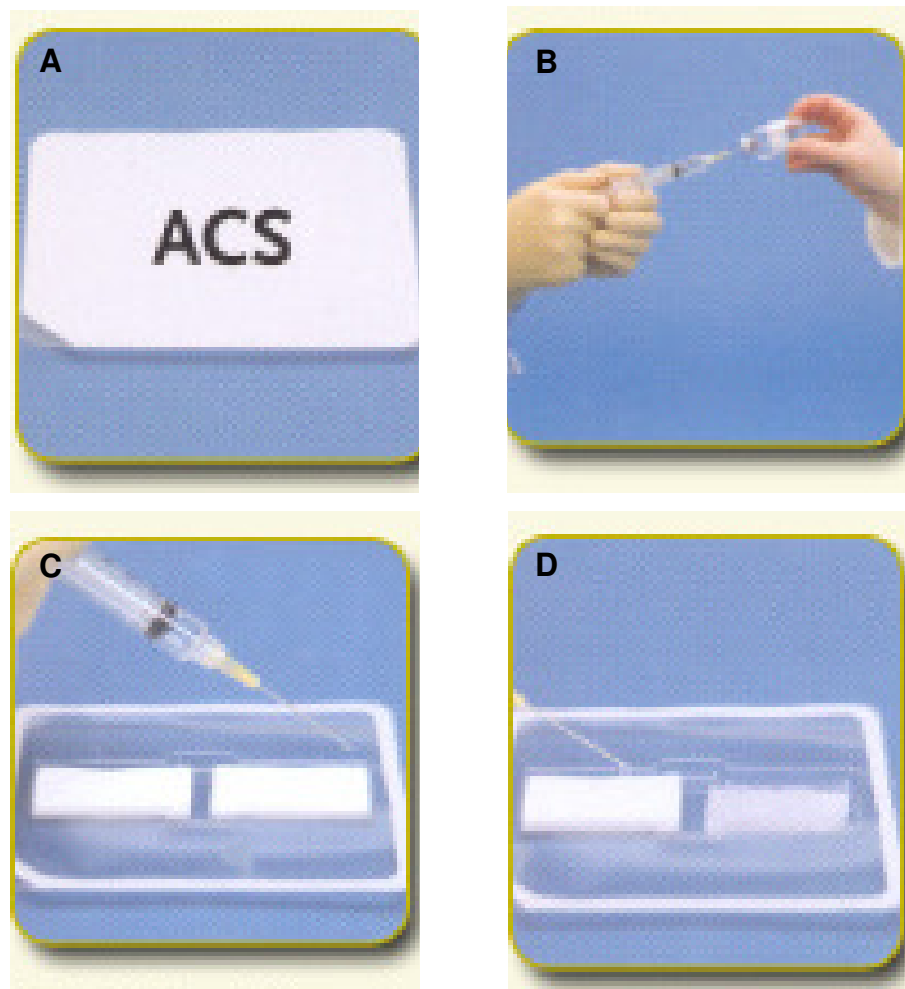


Figura 8 - Preparo do INFUSE® dentro do campo estéril. (A) Embalagem original do INFUSE®; (B) Retirada do rhBMP-2; (C) Distribuição do rhBMP-2 na esponja; (D) Esponjas umedecidas descansando por 15 minutos.

Fonte: MEDLINE, 2007

C) Custo do INFUSE®

Até a data deste documento (fev/2011), o Infuse® é comercialmente disponibilizado na quantidade mínima de 4,2 mg pela empresa Medtronic no Brasil, com o custo médio de R\$10.000,00 (Dabason®, 2011).

Dickinson et al. (2008) publicaram um relato sobre o resultado econômico do tratamento com rhBMP-2 em procedimento de enxertia óssea alveolar em palatos de pacientes mais velhos, a fim de melhorar a cicatrização, exposição de prótese, fístula recorrente e falha de erupção dos dentes. Segundo o relatório, para o grupo do enxerto ósseo autógeno, sete dos nove pacientes foram submetidos ao procedimento em nível ambulatorial. O procedimento foi aplicado para enxerto de crista ilíaca em regime de internamento. A intensidade da dor no local de área doadora, e a frequência foram significativas no pacientes que se submeteram ao enxerto de osso ilíaco tradicional, mas não foi significativo no grupo tratado com rhBMP-2. Além disso, o tempo médio de permanência foi maior para os pacientes do enxerto de osso ilíaco, em comparação aos pacientes tratados com rhBMP-2. Assim, o custo médio total do procedimento, incluindo o cirurgião, a instalação, o equipamento e os honorários de anestesia era maior no grupo do enxerto ilíaco (US\$21.800,00), em comparação ao grupo tratado rhBMP-2 (US\$11.100,00). Por outro lado, o preço dos fatores de crescimento ainda é relativamente caro para o tratamento. O preço do kit INFUSE® que contém 4,9 mg de rhBMP-2 equivale a um custo superior a US\$ 3.000,00 nos Estados Unidos.

Carter et al. (2008) salientaram que a rhBMP-2 tem um custo relativamente alto. No entanto, por não haver a necessidade da colheita de enxerto ósseo autógeno, o uso da sala e o custo da cirurgia podem ser reduzidos em relação aos custos de uma cirurgia com enxerto ósseo autógeno. Ainda assim, estudos comparativos precisam ser realizados para determinar se as reconstruções com rhBMP-2 tem um custo-benefício melhor em comparação às outras técnicas de enxertia óssea.

4.4 Estudos em animais

As aplicações clínicas das BMPs e sua capacidade indutora estão cada vez mais sendo demonstradas na literatura. O sucesso da regeneração óssea funcional em defeitos de tamanho crítico em cães foi relatada pela primeira vez em 1991, através do trabalho de Toriumi et al.

Matin et al. (2001) fizeram um estudo experimental em ratos para investigar o papel da rhBMP-2 no rebordo residual após a extração dentária. Foram utilizados carreadores com ou sem rhBMP-2 (1 μ g) nos alvéolos de raízes mesiais após a extração de primeiros molares dos ratos. Análises histomorfológicas e de estrutura foram feitas de 3 a 84 dias após a implantação. A formação óssea direta foi observada primeiramente no quinto dia no lado da rhBMP-2, que foi transformado em rebordo alveolar cortical com uma fina camada periosteal, considerando que o lado controle apresentou uma cicatrização mais lenta. A histomorfometria óssea revelou uma área óssea total maior e altura óssea aumentada, após 14, 28, 56 e 84 dias no lado da rhBMP-2 comparada ao grupo controle. Um maior número de células proliferadoras e densamente povoadas por células mesenquimais indiferenciadas foram observadas no grupo da rhBMP-2, em comparação ao grupo controle em um estágio inicial. Esses achados indicam que rhBMP-2 pode estimular a proliferação e diferenciação de células mesenquimais nos alvéolos de extração de ratos para preservar volume de osso cortical sem evidência de condrogênese.

Wikesjo et al. (2004) fizeram uma revisão sobre observações feitas em seus principais estudos onde foram usadas rhBMP-2 para regeneração óssea. Os autores relataram sobre o potencial biológico, relevância clínica, perspectivas da aplicação de rhBMP-2 e osseointegração de implantes dentais em defeitos ósseos criados em cães. De acordo com os autores, seus trabalhos mostram que a rhBMP-2 tem um potencial substancial para aumento de rebordo alveolar e para osseointegração de implantes dentais de titânio.

Em 2004, Wikesjo et al. avaliaram o potencial de rhBMP-2/ACS de melhorar a regeneração óssea guiada usando uma membrana macro porosa (ePTFE) para manter o espaço. Defeitos ósseo bilaterais, peri-implantares e defeitos ósseos supra-alveolares foram criados em quatro cães. Dois implantes normais e um com superfície tratada - 10 mm de altura cada um - foram inseridos

parcialmente no osso do rebordo alveolar criando um defeito ósseo. A combinação de rhBMP-2/ACS (rhBMP-2 à 0,2mg/ml) ou buffer/ACS foram randomizadamente atribuídos nos quadrantes direito e esquerdo dos maxilares dos animais (Figura 9). No grupo teste, os implantes foram cobertos com rhBMP-2/ACS (0,2mg/ml) mais membrana de teflon macro porosa. No grupo controle, os implantes foram cobertos apenas com ACS mais membrana de teflon. Incisões gengivais foram feitas para cobrir toda a ferida. Os animais foram sacrificados 8 semanas após para avaliações histológicas e histométricas (Figura 10). Os resultados mostram que a formação óssea foi significativamente aumentada em defeitos que receberam rhBMP-2/ACS em comparação com o grupo controle. O contato implante-osso não obteve diferenças significativas nos implantes maquinados em relação aos implantes de superfície tratada. Os autores concluíram que rhBMP-2/ACS aumenta significativamente a regeneração óssea guiada em implantes maquinados ou de superfície tratada. A tecnologia de superfície do implante parece não ter influência na formação óssea.

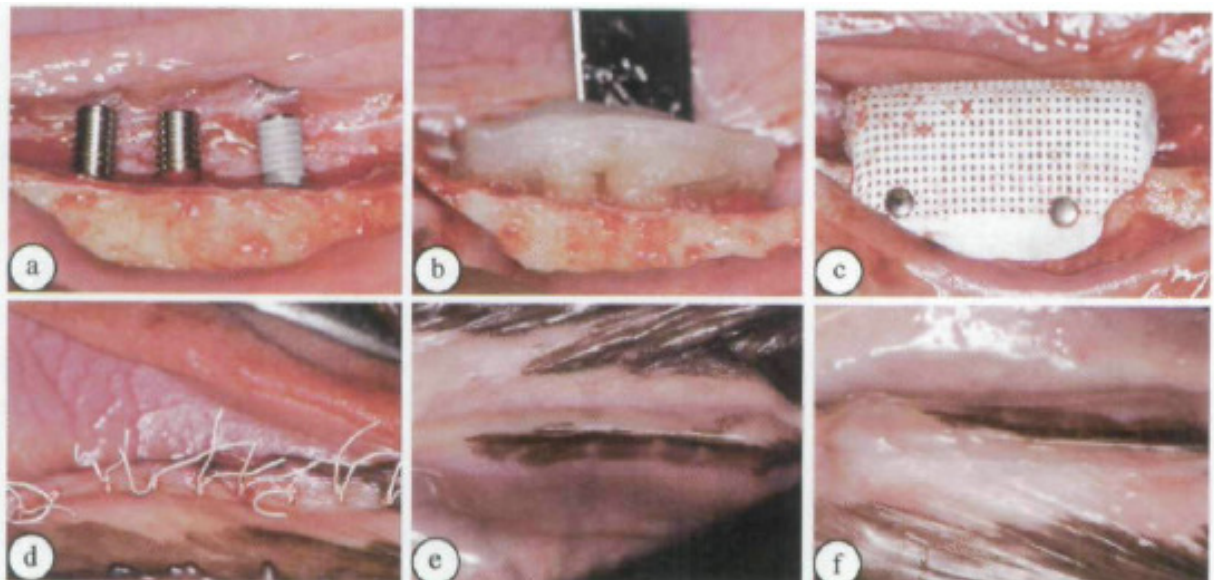


Figura 9 – (a) Defeito ósseo supra-alveolar criado e colocação dos implantes, dois maquinados e um de superfície tratada; (b) Colocação de rhBMP-2/ACS à 0,2 mg/ml; (c) Colocação de uma membrana macro porosa; (d) Fechamento da ferida; (e) Avaliação após 8 semanas; (f) Nos sítio que receberam somente a esponja de ACS, a extensão do alvéolo parecia um pouco menor que o grupo da rhBMP-2/C.

Fonte: CLINICAL PERIODONTOLOGY, 2004.

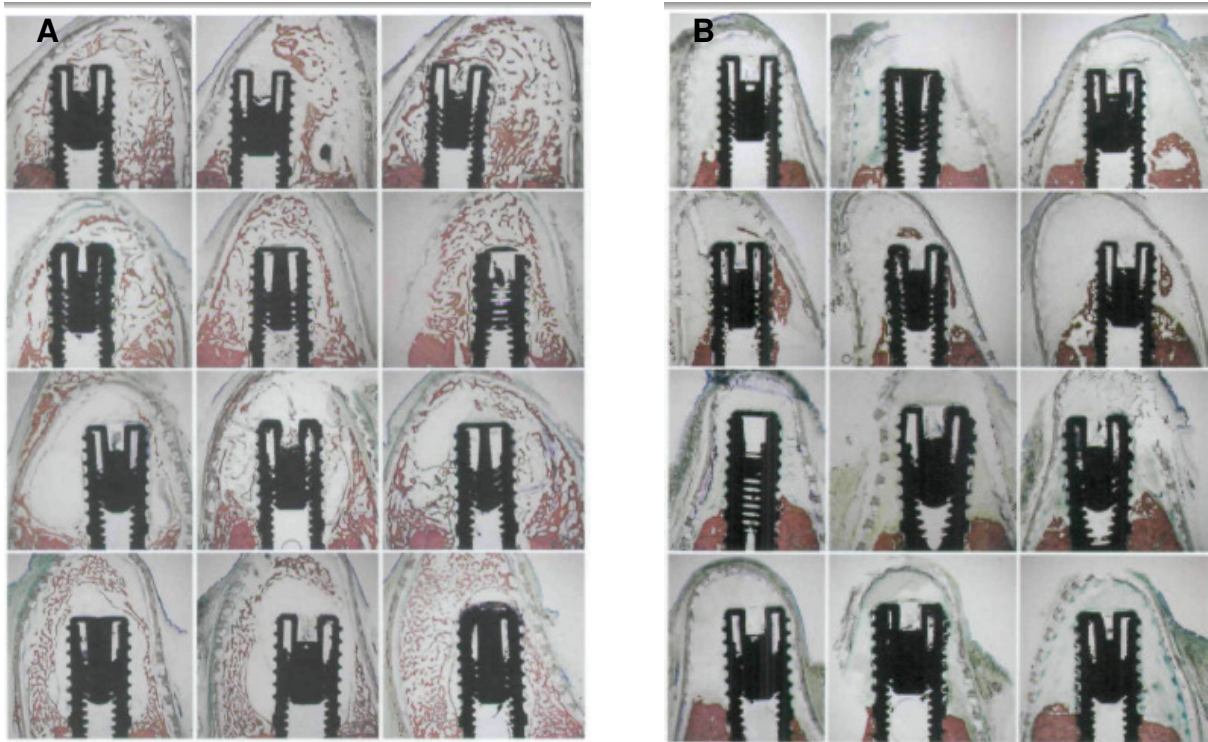


Figura 10 - Fotomicrografias. (A) Implantes que receberam a membrana de teflon com rhBMP-2/ACS. (B) Membrana de teflon com ACS. Fonte: CLIN. PERIODONTOL, 2004.

Os resultados mostraram que os defeitos que receberam a rhBMP-2 tiveram um significativo aumento vertical do rebordo alveolar ao longo dos implante expostos quando comparado ao grupo controle. Entretanto, a camada de osso formado se constituía de uma fina camada na superfície do implante.

Aparentemente a esponja de transporte da rhBMP-2 - a ACS - era inefetiva para previsivelmente produzir um espaço para a formação óssea adequada induzida pela rhBMP-2. De fato, o osso recém-formado exibiu osseointegração ao titânio do implante. Entretanto, o contato implante-osso, conforme esperado, foi mais baixo que em osso alveolar residente depois de um intervalo de cicatrização relativamente pequeno.

De acordo com esse trabalho, as rhBMP-2 induzem o osso fisiológico normal em defeitos clinicamente relevantes no esqueleto craniofacial. O osso recém-formado assume características do osso residente adjacente e permite a colocação, osseointegração/re-osseointegração e carga funcional nos implantes de titânio orais. Os estudos clínicos aperfeiçoam a dose, as tecnologias de transporte e as condições

para estimular o crescimento ósseo e irão trazer uma nova era para os implantes orais.

Sobre o uso de membranas associadas às rhBMP-2, Jovanovic et al. (2007) fizeram um estudo em cães para avaliar a formação óssea seguida da implantação de rhBMP-2 em ACS com ou sem o uso de membrana. Sete cães foram divididos nos seguintes grupos:

1. Grupo 1: rhBMP-2 +ACS;
2. Grupo 2: rhBMP-2 +ACS+membrana;
3. Grupo 3: somente membrana;
4. Grupo 4: sem membrana.

Os resultados obtidos foram:

- Edemas nos sítios que receberam rhBMP-2/ACS;
- Exposição da membrana no grupo da membrana apenas(Grupo3), ou no grupo de rhBMP-2/ACS+ membrana;
- Avaliações radiográficas mostram formação óssea nos grupos rhBMP-2/ACS, rhBMP-2/ACS + membrana, e grupo de membrana apenas (Figura 11);
- Os sítios que receberam rhBMP-2/ACS+ membrana apresentaram radioluscências tipo seroma;
- O grupo controle (sem membrana) apresentou preenchimento ósseo moderado.

Quanto ao preenchimento ósseo:

- Grupos de rhBMP-2/ACS e rhBMP-2/ACS mais membrana: 100%
- Membrana apenas: 92%
- Grupo controle (sem membrana): 60%

Quanto à densidade óssea:

- Média de 50% a 57% para os grupos rhBMP-2/ACS, membrana apenas e grupo sem membrana;
- Média de 34% no grupo de rhBMP-2/ACS mais membrana devido à presença de seroma.

Sendo assim, os autores concluíram que o uso de rhBMP-2/ACS apenas parece ser uma boa alternativa frente ao uso de membranas em reconstruções avançadas de defeitos em alvéolos. A combinação de rhBMP-2 com membrana parece ser de valor limitado devido ao potencial para falha na cicatrização ou presença de seromas.

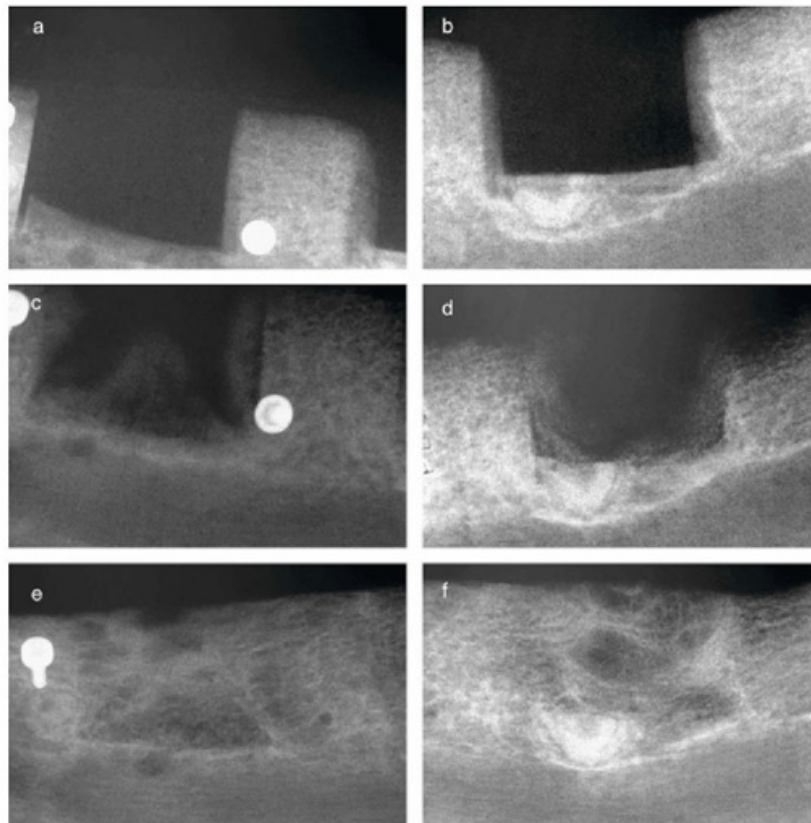


Figura 11 - (a) Imediatamente após a cirurgia; (c) grupo membrana apenas, 4 semanas após; (e) membrana apenas 12 semanas após; (b) rhBMP-2 /ACS pós-cirurgia; (d) rhBMP-2/ACS mais membrana 4 semanas pós-cirurgia; (f) rhBMP-2/ACS mais membrana 12 semanas pós-cirurgia. Nota-se a presença de seroma na figura f.

Fonte: CLINICAL ORAL IMPLANT RESEARCH, 2004

Yamashita et al. (2010) fizeram um estudo com o propósito de avaliar a nova formação óssea em aumento de rebordo alveolar em cães. Cinco animais foram selecionados para tratamento e divididos nos seguintes grupos:

- Grupo 1: Enxerto autógeno (Figura 12)

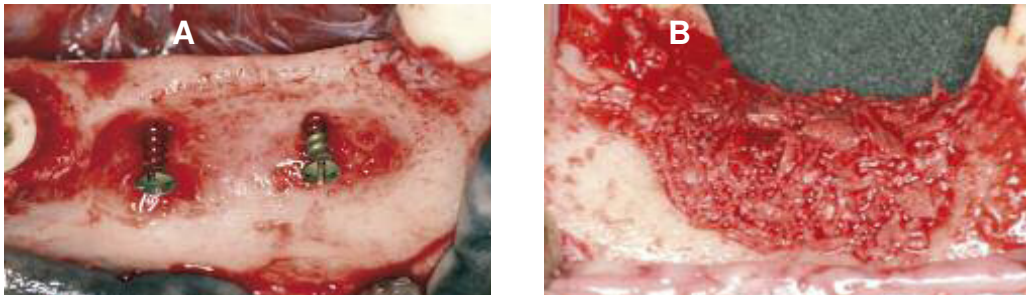


Figura 12 – (A) Fotografia clínica mostrando um defeito ósseo criado em região posterior de mandíbula. Em cada condição dois pinos foram inseridos para suportar o retalho sobre o enxerto; (B) Fragmentos de osso autógeno colocados sobre e ao redor dos pinos
Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- Grupo 2: rhBMP-2 incorporada à ACS (Figura 13)



Figura 13 – Defeito ósseo tratado com rhBMP-2/ACS
Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- Grupo 3: rhBMP-2/ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno (Figura 14)



Figura 14 - Defeito ósseo tratado com rhBMP-2/ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno
 Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- Grupo 4: ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno (Figura 15)



Figura 15 - Defeito ósseo tratado com ACS incorporada a uma matriz de cerâmica-colágeno
 Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

Todos os enxertos foram fixados com dois pinos para manutenção do espaço, que foram removidos dois meses após as enxertias, quando então foram colocados os implantes dentais. Os autores também avaliaram o osso ao redor destes implantes, assim como o contato implante-osso. Este trabalho foi realizado em defeitos padronizados criados em cães. Foram encontrados os seguintes resultados:

- Osso nativo denso foi encontrado nos grupos de enxertos autógenos e nos grupos tratados com rhBMP-2/ACS;
- Sítios tratados com matriz de colágeno-cerâmica com ou sem rhBMP-2/ACS apresentavam resíduos de cerâmica e áreas de largos poros;

- Foi encontrado osso em diferentes níveis ao longo dos implantes em todos os grupos.

De acordo com os resultados deste trabalho, os autores concluíram que:

- A regeneração óssea usando-se os diferentes tipos de enxertos (autógeno, rhBMP-2/ACS, rhBMP-2/ACS/matriz e ACS/matriz) resultaram em nova formação óssea;
- Usando-se os pinos para manutenção de espaço, uma adequada largura óssea foi conquistada nos quatro diferentes grupos;
- Os implantes obtiveram um alto índice de contato osso-implante, independentemente do tipo de enxerto que foi realizado (Figura 16);
- Não foram encontradas diferenças significativas quanto à osseointegração do implante nos diferentes tipos de enxertos realizados.

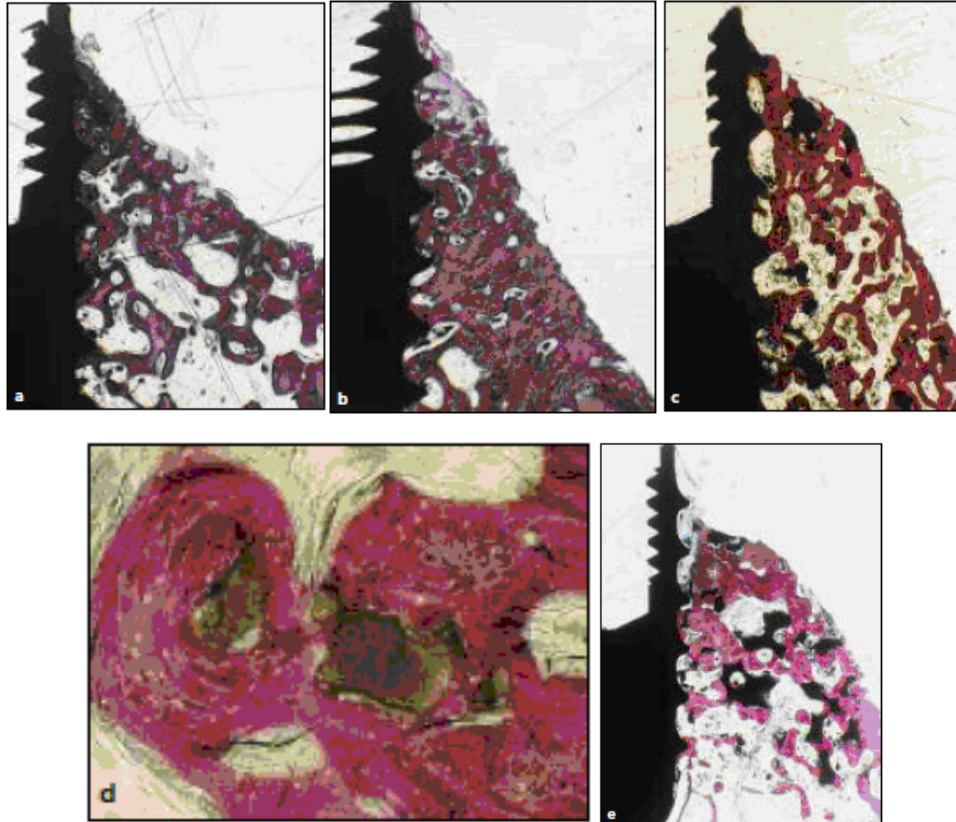


Figura 16 - Histologia mostrando o contato implante-osso. (a) Osso autógeno (10x); (b) rhBMP-2/ACS (10x); (c) rhBMP-2/ACS/matriz (10x); (d) Maior aumento (100x), mostrando partículas de colágeno-cerâmica incorporadas ao novo osso; (e) ACS/ matriz, mostrando perda óssea no topo do implante.

Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

Kim et al. (2010) realizaram um estudo que tinha como objetivo avaliar a efetividade do aumento vertical de rebordo em calvária de coelhos usando-se DBBB (osso bovino desproteínado somado a 10% de colágeno porcino) e CHBB (bloco de osso humano córtico-esponjoso/osso alógeno) com rhBMP-2 em comparação com uso associado de membrana ou de apenas membrana. Foram utilizados 15 coelhos divididos em 6 grupos:

1. Osso bovino apenas;
2. Osso bovino/rhBMP-2;
3. Osso bovino/membrana;
4. Osso alógeno apenas;
5. Osso alógeno/rhBMP-2;
6. Osso alógeno/membrana.

Os resultados demonstraram que:

- Todos os grupos mostraram padrões normais de cicatrização sem lesões específicas;
- Nova formação óssea da calvária dos coelhos foi ocupada por um novo osso bem medular;
- Os grupos enxertados com osso alógeno mostraram maiores valores que os grupos do osso bovino em relação à altura vertical do rebordo, à área de novo preenchimento ósseo e à manutenção da área enxertada;
- No grupo do osso alógeno, a combinação osso alógeno/rhBMP-2 demonstraram resultados similares ao grupo tratado com membrana.

Este estudo animal verifica que a combinação osso alógeno com rhBMP-2 pode ser uma alternativa de tratamento para aumento vertical de rebordo. Concluindo, os grupos osso bovino/rhBMP-2 e osso bovino/membrana mostraram resultados similares quanto à formação de novo osso, mas este último mostrou melhores resultados na manutenção da área enxertada. O aumento vertical ósseo

não foi reforçado pela aplicação de rhBMP-2. Nos grupos de osso alógeno, a altura vertical do material de enxerto residual, a porcentagem da área do novo preenchimento ósseo e a porcentagem da área enxertada mantida era relativamente alta, mas não havia diferenças significativas entre os grupos experimentais individuais. Isto sugere que o osso alógeno não parece manter e liberar rhBMP-2 efetivamente.

Em 2010, Gutwald et al. publicaram um trabalho no qual se comparou o aumento de seio maxilar utilizando-se rhBMP-2 associada a uma esponja de poly-D, L-lactic-co-glycolic acid gelatine (PLPG) e aumento de assoalho de seio maxilar com osso autógeno esponjoso pélvico concomitantemente com a colocação de implantes dentais osseointegráveis em 9 ovelhas que foram divididas em 3 grupos (Tabela 1). Foram investigados os efeitos da rhBMP-2 tanto na osseointegração dos implantes dentais como na formação óssea e comparadas ao enxerto com osso esponjoso autógeno pélvico como material de preenchimento. Adicionalmente, o impacto da colocação imediata *versus* mediata dos implantes, a sua posição, os tipos de implante, assim como a densidade óssea (BD/bone density) foram avaliadas. Segundo os autores, este foi o primeiro estudo em que se observaram e avaliaram a colocação de implantes durante o procedimento de enxertia do seio maxilar quando usada a rhBMP-2/PLPG. Adicionalmente, os autores lembram que nenhuma literatura, até então, pôde ser encontrada que relatasse o impacto de diferentes sistemas de implantes (Branemark, ITI e 3i), assim como a posição destes implantes na formação óssea se a rhBMP-2 fosse utilizada em procedimentos de aumento de assoalho de seio maxilar. Os resultados mostraram que:

- Os implantes colocados no grupo de rhBMP-2 tiveram um aumento significativo de contato implante-osso em relação ao enxerto com osso autógeno;
- A densidade óssea e contato implante-osso era significativamente maior na décima segunda semana no grupo teste (rhBMP-2/PLPG) se os implantes fossem colocados concomitantemente com o levantamento de seio (Figura 17)
- Nenhuma diferença foi observada entre diferentes sistemas de implantes ou posição dos mesmos (Tabela 2).

Concluiu-se que o uso de rhBMP-2 associado a uma esponja de PLPG aumentou o contato osso-implante, assim como a densidade óssea nos seios enxertados em comparação com o osso autógeno indiferentemente do tipo de sistema de implante utilizado.

Tabela 1 – Distribuição dos animais

Distribuição dos grupos de ovelhas	
Implantação simultânea	Implantação secundária após 6 semanas
6 semanas (tempo de sobrevivência)*: 3 ovelhas : Grupo A1	-----
12 semanas (tempo de sobrevivência): 3 ovelhas : Grupo A2	3 ovelhas: Grupo B

*tempo de vida antes da eutanásia do animal para início das análises.

Fonte: JOURNAL OF CRANIO-MAXILLO-FACIAL SURGERY, 2010

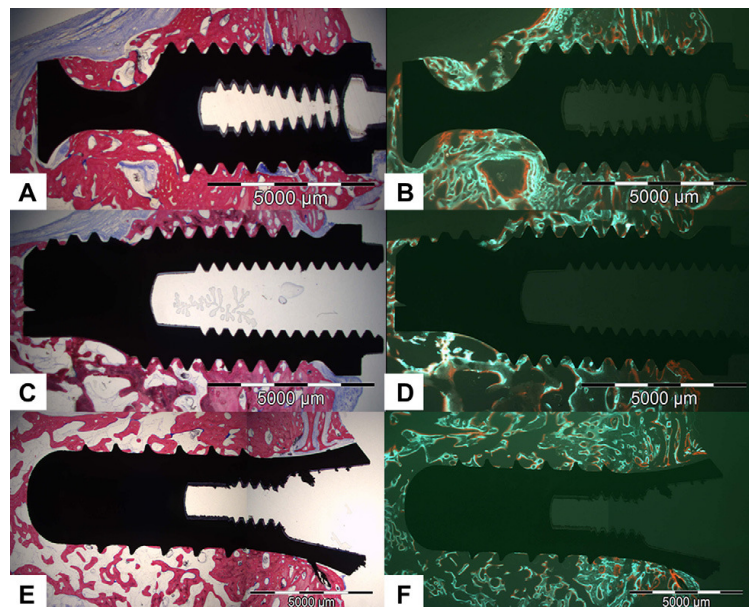


Figura 17 – Resumo de coloração histológica (A,C,E) e fluorescência (B,D,F) do grupo de semanas com colocação simultânea dos implantes. (A,B) Branemark®; (C D) 3i®; (E F) Straumann®
Fonte: JOURNAL OF CRANIO-MAXILLO-FACIAL SURGERY, 2010

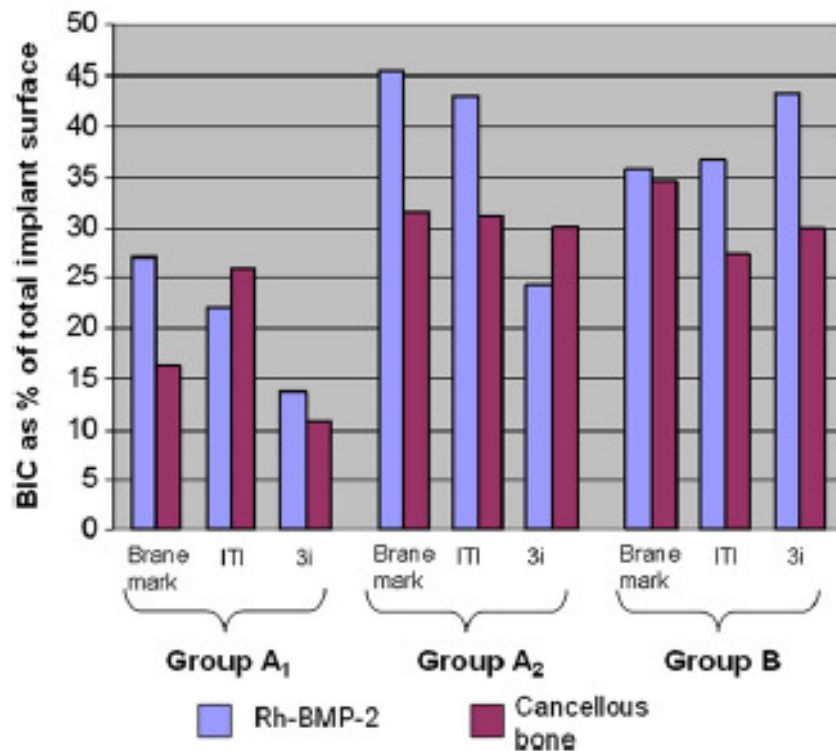


Gráfico 1 – Contato implante-osso (A1, A2 e B) com diferentes sistemas de implantes. Diferença estatística encontrada apenas entre rhBMP-2 e grupo controle, após 12 semanas e implantação simultânea

Fonte: JOURNAL OF CRANIO-MAXILLO-FACIAL SURGERY, 2010

4.5 Estudos em humanos

Shimono et al. (2010) publicaram uma revisão sistemática que avaliou os benefícios potenciais dos fatores de crescimento no aumento ósseo antes da colocação de implantes dentários em humanos. Os autores revisaram publicações de 1966 à novembro de 2008. Esta revisão resultou em sete papéis elegíveis que informaram sobre o aumento de osso utilizando-se rhBMP-2, plaquetas derivadas de fatores de crescimento (rhPDGF) e plasma rico em fator de crescimento (PRGF). Os autores concluíram que em diferentes níveis e quantidades de evidências revela-se que a rhBMP-2 pode estimular aumento ósseo local em várias condições. Adicionalmente, o potencial da rhBMP-2, é bem suportado pela literatura, entretanto, o limitado número de pesquisadores usando essas técnicas e o baixo

número de tratamentos em pacientes relatados na literatura fazem com que a generalização desta abordagem seja ainda limitada neste momento.

Seguem abaixo os principais estudos em humanos à respeito do uso da rhBMP-2 na Implodontia.

A) Em aumento de rebordo alveolar e em alvéolos de extração

Em 1997, Howell et al. realizaram um estudo clínico com o objetivo de analisar a rhBMP-2 em uma ACS para utilização em preservação de rebordo após extração dentária ou aumento lateral de rebordo de defeitos ósseos localizados. Este estudo de 24 meses foi composto de duas partes:

- Parte1: Avaliação após 4 meses da segurança e período de indução óssea;
- Parte 2: Avaliação da osseointegração, restauração funcional e avaliação da segurança em longo tempo.

O objetivo principal da Parte 1 era avaliar a segurança em curto prazo e a viabilidade técnica da implantação do dispositivo de rhBMP-2/ACS. Doze pacientes foram avaliados (seis com preservação de alvéolos de extração e seis com aumento de rebordo lateral). A segurança dos pacientes foi monitorada através de exames clínicos orais, radiografias, coleta de amostras sanguíneas para medir a formação de anticorpos. A viabilidade técnica foi avaliada pela coleta de informações relacionadas às propriedades de rhBMP-2/ACS. Os resultados clínicos demonstraram que rhBMP-2/ACS foi bem tolerada localmente e sistemicamente com nenhum evento adverso. O dispositivo foi facilmente manuseado e adaptado ao rebordo e alvéolos de extração. Medidas diretas demonstraram que todos os sítios apresentaram dureza e preenchimento à palpação nas primeiras quatro semanas, entretanto, uma perda de volume foi notada em algumas áreas entre a quarta e oitava semanas. Um preenchimento ósseo em todos os alvéolos de extração preenchidos com rhBMP-2/ACS foi notado. Este trabalho indica que o uso de rhBMP-2/ACS para preservar os alvéolos de extração e para aumento lateral de rebordo em defeitos localizados é seguro e viável.

Em 2000, Cochram et al. realizaram um estudo piloto em 12 pacientes com acompanhamento de 3 anos objetivando primariamente monitorar a segurança a longo prazo destes pacientes tratados com rhBMP-2 associada à ACS, utilizadas em alvéolos de extração ou em aumento lateral de rebordo e, secundariamente, avaliar os implantes dentais colocados nestes sítios enxertados. Em um primeira observação 4 meses após a colocação das esponjas, a implantação de rhBMP-2/ACS (0,43 mg/ml) foi determinada como segura, de acordo com análises clínicas, radiográficas, sistêmicas e imunológicas. Neste longo período de acompanhamento, pacientes foram tratados com implantes dentais osseointegráveis nas áreas tratadas com rhBMP-2/ACS e amostras de biópsias ósseas foram retiradas para análises histológicas do tecido ósseo destes pacientes (Figura 18).

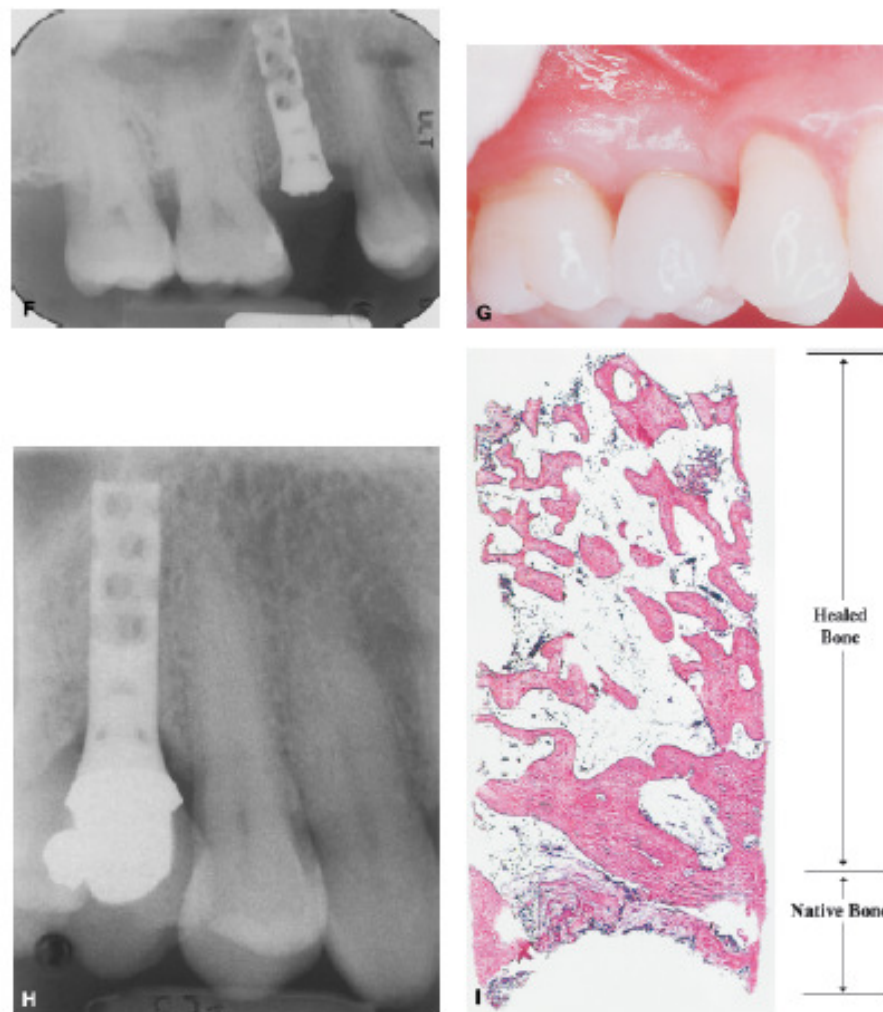


Figura 18 – (F) Radiografia após colocação do implante; (G) Restauração final, visita de 3 anos; (H) Radiografia do elemento após 3 anos; (I) Biópsia após 30 semanas da colocação de rhBMP-2/ACS (aumento de 2x).

Fonte: J PERIODONTOL, 2000

Os autores relatam que dois anos após a implantação de rhBMP-2/ACS, nenhuma ocorrência séria ou experiência adversa foi observada. Nos dez pacientes, (6 em alvéolos de extração e 4 em aumento de rebordo lateral) que receberam implantes, todos apresentaram implantes clinicamente estáveis em todas as avaliações e todos os 10 pacientes foram funcionalmente restaurados. Segundo as avaliações histológicas das amostras de osso coletadas, notou-se formação de tecido ósseo normal idêntico ao tecido ósseo nativo ao redor do enxerto (Figura 19).

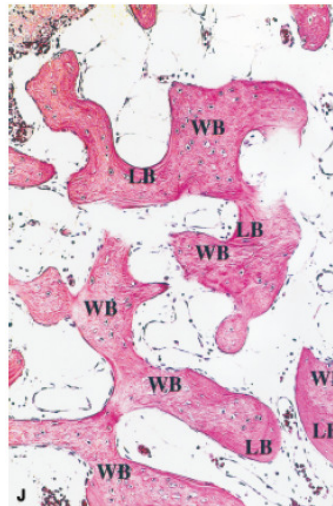


Figura 19 - Biópsia após 30 semanas da colocação de rhBMP-2/ACS - Aumento de 10x. (WB) Tecido ósseo; (LB) Osso lamelar.
Fonte: J PERIODONTOL, 2000

Após três anos de acompanhamento de exames clínicos, foram observados que todos os implantes tinham níveis ósseos marginais normais e tecidos peri-implantares saudáveis. Os resultados deste trabalho sugerem que rhBMP-2/ACS à 0,43 mg/mL pode ser usada com segurança em alvéolos de extração e aumento de rebordo lateral local e que os implantes podem ser colocados posteriormente nestas áreas e carregados funcionalmente sem complicações.

Jung et al. (2003) fizeram um trabalho clínico que tinha como objetivo testar se a adição de rhBMP-2 à um substituto ósseo mineral (Bio-Oss®) iria melhorar a terapia de regeneração óssea em relação ao volume, densidade e maturação. Foram selecionados e tratados onze pacientes parcialmente edêntulos, submetidos a 34 implantes Branemark, colocados em dois locais diferentes no

mesmo maxilar (5 maxilas e 6 mandíbulas) que necessitavam de aumento lateral de rebordo. Os defeitos ósseos foram aleatoriamente designados para os grupos de teste e para o grupo controle. Tanto os defeitos do grupos teste quanto os do grupo controle foram enxertados com substitutos ósseo xenógenos e membrana de colágeno reabsorvível (Bio guide®). No grupo teste, os enxertos xenógenos foram adicionados de rhBMP-2 (Figura 20).



Figura 20 – (a) Defeito ósseo enxertado com osso xenógeno coberto por rhBMP-2; (b) Membrana de colágeno Bioreabsorvível cobrindo a área do enxerto.
Fonte: J CLIN PERIODONTOL, 2008

Colocados os implantes, os defeitos ósseos peri-implantares foram medidos à partir do ombro do implante ao primeiro contato de osso-implante. Após um período de cicatrização médio de seis meses, os defeitos residuais foram novamente medidos e brocas trefina foram utilizadas para retirar 22 biópsias ósseas das áreas enxertadas. Após a nova avaliação, todos os implantes apresentaram-se estáveis. Na primeira avaliação, a altura do defeito ósseo era de 7 mm no grupo teste e de 5,8 no grupo controle. Em uma segunda avaliação, o defeito diminuiu para 0,2 mm no grupo teste e para 0,4 mm no grupo controle, mostrando um resultado estatisticamente significativo. Análises histométricas mostraram uma densidade média de 37% de novo osso formado no grupo teste e de 30% no grupo controle. A fração de osso mineralizado identificado como osso lamelar maduro foi de 76% no grupo teste e de 56% no grupo controle. Nos sítios tratados com rhBMP-2, 57% da superfície das partículas de substituto ósseo estavam em contato direto com o novo osso formado (Figura 21), enquanto apenas 30% do grupo controle apresentava este contato. Os autores concluíram então que a combinação de osso xenógeno mineral (neste caso o Bio-Oss®) com rhBMP-2 pode aumentar o processo de maturação da regeneração óssea e pode aumentar o contato ósseo do enxerto ao osso nativo em humanos. A rhBMP-2 tem o potencial de melhorar previsivelmente e acelerar a terapia de regeneração óssea guiada.

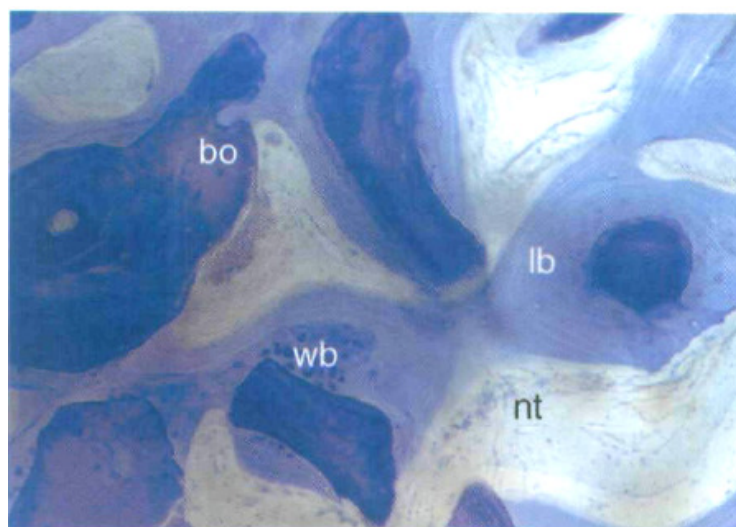


Figura 21 - Secção histológica de um sítio tratado com rhBMP-2 mostrando uma **alta** fração de superfície de partículas ósseas substitutivas (bo), em contato direto com o novo osso formado. Osso lamelar (lb), tecido ósseo (wb), tecido não mineralizado (nt), (aumento de 100x com mancha azul de toluidina).

Fonte: J CLIN PERIODONTOL, 2008

Um grande estudo clínico foi realizado por Fiorellini et al. em 2005, onde examinou-se a eficácia de duas doses de rhBMP-2/ACS em 80 pacientes que necessitavam de preenchimento do alvéolo após extração dentária. Um grupo controle no qual não foi realizado algum tipo de enxerto, outro com a inserção de um placebo (apenas a esponja ACS) e outro com colocação de duas concentrações de rhBMP-2/ACS (0,75 mg/cc ou 1,5 mg/cc) foram examinados. Os resultados demonstraram que os sítios tratados com 1,5 mg/cc de rhBMP-2/ACS tiveram cerca de duas vezes a quantidade de osso em relação aos grupos controle preservando a altura da crista e aumentando significativamente a largura e comprimento do alvéolo da extração(Figura 23). A maturação do osso para colocação de implante dental era aproximadamente duas vezes melhor no grupo tratado com rhBMP-2/ACS do que nos grupos controle. Além disso, a histologia em biópsias ósseas não mostrou diferença entre o osso induzido por rhBMP-2 e o osso nativo (Figura 22).

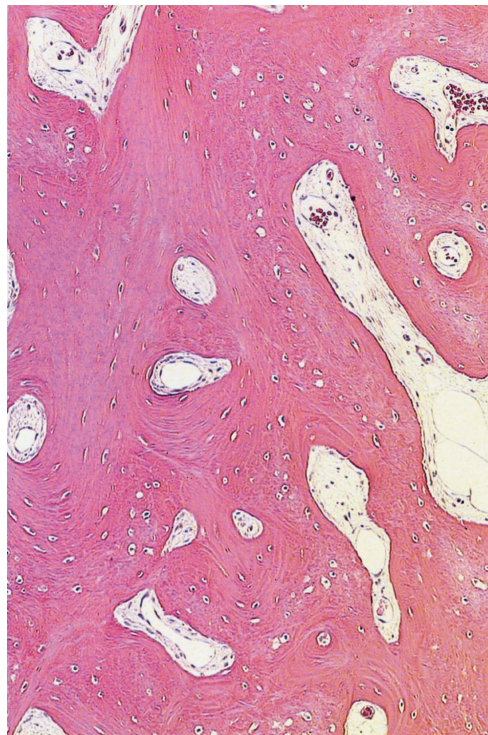


Figura 22 - Corte histológico após 32 semanas de colocação de rhBMP-2 à 0,75 mg/ml mostra similaridade com corte histológico de osso normal.
Fonte: J PERIODONTO, 2005

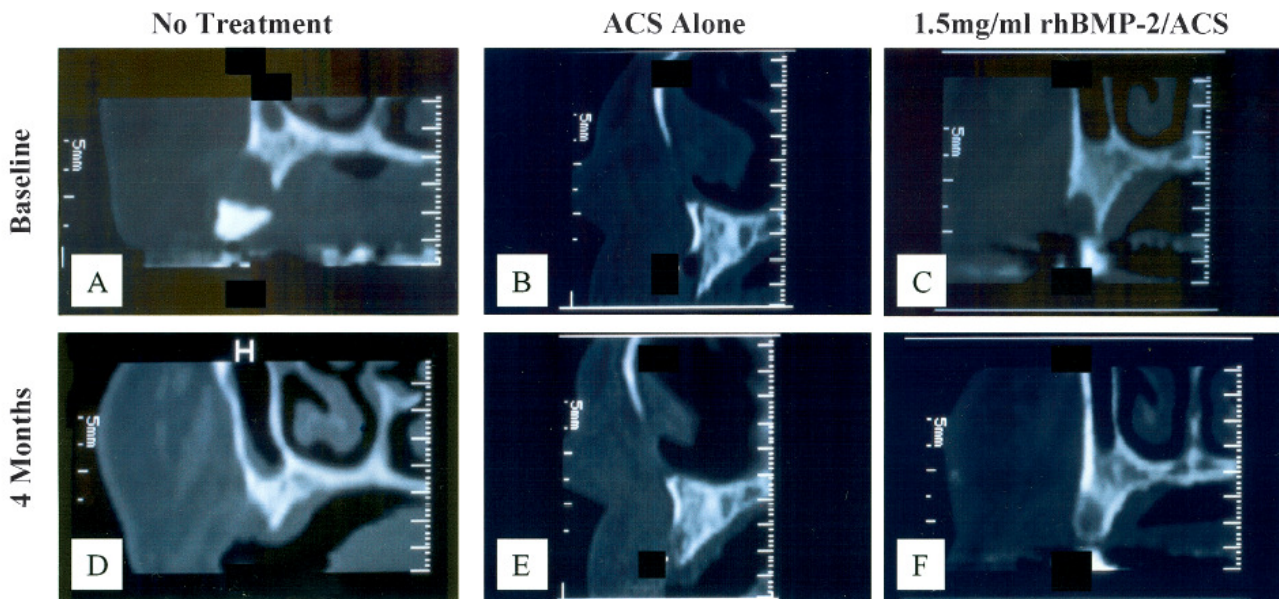


Figura 23 - Após cirurgia (A, B e C) e 4 meses pós-tratamento (D, E e F).
 Fonte: J PERIODONTOL, 2005

Jung et al. (2008) publicaram um trabalho com o objetivo de avaliar sistematicamente a literatura a respeito dos resultados clínicos, histológicos e radiográficos das proteínas rhBMP-2, BMP-7, fatores de crescimento do tipo 5 (GDF-5), fatores de crescimento derivados de plaqueta (PDGF), hormônio paratireóide (PTH) para aumento localizado do rebordo alveolar. Foram realizadas 5 pesquisas separadas no Medline para estudos em humanos e em animais. Os resultados mostraram que em 5 estudos humanos, as rhBMPs-2 influenciaram no aumento ósseo em volume em altas doses. A maioria dos estudos em animais (43 de 45) usando rhBMP-2 mostrou efeito positivo a favor desta proteína. As conclusões do trabalho mostraram que diferentes níveis e quantidades de evidência revelaram que as rhBMP-2 podem estimular aumento ósseo local em vários graus. Em relação à rhBMP-2 foi mostrado que seu potencial é alto (com doses elevadas), na reparação do alvéolo de extração, no aumento de seio maxilar e no aumento lateral de rebordo alveolar. Além disso, mais pesquisas são necessárias para avaliar a potencial dessas proteínas em caráter clínico e pré-clínico.

Shimono et al. (2010) publicaram uma revisão sistemática sobre os fatores de crescimento no aumento ósseo em rebordo alveolar e alvéolos de extração para uma futura colocação de implantes dentários osseointegráveis, concluindo que, em relação ao uso de rhBMP-2 no aumento de altura óssea e à

diminuição do tamanho de defeitos ósseos, os autores relatam que o efeito da rhBMP-2 mostrou variabilidade substancial em comparação com grupos controle em diversos trabalhos. Entretanto, a generalização do uso da rhBMP-2 ainda é limitada devido ao pequeno número de investigadores que usam esta técnica e ao baixo de número de pacientes submetidos a este tipo de tratamento ainda descrito na literatura.

Esses estudos recentes da literatura sugerem bom potencial para aplicações de rhBMP-2 em relação à regeneração e diminuição da morbidade (quando comparados com enxertos autógenos). Entretanto, os autores, também concluíram que é necessário um refinamento em estudos animais, que devem se preocupar com questões relacionadas às doses requeridas efetivas, a maneira adequada de se usar esses materiais e a cinética de liberação ótima desta proteína. Adicionalmente, o grupo afirma que este campo ainda está em um estágio inicial de desenvolvimento quando comparados com outros tipos de tecnologias usadas para enxertos ósseos já usados clinicamente (GBR, enxertos autógenos, biomateriais, etc). Estudos futuros precisam identificar toda a gama de condições clínicas que possam beneficiar mais um procedimento de regeneração óssea em comparação às técnicas já utilizadas.

B) Em enxerto de seio maxilar

Em 1997, Boyne et al. realizaram um trabalho que tinha como objetivo avaliar a segurança e a viabilidade técnica do uso de rhBMP-2 associada a uma esponja de colágeno em levantamento de seio maxilar. Este estudo foi o primeiro trabalho onde se usou essa combinação em humanos. Foram selecionados 12 pacientes com altura óssea posterior de maxila inadequadas para colocação de implantes. A dose média utilizada nos pacientes foi de 2,89 mg de rhBMP-2 à uma concentração de 0,43 mg/mL em uma via de administração ACS. Durante as 16 semanas de avaliação, os principais achados e resultados foram:

- Não houve mudanças clínicas significativas nos sinais vitais de nenhum paciente indicando segurança de técnica;

- Foi comprovado que a combinação de rhBMP-2/ACS é de fácil uso, portanto apresenta viabilidade técnica;
- TCs indicaram crescimento de novo osso em cada paciente escolhido aleatoriamente (Figura 24);
- 45% dos pacientes apresentaram uma altura óssea ótima para colocação de implantes dentais, 27% apresentaram altura mínima necessária e 73% dos pacientes tratados com rhBMP-2/ACS tinham osso adequado para colocação de implantes dentais.

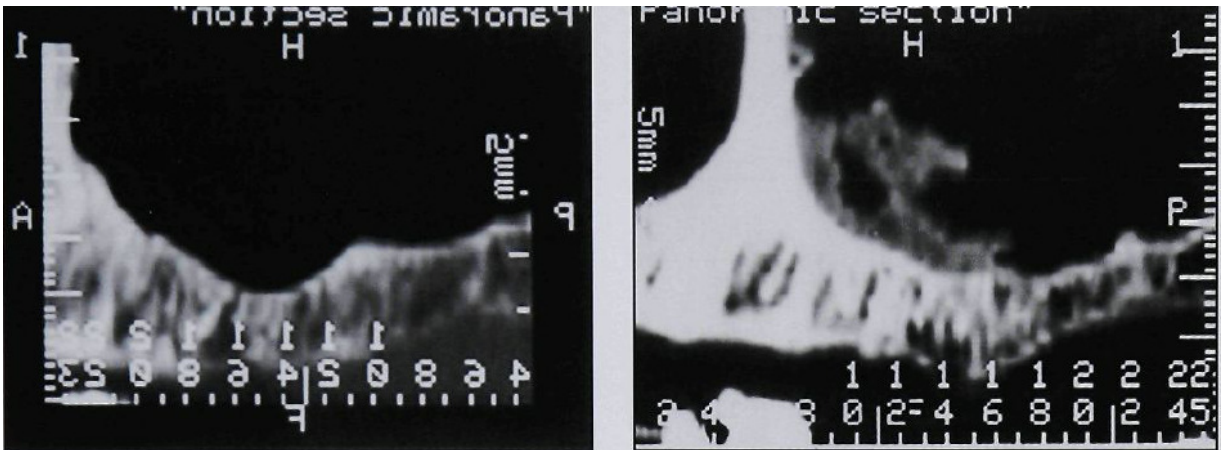
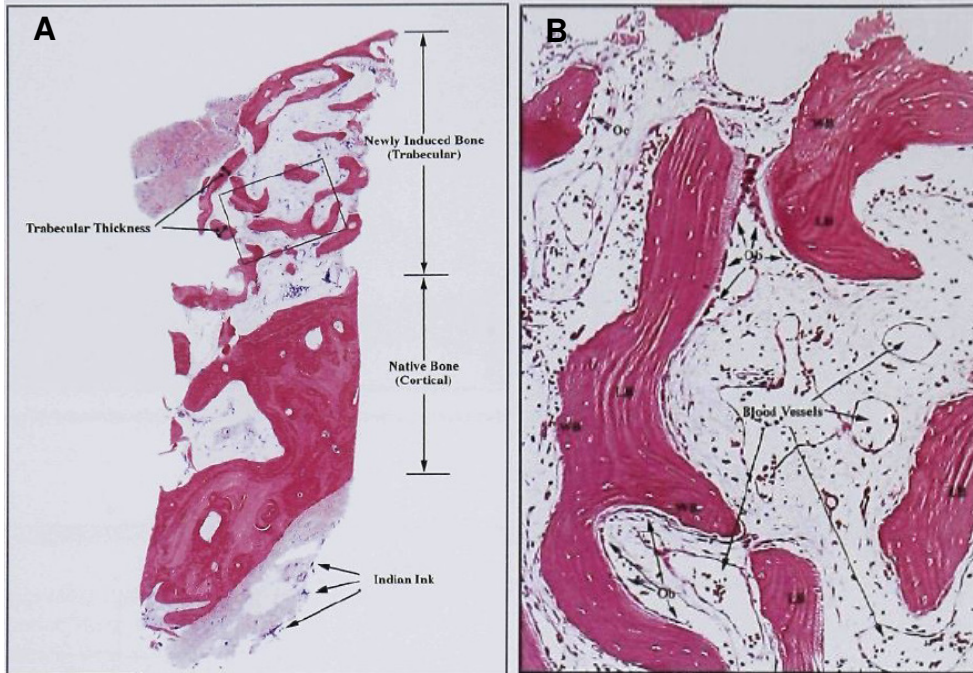


Figura 24 - Tomografia computadorizada antes da cirurgia (esquerda) e 16 semanas após a cirurgia (direita).

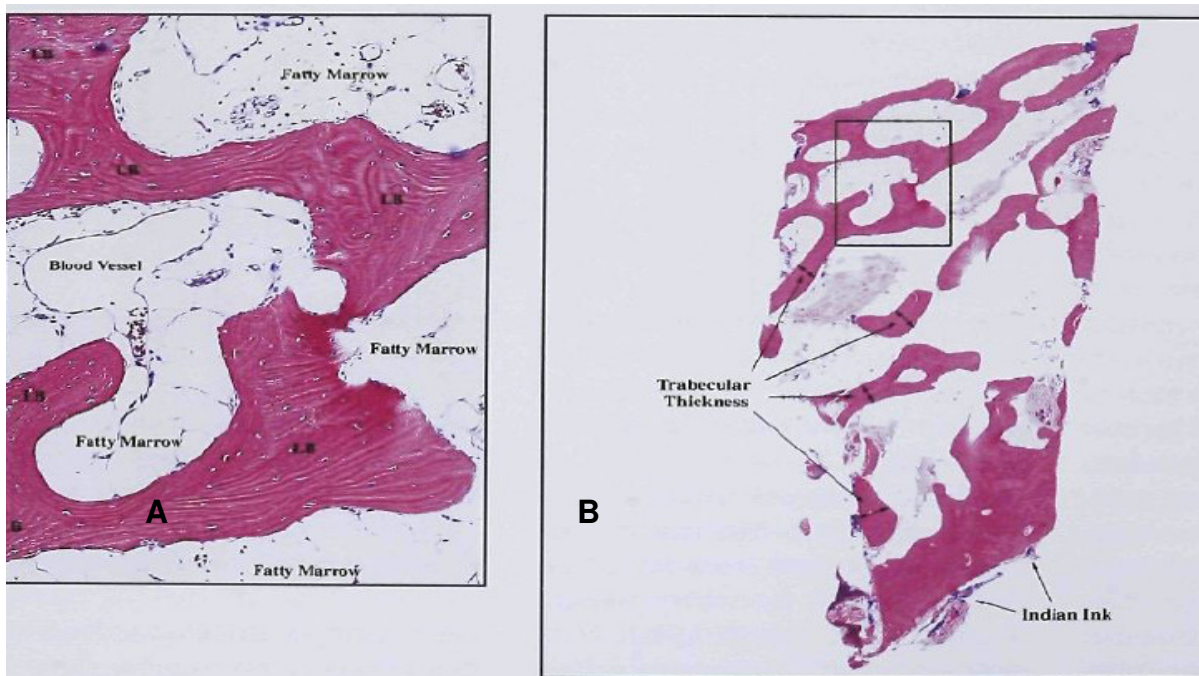
Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 1997

Cortes histológicos foram feitos destes pacientes que tinham osso adequado para colocação de implantes dentais. Após 19 semanas de tratamento com rhBMP-2/ACS, a quantidade e dureza das trabéculas ósseas foram consideradas moderadas. A quantidade de tecido ósseo foi considerada de moderada à larga, conforme figuras 24 e 25. De 24 a 27 semanas após o tratamento a quantidade e dureza das trabéculas ósseas foram consideradas de moderada a larga (Figura 27).



LB: osso lamelar; WB: novo osso; Ob: Osteoblasto; OC: osteoclasto

Figura 25 – Fotomicrografia com evidências de indução de novo osso após 19 semanas com utilização de rhBMP-2/ACS. (A) Imagem aumentada em 1x; (B) Imagem aumentada em 10x.
Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 1997



LB: osso lamelar

Figura 26 – Fotomicrografia com evidências de indução de novo osso em uma amostra coletada após 19 semanas com utilização de rhBMP-2/ACS. (A) Imagem aumentada em 10x; (B) Imagem aumentada em 1x.
Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 1997

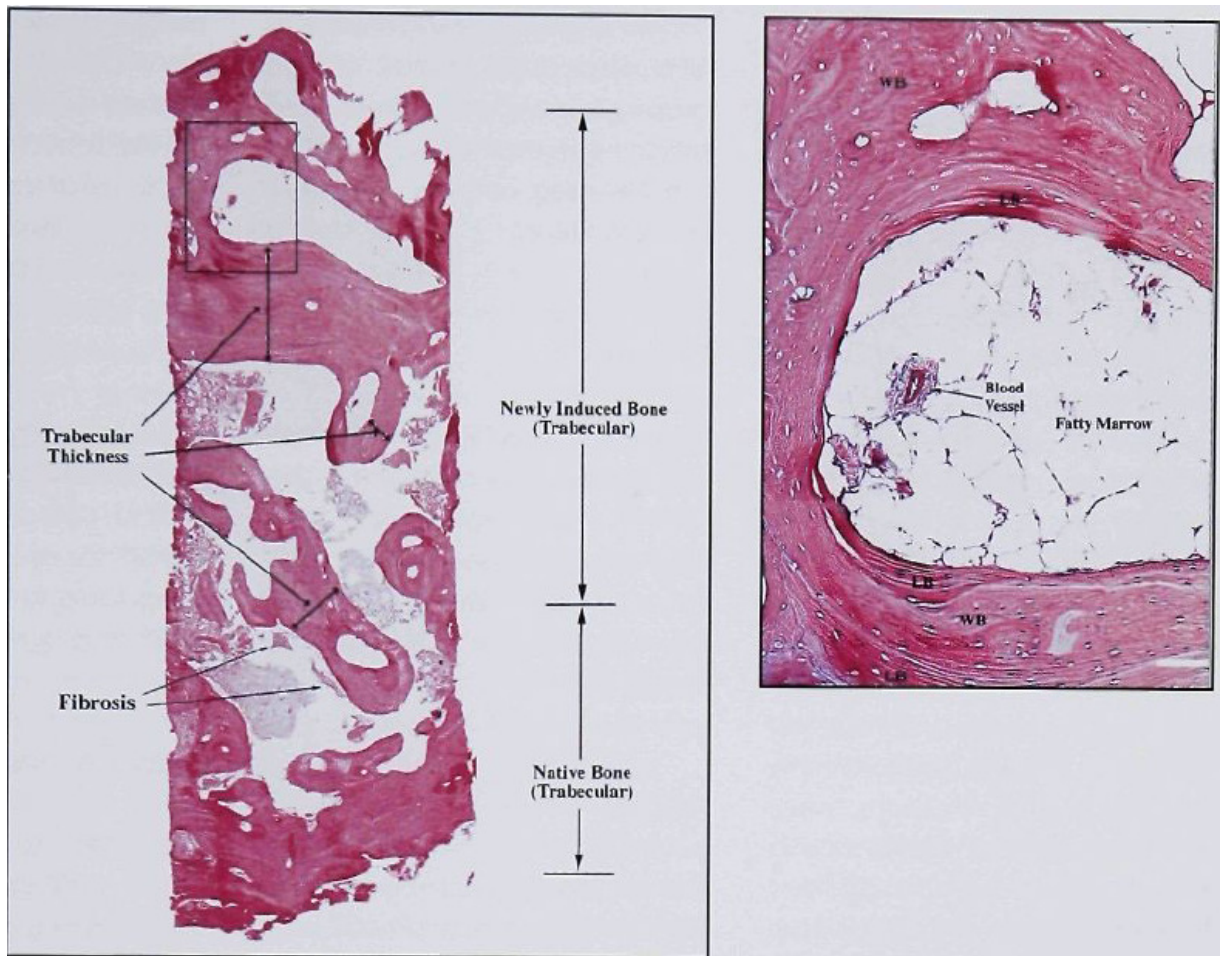


Figura 27 - Osso induzido 27 semanas após o tratamento com rhBMP-2/ACS.
 Fonte: INT J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 1997

Os mesmos autores citados acima (BOYNE et al., 2005) publicaram uma segunda fase deste trabalho que consistia de um primeiro estudo randomizado controlado em humanos onde se avaliaram duas diferentes concentrações da proteína rhBMP-2 (0,75 mg/mL e 1,5 mg/mL) comparadas com o enxerto ósseo autógeno em relação à segurança e eficácia em induzir uma adequada formação óssea para colocação de implantes endósseos em pacientes que necessitam de aumento de assoalho de seio maxilar. Adicionalmente, este estudo também avaliou as taxas de sucesso dos implantes colocados sobre estes enxertos 36 meses após colocação de carga funcional. Foram submetidos à enxertos ósseos de levantamento de seio maxilar 48 pacientes, onde 13 foram tratados somente com enxerto ósseo autógeno, 18 com rhBMP-2/ACS à 0,75 mg/mL e 17 com

rhBMP-2/ACS à 1,50 mg/mL (Figura 28). Todos os pacientes apresentavam uma altura óssea residual de 5 a 6,2 mm de altura no máximo na região do seio maxilar.



Figura 28 - Ilustração esquemática do procedimento de colocação de rhBMP-2/ACS no seio maxilar.
Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2005

Após quatro meses da intervenção, os pacientes foram analisados apresentando os seguintes resultados:

- Em relação à indução óssea, após quatro meses da intervenção, as mudanças na altura óssea foram de 11,3 mm, 9,5 mm e 10,2 mm nos grupos de osso autógeno, 0,75 mg/mL de rhBMP-2/ACS, 1,50 mg/mL de rhBMP-2 /ACS, respectivamente, mostrando que os pacientes tratados com enxertos autógenos mostraram um ganho ligeiramente maior que os grupos tratados com rhBMP-2, entretanto essas diferenças não são significativas (Figuras 29 e 30);
- A largura óssea na crista do rebordo aumentou significativamente no grupo do osso autógeno, comparados com os grupos tratados com rhBMP-2;
- A largura óssea no ponto médio dos seios tratados também aumentaram mais notavelmente no grupo do enxerto ósseo autógeno comparados com os grupos tratados com rhBMP-2. Entretanto, as diferenças entre eles não foram significativas;
- A largura óssea na região mais apical dos seios aumentou similarmente em todos os grupos;

- Uma diferença significativa na densidade deste novo osso foi observada a favor do grupo do enxerto autógeno;
- O grupo tratado com 1,50 mg/mL de rhBMP-2/ACS mostrou uma densidade óssea significativamente maior que o grupo tratado com 0,75 mg/mL. A hipótese para este achado, segundo os autores, é que maiores concentração de rhBMP-2 resultam em uma formação óssea mais rápida. Entretanto, nos próximos 6 meses de carga funcional a densidade do novo osso aumentou significativamente para os grupos tratados com 0,75 e 1,50 mg/ml, tornando-se comparáveis ao enxertos autógenos (Figura 31).

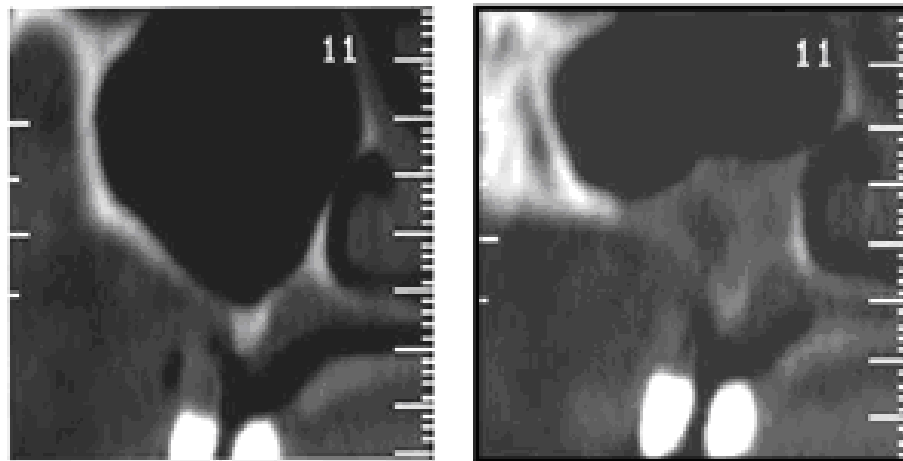


Figura 29 - Corte tomográfico de um paciente tratado com 0,75 mg/mL de rhBMP-2 no dia da cirurgia e 4 meses após.

Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2005

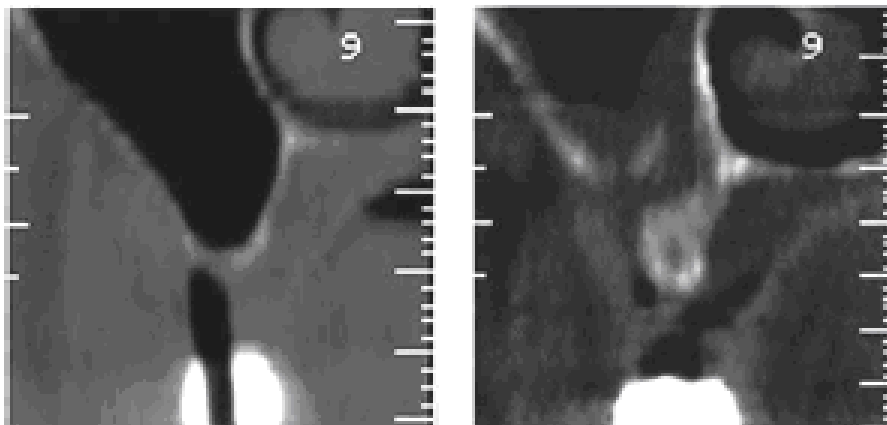


Figura 30 - Corte tomográfico de um paciente tratado com enxerto autógeno, no dia da cirurgia e 4 meses após.

Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2005

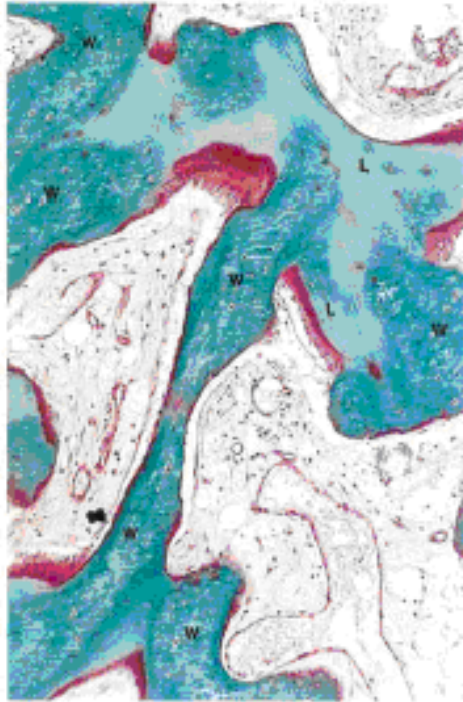


Figura 31 - Histologia de paciente tratado com 0,75 mg/mL de rhBMP-2 após 28 semanas do procedimento cirúrgico (aumento de 10x).
Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2005

Quanto ao sucesso dos implantes colocados sobre estes enxertos após a colocação também da carga funcional:

- *Grupo de enxerto ósseo*: Todos os pacientes puderam receber implantes. Destes pacientes, 84% receberam carga funcional sobre estes implantes em diferentes períodos. Após 36 meses, a taxa de sucesso destes implantes foi de 81%.
- *Grupo de 0,75 mg/mL de rhBMP-2*: Destes pacientes, 83% receberam implantes, 78% receberam carga funcional sobre estes implantes em diferentes períodos. Após 36 meses, a taxa de sucesso destes implantes foi de 88%.
- *Grupo de 1,50 mg/mL de rhBMP-2*: 88% destes pacientes receberam implantes, 82% destes pacientes receberam carga funcional sobre estes implantes em diferentes períodos. Após 36 meses, a taxa de sucesso destes implantes foi de 79%.

Um estudo pivotal randomizado foi realizado pela empresa Medtronic, em 2007 para examinar a segurança e eficácia do INFUSE® Bone Graft em enxertos de levantamento de assoalho de seio maxilar. Em um total de 160 pacientes, 82 foram tratados com rhBMP-2/ACS a 1,5 mg/cc e 78 pacientes com enxertos ósseos apenas, ou com alguma combinação associada ao osso alógeno. O curso do tratamento consistia em inserção de INFUSE® Bone Graft acompanhado de 4 a 12 meses durante o processo de formação óssea, 12 meses durante a osseointegração e 12 meses após a colocação da prótese. Tomografias computadorizadas e cortes histológicos foram obtidos para análises.

Seis meses após, a média das alturas ósseas eram de 7,83 para os enxertos com uso do INFUSE® e 9,46 para o enxerto ósseo autógeno convencional. Foi também, histologicamente demonstrado que ambos os grupos apresentavam formação de novas trabéculas ósseas, que eram biológica e estruturalmente semelhantes ao tecido ósseo do sítio receptor. Após 6 meses de colocada a carga funcional, o grupo no qual se usou o INFUSE® mostrou uma taxa de sucesso do implante de 79%, excedendo a taxa esperada de 73%. Após 12 meses de carga funcional nestes implantes, as taxas de sucesso de ambos os grupos foram similares ($P \geq 0.05$). Adicionalmente, não foram observadas diferenças clínicas entre os dois grupos.

Willian et al. (2007) concluíram em uma revisão sobre uso clínico da rhBMP-2 que os estudos clínicos sobre o aumento do assoalho do seio maxilar e aumento de rebordo alveolar utilizando-se a rhBMP-2 demonstraram que a concentração de 1,5 mg/cc de rhBMP-2/ACS (INFUSE® Bone Graft) induziu a formação óssea significativa e apropriada para a colocação do implante. O osso induzido por rhBMP-2/ACS foi observado como biologicamente similar ao osso nativo, sendo capaz de receber a osseointegração de implantes e sua futura função protética. Adicionalmente, os trabalhos demonstram que a rhBMP-2/ACS na concentração 1,5 mg/cc é equivalente ao osso autógeno na sua capacidade de formar osso novo. Quando usado corretamente, rhBMP-2/ACS pode eliminar a necessidade da colheita de osso autógeno para procedimentos de enxerto, beneficiando tanto o cirurgião como o paciente.

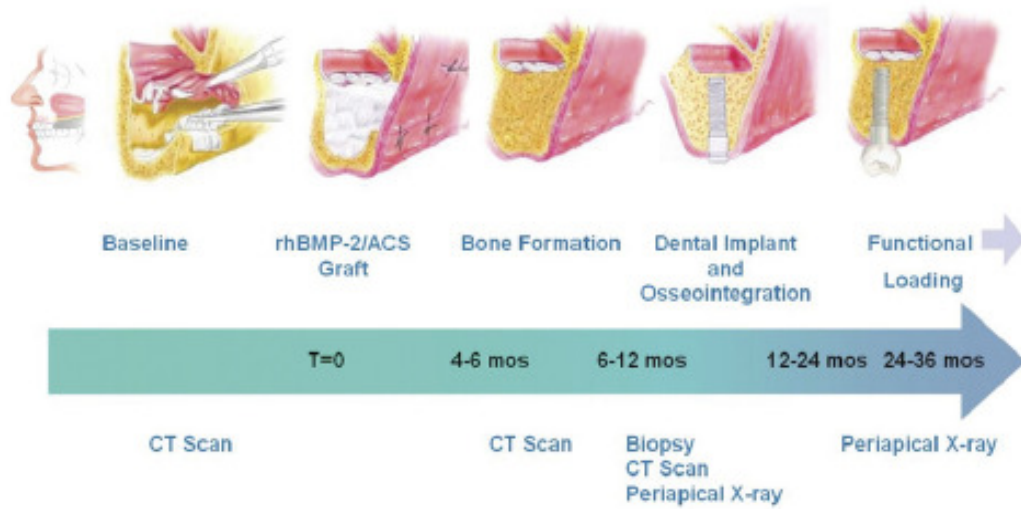
Triplett et al. (2009) publicaram um trabalho que tinha como objetivo avaliar a utilidade da rhBMP-2 como uma alternativa de tratamento aos materiais comumente usados em levantamento de seio maxilar. Um estudo prospectivo foi

feito para avaliar a segurança e efetividade da rhBMP-2 em uma esponja de colágeno reabsorvível comparando com os enxertos ósseos autógenos em levantamento de seio maxilar. O estudo avaliou a nova formação óssea, a integração do implante colocado em um segundo estágio e a carga funcional após 6 meses e avaliação longitudinal de 2 anos (Figura 32). Para esse trabalho, 160 pacientes foram selecionados aleatoriamente e acompanhados durante 5 anos em 21 diferentes centros nos Estados Unidos. Os indivíduos com menos de 6 mm de osso nativo foram tratados com 1,50 mg/mL de rhBMP-2/ACS ou com enxerto de osso autógeno. A altura e medidas de densidade foram quantificadas por tomografias computadorizadas. Amostras do tecido ao redor dos implantes foram coletadas e enviadas para análise histológica. Os resultados demonstraram:

- Uma significativa quantidade de novo osso formado após 6 meses do procedimento cirúrgico em cada grupo. A diferença de altura óssea nos indivíduos tratados com rhBMP-2 foi de 7,83 – 3,52 contra 9,46 – 4,11 dos pacientes tratados somente com enxerto ósseo autógeno.
- Após seis meses da colocação da prótese o osso induzido no grupo da rhBMP-2 era significativamente mais denso que no grupo de enxerto autógeno.
- Não foram encontradas diferenças marcantes nos parâmetros histológicos avaliados entre os dois grupos. (Fig. 33)
- A taxa de sucesso dos pacientes tratados com rhBMP-2 foi de 79% contra 91% no grupo do enxerto autógeno.
- Nenhum evento adverso foi relacionado ao tratamento com rhBMP-2.
- Dos pacientes que receberam enxerto autógeno, 17% sofreram parestesia de longo período, dor e alteração na marcha relacionada com a colheita do enxerto ósseo.

Este estudo mostrou efetividade e segurança da rhBMP-2 comparada com o enxerto autógeno. Tanto os implantes colocados em áreas enxertadas com rhBMP-2 quanto os colocados em osso autógeno tiveram um comportamento semelhante após a colocação de carga funcional.

Sinus Augmentation Studies



Safety Evaluation Throughout the Study

Figura 32 - Desenho esquemático do curso clínico deste estudo desde o momento da cirurgia até 24-36 meses após o procedimento.

Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2009

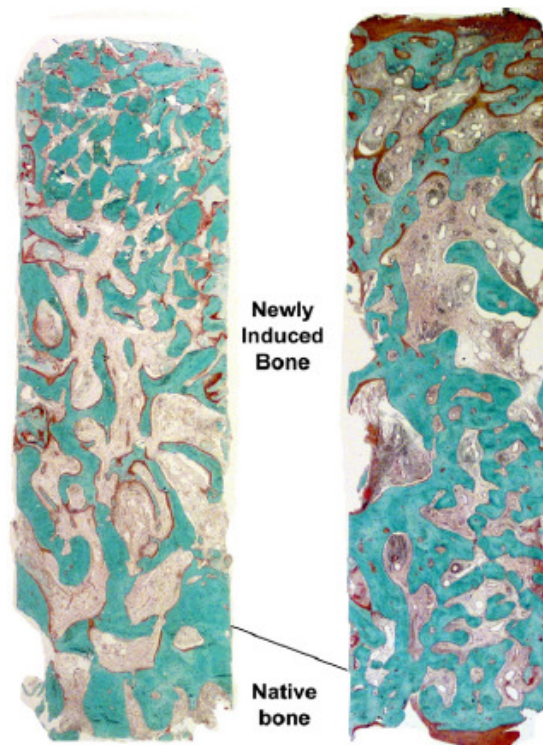


Figura 33 - Achados histológicos dos pacientes tratados com rhBMP-2 à 1,50 mh/mL. Pequenas diferenças foram encontradas nos parâmetros histológicos para rhBMP-2/ACS e amostras de osso autógeno, com formação de osso trabecular em cada grupo consistindo primeiramente de osso lamelar com pequena quantidade de tecido ósseo.

Fonte: J ORAL MAXILLOFAC SURG, 2009

Em 2010, Tarnow et al. publicaram um trabalho que teve como objetivo avaliar se os enxertos substitutivos de osso desmineralizado (como os xenógenos e alógenos) poderiam ser acrescentados à rhBMP-2 com uma esponja colágena acelular (rhBMP-2/ACS) de maneira efetiva para que ocorra as seguintes possibilidades: (1) reduzir o encolhimento de enxerto observado quando se usa rhBMP-2/ACS apenas; (2) reduzir o volume e a dose de rhBMP-2 requerida; (3) preservar a osteoindutividade que a rhBMP-2/ACS tem mostrado quando usada sozinha. Desta forma, os autores queriam determinar um método adequado para a incorporação de um biomaterial como enxerto ósseo de substituição mineralizado no enxerto ósseo Infuse® e comparar duas doses diferentes dessa combinação. Eles propuseram um método para diminuição do encolhimento do enxerto a fim de melhorar sua densidade e diminuir o custo do procedimento enquanto ainda se mantém uma excelente formação de osso vital. Para esse trabalho, foram selecionados três pacientes com menos de 4 mm de crista óssea residual com necessidade de aumento de seio maxilar bilateral para colocação de implantes.

- Paciente 1: comparou-se duas combinações de enxerto utilizando-se Infuse® Bone Graft, 1,5 mg/ml/ACS com enxerto xenógeno (Bio-Oss, Osteohealth). Metade das partículas usadas foram de 0.5 a 1.0mm e outra metade foi de 1 a 2 mm. O lado direito foi tratado com três esponjas que foram revestidas com o enxerto xenógeno e então enroladas como cilindros. No lado esquerdo as três esponjas foram cortadas em tiras e misturadas com o Bio-oss®. Foi colocado o mesmo volume de rhBMP-2 dos dois lados, apenas o método de formular o enxerto é que foi diferente (Figuras 34 e 35).



Figura 34 - Esponja de colágeno com xenógeno (Bio-Oss®) enrolado dentro de um cilindro (esquerda) e colocado no seio maxilar do lado direito do paciente.
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

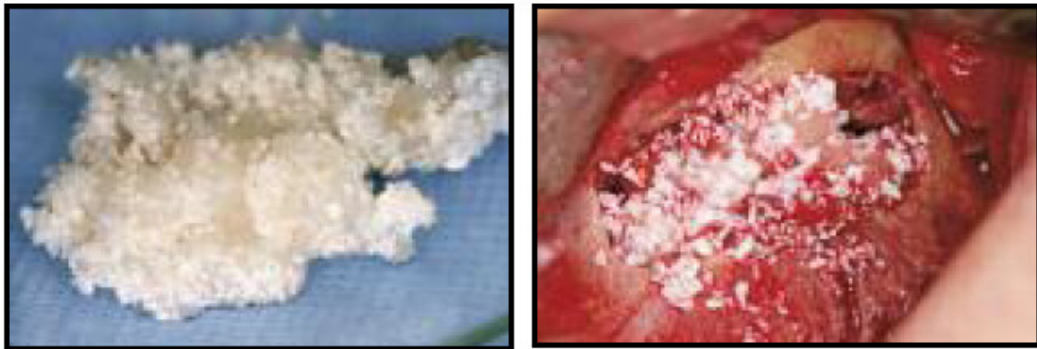


Figura 35 - Esponja de colágeno cortada com xenógeno (Bio-Oss®) como compósito (esquerda) e colocada no seio maxilar do lado esquerdo do paciente.
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- Paciente 2: Comparou-se dois diferentes volumes de Infuse Bone Graft à 1,5 mg/mL/ACS em combinação com enxerto alógeno mineralizado, utilizando-se o mesmo protocolo do paciente 1. Metade das partículas foram de 0,5 a 1 mm e a outra metade foi de 1 a 2 mm. Enquanto a concentração de rhBMP-2 era a mesma para cada esponja (1,5 mg/mL), o total do volume de rhBMP-2 nas quatro esponjas do lado direito era duas vezes maior que as duas esponjas colocadas do lado esquerdo (5,6 mL versus 2,8 mL). No paciente 2, as esponjas foram colocadas frouxamente .
- Paciente 3: Comparou-se dois diferentes volumes de Infuse Bone Graft à 1,5 mg/mL/ACS em combinação com enxerto alógeno mineralizado. Metade das partículas foram de 0,5 a 1 mm e a outra metade foi de 1 a

2 mm. Enquanto a concentração de rhBMP-2 era a mesma para cada esponja (1,5 mg/mL), o total do volume de rhBMP-2 nas quatro esponjas do lado direito era duas vezes maior que as duas esponjas colocadas do lado esquerdo (5,6 mL versus 2,8 mL). No paciente 3 as esponjas foram comprimidas.

Foram avaliados os resultados a partir da análise histométrica de produção de osso vital e análises de tomografias computadorizadas seriadas que determinariam mudanças na densidade e estabilidade do enxerto. Esses foram os resultados:

- Após seis meses de investigação, a densidade dos enxertos tendem a crescer, sendo maior nos enxertos xenógenos (Figura 36, paciente1) do que nos alógenos (Figura 37, pacientes 2 e 3).

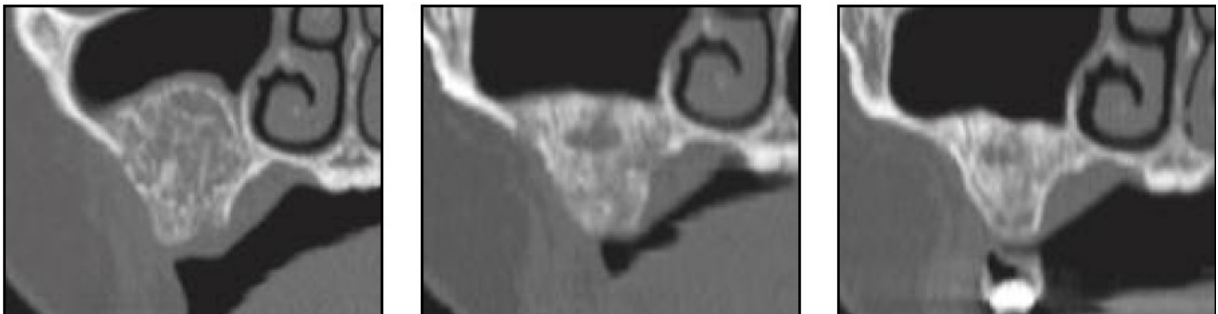


Figura 36 – Paciente 1 (enxerto xenógeno com rhBMP-2): Tomografia computadorizada no dia do enxerto (à esquerda), após 3 meses (central) e após 6 meses (à direita).
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010



Figura 37 - Paciente 2 (enxerto alógeno com rhBMP-2): Tomografia computadorizada antes do enxerto (à esquerda), após 3 meses (central) e após 6 meses (à direita).
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- densidade aumentada nos pacientes que utilizaram osso alógeno foi parecida nos diferentes lados e com formação de osso vital (Figura 38).

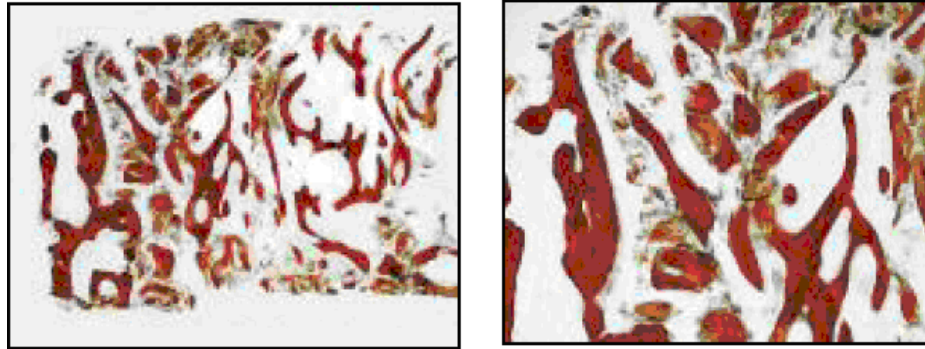


Figura 38 - Paciente 2: osso vital maduro com trabéculas ósseas bem formadas.
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

- A perda de volume foi maior no lado das quatro esponjas que no lado de duas esponjas devido à compressão e reabsorção das esponjas (Figuras 39 e 40).

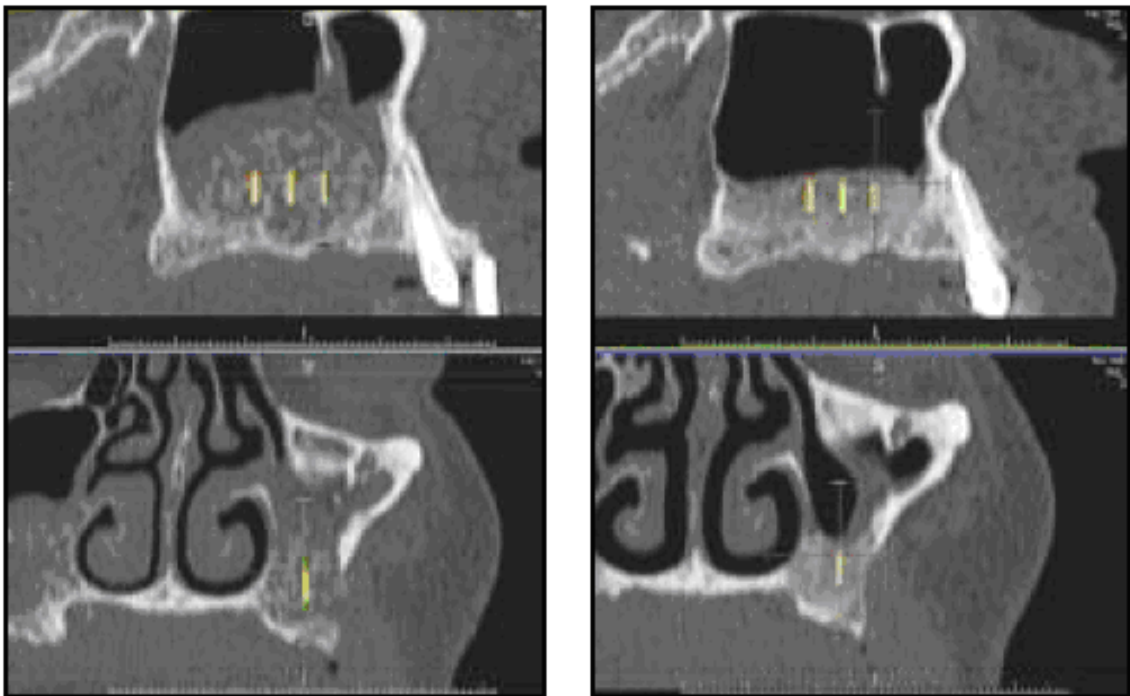


Figura 39 - Paciente 3: tomografias do seio maxilar direito (4 esponjas) tiradas imediatamente após o enxerto (à esquerda) e 6 meses após o enxerto (à direita). Nota-se a perda de volume.
Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

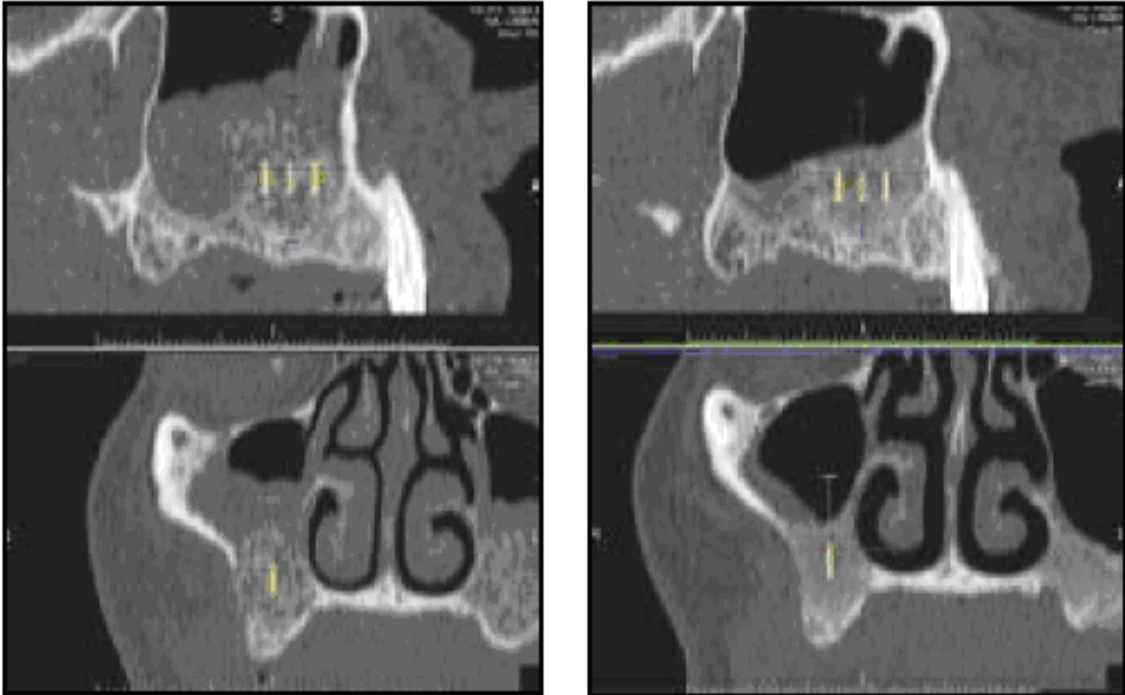


Figura 40 - Paciente 3: tomografias do seio maxilar direito (2 esponjas) tiradas imediatamente após o enxerto (à esquerda) e 6 meses após o enxerto (à direita).
 Fonte: J PERIODONTICS RESTORATIVE DENT, 2010

De acordo com estes resultados os autores concluíram que:

- A diminuição do enxerto ainda pode ser esperada com a adição de um enxerto alógeno ou xenógeno;
- A técnica em que se misturou o material de enxerto xenógeno ou alógeno resultou em maior densidade e menor contração que a técnica do cilindro;
- O encolhimento foi menor e a densidade foi maior com um enxerto xenógeno do que com alógeno;
- O encolhimento parecia estar positivamente correlacionado com o número das esponjas apresentadas;
- A formação óssea vital foi semelhante com os dois volumes de rhBMP-2/ACS estudados.

5. DISCUSSÃO

Na concepção deste trabalho foram estudadas uma variedade de pesquisas em que se usaram a rhBMP-2 na tentativa de se formar novo osso principalmente em áreas com defeitos ósseos, objetivando uma futura colocação de implantes dentários.

Percebeu-se então uma série de questionamentos, acordos e discussões a respeito deste ainda considerado novo assunto.

5.1 Estudos em animais

Em estudos pré-clínicos, vários autores concordam que a rhBMP-2 induz a formação de osso e que este osso apresenta características similares ao tecido nativo adjacente a este enxerto. Adicionalmente, todos eles afirmam que a rhBMP-2 pode ser utilizada em diferentes indicações de enxerto ósseo como a preservação de alvéolos de extração, em aumento lateral de rebordo, em defeitos ósseos localizados e em levantamento de assoalho de seio maxilar (BOYNE et al., 1997; MATIN et al., 2001; WIKESJO et al., 2004; YAMASHITA et al., 2010; JIANG et al., 2009).

Kim et al. (2010) também falam sobre o potencial positivo que a rhBMP-2 tem de induzir a nova formação óssea, porém em seu trabalho, eles afirmam que nem sempre o aumento ósseo é reforçado pela presença de rhBMP-2 em enxertos.

Os autores Martin et al. (2001) e Wikesjo et al. (2004) descrevem que de acordo com os achados de estudos em animais, nos momentos iniciais após a inserção de rhBMP-2 nos locais com defeitos ósseos existe uma camada de novo osso, com células em proliferação, mas que essa camada óssea é ainda muito fina e frágil.

Tanto no trabalho de Yamashita et al. (2010) quanto no trabalho de Thoma et al. (2010), implantes dentais foram fixados 8 semanas após a inserção de rhBMP-2 em sítios com defeitos ósseos em animais. Embora as técnicas de colocação desta proteína tenham sido diferentes em ambos os trabalhos, os dois

autores concordaram que é possível colocar-se implantes osseointegráveis nestas áreas enxertadas por rhBMP-2. Entretanto, os autores também afirmam que as técnicas de colocação e os materiais utilizados para transportar e estabilizar esta proteína são de extrema importância para o sucesso final da regeneração óssea.

5.2 Estudos em Humanos

Em relação à segurança do uso de rhBMP-2/ACS em pacientes, tanto Cochran et al. (2000) quanto Howell et al. (1997) e Boyne et al. (2005) avaliaram os riscos clínicos e concluíram que em aspecto clínico, o uso de rhBMP-2/ACS não causa reações adversas nos pacientes e podem ser utilizados com segurança. Adicionalmente, os autores concordam que os principais sinais de morbidade apresentados como edema e dor, por exemplo, estão ligados aos grupos controle dos trabalhos, que correspondem ao grupo dos enxertos ósseos autógenos.

Apenas os trabalhos de Jung et al. (2003) e Tarnow et al. (2010) preconizam a associação de rhBMP-2 a um material xenógeno comercialmente conhecido como Bio-Oss®, mostrando resultados positivos em relação à formação óssea e à sua maturação, afirmando que a rhBMP-2 pode acelerar esse processo.

5.2.1 Em aumento lateral de rebordo e alvéolos de extração

Os autores Howell et al. (1997) e Cochran et al. (2000) concordaram que a técnica de utilização de rhBMP-2 associada a uma esponja absorvível de colágeno é viável e segura em aumento lateral de rebordo.

5.2.2 Levantamento de seio maxilar

Em relação à altura óssea dos seios maxilares conquistada com o uso de rhBMP-2, Boyne et al. (2005) apresentaram dados negativos em relação à esta altura óssea, com um ganho desta de 11,29 – 4,12 mm para os grupos controle e 9,47 – 5,72 para os sítios testados com baixas doses de rhBMP-2, respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significativas no grupo controle (osso autógeno) em relação ao aumento de altura de rebordo e diminuição na largura do rebordo com o uso de rhBMP-2. Apenas o trabalho de Jung et al. (2008) relatou um efeito positivo da rhBMP-2 em comparação ao grupo controle, quando este foi aplicado em aumento lateral de rebordo.

Outro ponto interessante diz respeito à densidade óssea dos ossos formados a partir do uso da rhBMP-2. Boyne et al. (2005) relataram uma importante diferença a favor do grupo controle (osso autógeno) em comparação com os grupos de baixa e altas doses de rhBMP-2 quatro meses após a cirurgia de enxertia. Entretanto, após seis meses de carga funcional, a densidade do novo osso formado aumentou significativamente nos grupos de baixa e alta doses de rhBMP-2 e este valor era comparável com os valores do grupo tratado com enxerto ósseo alógeno. Por outro lado, Jung et al. (2008) relataram um efeito positivo, mas não estatisticamente significativo, de rhBMP-2 na quantidade de novo osso formado em comparação ao grupo controle. Entretanto, um aumento estatisticamente significativo em osso lamelar para o sítio testado com rhBMP-2 foi encontrado em relação ao sítio controle.

Os trabalhos de Howell et al. (1997) e de Boyne et al. (1997) corroboram em relação aos efeitos benéficos do uso do rhBMP-2 em técnicas de enxertia de levantamento de assoalho de seio maxilar e preservação de alvéolos de extração.

Em 2005, Boyne et al. também compararam duas concentrações de rhBMP-2 (0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml) e osso autógeno em levantamento de seio maxilar. Os resultados obtidos são similares ao trabalho de Fiorellini et al. (2005), que também estudou as mesmas concentrações, mas na preservação de alvéolos dentais. Os dois trabalhos tiveram resultado melhores em relação à formação e densidade ósseas quando se utilizam as doses maiores.

Tarnow et al. (2010) enfatizaram que estudos randomizados, controlados e ensaios clínicos são necessários para se encontrar protocolos que aumentem a densidade e promovam a manutenção do volume do enxerto enquanto ainda possam gerar quantidades aceitáveis de osso vital nos seio maxilares quando a rhBMP-2 é utilizada. Os efeitos dos enxertos ósseos mineralizados adicionados e os efeitos dos diferentes volumes de rhBMP-2/ACS, combinado com enxertos mineralizados na sobrevivência dos implantes são desconhecidos até o presente momento. Adicionalmente, os autores dizem que provavelmente a perda do volume e a baixa densidade precoces após as enxertias com rhBMP-2 /ACS foram relacionadas com a diminuição, compressão ou reabsorção do material de suporte de colágeno prévio à formação do novo osso. Essa perda de volume pode possivelmente ser prevenida pela adição de uma matriz mineralizada de suporte. Isso pode ajudar no aumento da densidade e a taxa de formação de osso vital pela adição de uma matriz mineralizada osteocondutiva.

5.3 Quanto aos materiais transportadores de rhBMP-2

Já em 1997, Boyne et al. obtiveram sucesso com o uso de rhBMP-2 associada à ACS, enquanto o trabalho de Wikesjo (2004) relata que aparentemente a esponja de transporte da rhBMP-2, a ACS era inefetiva para previsivelmente produzir um espaço para a formação óssea adequada induzida pela rhBMP-2.

Segundo Zetola et al. (2007), em estudos pré-clínicos, o modo de ação, a capacidade de formação óssea e a segurança da rhBMP-2 carregada em uma ACS, assim como seu componente osseoindutivo (rhBMP-2) tem sido muito investigados e bem entendidos. A aplicação desta proteína nestes modelos pré-clínicos tem resultado em indução de osso normal no local de sua implantação. Esse processo de indução óssea inclui migração de células mesenquimais para o sítio, proliferação e finalmente a diferenciação em células ósseas formadoras. O osso induzido pela rhBMP-2 remodela e assume uma estrutura apropriada para sua localização e função como esperado pelo osso hospedeiro. A disposição da rhBMP-2 na ACS é caracterizada por uma liberação lenta - de aproximadamente 2 semanas - a partir do local de implantação e uma depuração sistêmica rápida, resultando em uma mínima

exposição sistêmica. A segurança do uso de rhBMP-2 transportadas por ACS em modelos pré-clínicos foi extensivamente estudada e nenhum tipo de toxicidade foi identificado.

Segundo Tarnow et al. (2010), a esponja de colágeno transportadora não pode simplesmente ser removida e substituído com enxerto ósseo mineralizado, uma vez que é essencial para a rhBMP-2 a dinâmica da liberação e, conseqüentemente, sua eficácia. Se a rhBMP-2 não é colocada na esponja, ela será rapidamente eliminada através da circulação sistêmica. A esponja de colágeno vincula 95% das rhBMP-2 para o local do enxerto e permite que ele seja lançado durante um período de 10 a 14 dias. Além disso, esta ligação continua intacta, mesmo após o manuseio indevido da esponja de colágeno em sua colocação.

A contração desses enxertos, resultante da absorção da esponja deve ter sido considerada no momento de colocação do enxerto. Para garantir que um volume suficiente de osso seja formado, o enxerto deve ser colocado em maior tamanho do que é necessário para a colocação do implante.

Em muitas reconstruções, a rhBMP-2 absorvida a uma esponja de colágeno é suficiente para induzir a formação óssea. No entanto, a difusão das rhBMP-2 solúveis em água a partir da esponja de colágeno pode ser muito rápida para permitir a cicatrização óssea completa de um grande defeito ósseo contínuo, por exemplo. O resultado terapêutico do uso de rhBMP-2 depende de sua quantidade, concentração e tempo de aplicação. Portanto, é importante se usar um sistema de transporte adequado para a disponibilização, retenção e liberação de rhBMP-2 no sítio em que foi colocado. Além disso, é importante manter o espaço para crescimento ósseo (TARNOW et al., 2010).

Tanto Yamashita et al. (2010) quanto Thoma et al. (2010) realizaram estudos com o uso de rhBMP-2 associada a uma esponja de colágeno reabsorvível, obtendo sucesso em ambos os trabalhos, enquanto Gutwald et al. (2010) publicam um trabalho no qual o material carreador de rhBMP-2 é a PLPG, obtendo também resultados positivos.

Segundo Yamashita et al. (2010), vários estudos indicam que a esponja de colágeno tem uma capacidade limitada de manter o espaço por causa da compressão do tecido mole sobre ela. Em geral, o efeito dos fatores de crescimento depende da transportadora do material. Vários tipos de transporte para BMPs tem

sido estudados. Esponjas de colágeno, hidroxiapatita e beta- fosfato tricálcio (β -TCP), por exemplo, tem sido considerados transportes efetivos.

Thoma et al. (2010) explicam que a esponja de colágeno reabsorvível foi aprovada pela FDA para levantamento de assoalho de seio maxilar e defeitos associados aos alvéolos de extração na região anterior da maxila. Dados clínicos tem demonstrado sucesso na formação óssea indicações já aprovadas. Adicionalmente, o material transportador tem um importante papel em relação à otimização da cinética de liberação, osteocondução e estabilidade da matriz extracelular para permitir a formação óssea. Contudo, a falta de manutenção de espaço derivado da ACS correntemente limita as opções de tratamento com este dispositivo. Uma variedade de materiais transportadores tem sido testado em conjunto com a rhBMP-2. Enxertos alógenos, derivados da mesma espécie, oferecem vantagem sobre alguns outros materiais por serem disponíveis em relativamente largas quantidades, são osteocondutores e podem ser osteoindutores, diminuindo os riscos de transmissão de doenças entre espécies e prevenindo o paciente de se submeter a uma segunda loja cirúrgica para a coleta de osso.

Em 2010, Kim et al. também ressaltam a importância dos materiais carreadores. Segundo os autores, quando a rhBMP-2 é usada sozinha sua manutenção e liberação contínua é extremamente difícil, sendo necessário assim um material de transporte. Novos procedimentos cirúrgicos usando vários tipos de materiais carreadores tem sido testados, mas é difícil encontrar carreadores clinicamente aplicáveis que tenham força mecânica suficiente para um aumento vertical de rebordo, por exemplo.

5.4 Concentração de rhBMP-2

Outra variável importante no que diz respeito à efetividade da rhBMP-2 relaciona-se à sua concentração ideal. Desde que Sigurdsson et al. (1997) usaram uma concentração de rhBMP-2 à 0,43 mg/ml em uma esponja de colágeno para aumento de osso na região peri-implantar e melhorar a osseointegração, vários estudos passaram a ser conduzidos para o estabelecimento de uma concentração ótima de rhBMP-2.

Tatakis et al. (2002) relataram em um mesmo experimento que a formação óssea não era afetada por diferentes concentrações de rhBMP-2 (0,05, 0,1 e 0,2 mg/ml). Outro estudo relatou que a formação óssea foi aumentada com altas concentrações de rhBMP-2. Baseado nestes resultados é concebível que uma concentração ótima seja de difícil determinação pelo fato da regeneração óssea ser influenciada por fatores como sujeitos de estudos, sítios experimentais, tipos de carreadores e condições para a regeneração óssea.

Jung et al. (2008) relataram que uma alta concentração de rhBMP-2 (30mg/ml) induzia uma maior taxa de regeneração óssea em relação a uma concentração mais baixa (10mg/ml), sem nenhuma diferença estatística significativa.

Ainda sobre a concentração ideal de rhBMP-2/ACS, Shimono et al. (2010) explicam que as rhBMP-2 tem mostrado alta capacidade de formar osso "*in vitro*" e "*in vivo*", mas que as doses aplicadas em estudos clínicos eram muito maiores que aquelas aplicadas em animais. Adicionalmente, acredita-se que animais de pequeno porte necessitem de doses mais baixas que animais de grande porte, embora essa correlação possa estar influenciada com o tipo de material carreador que foi utilizado.

O estudo de Cochram et al. (2000) apresenta resultados positivos em relação ao uso de rhBMP-2 após 3 anos de acompanhamento em pacientes com uma concentração de rhBMP-2/ACS à 0,43 mg/mL), sugerindo que essa concentração pode ser usada com segurança em alvéolos de extração e aumento de rebordo lateral e ainda que implantes dentais podem ser colocados nestas áreas, assim como suas futuras cargas funcionais, sem complicações.

Jung et al. (2008) e Boyne et al. (2005) corroboram que a dose de rhBMP-2 aplicada parece ter um impacto no resultado do tratamento, com uma maior regeneração óssea local quando se usa doses maiores. Para doses menores de rhBMP-2, um efeito positivo, mas não estatisticamente significativo foi observado na formação óssea, considerando que, para doses maiores, um efeito positivo e estatisticamente significativo foi relatado. Assim também afirmou Fiorellini et al. (2005). Estes autores compararam duas diferentes doses de rhBMP-2/ACS (0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml) em relação à segurança e eficácia na preservação de alvéolos. A tendência deste estudo era a mesma que o estudo de Boyne et al. em 1997. Os autores concluíram que os sítios tratados com a maior concentração tiveram cerca de duas vezes a quantidade de osso em relação aos grupos controle preservando a

altura da crista e aumentando significativamente a largura e comprimento do alvéolo da extração.

6. CONCLUSÃO

Com base nas análises dos resultados dos estudos citados nesta revisão de literatura, conclui-se que:

- A rhBMP-2 é uma proteína eficaz em produzir novo osso e que este apresenta características de tecido ósseo fisiologicamente normal, em animais e humanos;
- A técnica de utilização de rhBMP-2 na regeneração óssea é uma técnica viável e segura;
- O resultado da regeneração óssea com uso do rhBMP-2 é dose dependente;
- A técnica de enxertia utilizando a rhBMP-2 pode ser utilizada em preservação de alvéolos dentais pós-extração, em aumento lateral de rebordo alveolar, em pequenos defeitos e em levantamento de assoalho de seio maxilar;
- Embora, a combinação de rhBMP/ACS já esteja disponível comercialmente, ainda existem controversas sobre este veículo de transporte;
- Há ainda a necessidade de muito mais estudos em relação ao uso das BMPs e materiais biocompatíveis, principalmente em humanos, com um largo número de pacientes testando diferentes variáveis, principalmente em relação à concentração, material transportador e protocolo de técnica para que essa proteína venha tornar-se mais segura para os profissionais.

REFERÊNCIAS

- Blum B, Moseley J, Miller L, Richelsoph K, Haggard W. Measurement of bone morphogenetic proteins and other growth factors in demineralized bone matrix. *Orthopedics* 27(Supp): S161-S165 Jan 2004.
- Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1693–1707.
- Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P (1997) A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 17(1):11–25.
- Carter, TG; Brar PS, Tolas A, Beirne R. Off-Label Use of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) for Reconstruction of Mandibular Bone Defects in Humans. *J Oral Maxillofac Surg* 66:1417-1425, 2008.
- Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. *J Bone Joint Surg* 85-Am:1544-52, 2003.
- Chin M, Ng T, Tom W, et al: Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. *J Craniofac Surg* 16:778, 2005.
- Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3- year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 2000;71:1241-57.
- Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, et al. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg* 2008;121: 209—17.
- Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M (2005) Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 76(4):605-613.
- Goncalves, Evelyn Almeida Lucas; GUIMARAES, Sérgio Augusto Catanzaro; GARCIA, Roberto Brandão. Proteínas morfogenéticas ósseas: terapêutica molecular no processo de reparo tecidual. *Rev Odontol Univ São Paulo*, São Paulo, v. 12, n. 3, July 1998. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-06631998000300018&lng=en&nrm=iso>. access on 19 July 2010. doi:10.1590/S0103-06631998000300018.

Gutwald R., Haberstroh J., Stricker A., Ru Ther E., Otto F, Xavier Sp, Oshima T., Marukawa E, I. Seto, S. Enomoto, Hoogendijk, Cf, Schmelzeisen R, Sauerbier S. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (2010) 38, 571 e 579.

Herford AS, Boyne PJ, Willians RP: Clinical applications of rhBMP-2 in maxillofacial surgery. *J Calif Dent Assoc* 35:335, 2007.

Hollinger JO, Schmitt JM, Buck DC, Shannon R, Joh SP, Zegzula HD, Wozney J. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and collagen for bone regeneration. *J Biomed Mater Res* 1998; 43: 356–364.

Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17: 124—39.

Jiang X-Q, Sun X-J, Lai H-C, Zhao J, Wang S-Y, Zhang Z-Y. Maxillary sinus floor elevation using tissueengineered bone complex with b-TCP and BMP-2 genemodified bMSCs in rabbits. *Clin. Oral Impl. Res.* 20, 2009; 1333–1340.

Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjo" UME. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin. Oral Impl. Res.* 18, 2007; 224–230doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01324.x

Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:556—68.

Jung RE, Thoma DS, Hammerle CHF. Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl. 8): 255–281.

Kim S.J., Shin H.-S., Shin S.-W. Effect of bone block graft with rhBMP-2 on vertical bone augmentation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39: 883–888.

Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge 02319. *Science*. 1993 May, 14;260(5110):920-6.

Lee J, Decker JF, Polimeni G, Cortella CA, Rohrer MD, Wozney JM, Hall J, Susin C, Wikesjo" UME. Evaluation of implants coated with rhBMP-2 using two different coating strategies: a critical-size supraalveolar peri-implant defect study in dogs. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 582–590. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01557.x.

Lourenço, Eduardo. Avaliação da osteogênese com proteínas morfogenéticas (BMPs). Análises em efeitos na calvária e ao redor de implantes de titânio de coelhos. Tese de doutorado apresentada a Faculdade de Odontologia da USP, Bauru , 2002.

Matin K, Nakamura H, Irie K, Ozawa H, Ejiri S. Impact of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 on Residual Ridge Resorption After Tooth Extraction: An Experimental Study in the Rat .*Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:400–411.

Medtronic package insert no.M704819B001 (2007) INFUSE® Bone Graft for Certain Oral Maxillofacial and Dental Regenerative Uses.

Park J., Luiz R., Felszeghy E. ,Wiligang J. , Nkenk E., Neukam F.W & Schlegel, K.A. (2007) The effect on bone regeneration of a liposomal vector to deliver BMP-2 gene bone grafts in peri-implant bone defects. *Biomaterials* 28: 2772-2782.

Shimono K, Oshima M, Arakawa H, Kimura A, Nawachi A , Kuboki T. The effect of growth factors for bone augmentation to enable dental implant placement: A systematic review. *Japanese Dental Science Review* Volume 46, Issue 1, February 2010, Pages 43-53.

Sigurdsson TJ, Fu E, Tatakis DN, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone morphogenetic protein 2 for peri-implant bone regeneration and osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8: 367–374.

Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, Marra KG, Losee JE. Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofacial surgery. *J Craniofac Surg*. 2008 Sep;19(5):1244-59.

Tarnow D, Froum S, Prasad H. Maxillary Sinus Augmentation Using Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2/ Acellular Collagen Sponge in Combination with a Mineralized Bone Replacement Graft:A Report of Three Cases. *J Periodontics Restorative Dent*. V.30(2) ,2010; 139-149.

Tatakis DN, Koh A, Jin L, Wozney JM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Periimplant bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein- 2 in a canine model: a dose-response study. *J Periodontol* 2002; 37: 93– 100.

Thoma DS, Yamashita M, Edmunds R, Nevins M, Cochran DL. Ridge Augmentation Using Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2 Techniques - an experimental Study in the Canine. *J Periodontology* 2010; 10.1902

Tonetti MS, Hammerle CHF. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl. 8): 168–172. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01268.x.

Toriumi, D. M.; Howard, S. K.; Luxenberg, M. E. et al., Mandibular reconstruction with a recombinant bone-inducing factor. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg*. v. 117, p. 1101-12, 1991.

Triplett RG. Bone augmentation of the maxillary sinus floor with rh-BMP-2. In Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner- Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:186–202.

Triplett RG, Nevins M, Marx R, Spagnoli DB, Oates, TW, Moy PK, Boyne PJ. Pivotal, Randomized, Parallel Evaluation of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2/Absorbable Collagen Sponge an Autogenous Bone Graft for Maxillary Sinus Floor Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1947-1960, 2009.

Ueda M, Tohnai I, Nakai H. *Tissue Engineering Research in Oral Implant Surgery*. Volume 25, Issue 3, pages 164–171, March 2001 Article first published online: 20 DEC 2001 DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.025003164.x

Urist M. Bone: formation by autoinduction. *Science*, v. 150, n. 3698, p. 893-899, Nov. 1965.

Wikesjö Ulf M.E., Huang Yi-Hao Polimeni Giuseppe, Qahash Mohammed. Bone Morphogenetic Proteins: A Realistic Alternative to Bone Grafting for Alveolar Reconstruction. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 19 (2007) 535–551.

Wikesjö UM, Qahash M, Huang YH, Xiropaidis A, Polimeni G, Susin C. Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations - clinical implications. *Orthod Craniofac Res*. 2009 Aug;12(3):263-70. Review.

Wikesjö UM, Polimeni G, Qahash M. Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration: experimental observations and clinical perspectives. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(2):112-9.

Wikesjö UME, Xiropaidis AV, Thomson RG, Cook AD, Selvig KA, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *Clin Periodontol* 2004; 30:705-714.

Wilke A, Traub F, Kienapfel, Griss. Cell differentiation under the Influence of rhBMP-2 *Biochem Biophys Res Commun* 284:1093-7, 2001.

William F. McKay & Steven M. Peckham & Jeffrey M. Badura. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE® Bone Graft). *International Orthopaedics (SICOT)* (2007) 31:729–734.

Yamaguchi A, Katargiri TT, Ikeda T, Wozney JM, Rosen V, Wang EA, Kahn AJ, Suda T, Yochiki S. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro. *J Cell Biol* 113:681-7, 1991.

Yamashita M, Nevis M, Jones AA, Schoolfield J, Cochran DL. A pilot experimental lateral ridge augmentation study using bone morphogenetic protein 2 in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 2010 Oct; 30(5):457-69.

Zetola, A; Larson, R. A utilização da proteína morfogenética recombinante tipo 2 para reconstrução de maxila atrofica. *Descrição da técnica e relato de um caso*. *Implant news, Ciclo 2 mod 2* p. 63-135, 2007.