

O uso em Odontologia da rhBMP-2 para regeneração de defeitos ósseos:

Revista da Literatura

*Paulo Ricardo Barth¹, Fernando Vacilotto Gomes², Isabela Polesi Bergamaschi³
Luciano Mayer⁴*

¹ Cirurgião-Dentista, Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.

² Cirurgião-Dentista, Cirurgião e Traumatologista Buco-Maxilo-Facial. MSc em CTBMF pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, RS, Brasil. Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.

³ Acadêmica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, RS, Brasil.

⁴ Cirurgião-Dentista, Implantodontista. PhD em CTBMF pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, RS, Brasil. Coordenador do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.

Autor Correspondente

Prof. Dr. Luciano Mayer

Rua Felipe Neri 296/403.

Bairro Auxiliadora – Porto Alegre, RS, Brasil.

(51) 3388-8452

contato@clinicamayer.com.br

Resumo:

A Implantodontia foi uma das especialidades que mais se desenvolveu nos últimos anos, passando a ser difundida e procurada pelos pacientes para a solução de diversos problemas de ausências dentárias, múltiplas ou unitárias, sendo a melhor indicação para a resolução de diversos casos. Buscando resolver casos de perdas ósseas severas, as proteínas ósseas morfogênicas recombinantes humanas - 2 (rhBMP-2) são os únicos indutores de neoformação óssea conhecidos e sua ação endógena desempenha um papel fundamental na indução da formação óssea durante o desenvolvimento esquelético e reparo das fraturas. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura sobre o uso da proteína morfogenética recombinante humana-2 (rhBMP-2) utilizada na regeneração de defeitos ósseos na região maxilo-mandibular em humanos. foram encontrados um total de 1.570 artigos na base de dados *PubMed* e *Cochrane Library* utilizando-se o unitermo “rhBMP-2”. Com a aplicação dos descritores e filtros propostos, passou-se aos seguintes resultados: após o cruzamento dos dados anteriores com termo “*humans*” obteve-se o número de 992 trabalhos publicados; com o uso do termo “*reconstruction of bone defects*” o número de trabalhos obtidos foi de 70. A partir dos 70 trabalhos, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, restando 11 trabalhos para compor a revisão sistemática. pode-se concluir que a maioria dos estudos avaliaram os implantes ao longo de um período pequeno de observação. Nota-se, pois, a necessidade crescente de estudos com um elevado nível de evidência avaliando os resultados em longo prazo, especialmente em situações de instalação de implantes com a reabilitação protética como componente de sucesso na osseointegração.

Palavras-chaves: Proteína Morfogenética Óssea 2; Proteínas Recombinantes; Implantes Dentários.

The use of rhBMP-2 in Dentistry for regeneration of bone defects:

Literature Review

Abstract:

The Implantology was one of the specialties most developed in recent years, becoming widespread and sought after by patients for solving various problems of missing teeth, or multiple unit, being the best indication for the resolution of several cases. In order to solve cases of severe bone loss, bone morphogenic proteins recombinant human - 2 (rhBMP-2) are the only known inducers of bone formation and its endogenous activity plays a key role in the induction of bone formation during the skeletal development and repair of fractures . The objective of this study was to conduct a systematic review of literature on the use of human recombinant morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) used in the regeneration of bone defects in maxillo-mandibular region in humans. They found a total of 1,570 items in the database PubMed, and Cochrane Library using the unitermo "rhBMP-2." With the application of the proposed descriptors and filters, it moved to the following results: after matching the previous data with the term "humans" gave the number of 992 published works; using the term "reconstruction of bone defects" the number of jobs obtained was 70. From the 70 works, inclusion and exclusion criteria were applied, leaving 11 studies for inclusion in the systematic review. It can conclude that the majority of studies have evaluated the implants over a short period of observation. Note, therefore, the increased need for studies with a high level of evidence assessing the long-term results, especially in implants installation situations with prosthetic rehabilitation as a successful component in osseointegration.

KeyWords: Bone Morphogenetic Protein 2; Recombinant Proteins; Dental Implants.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população gerou uma mudança no perfil das injúrias que afetam os indivíduos, passando a se diagnosticar uma maior quantidade de doenças degenerativas, as quais se somam aos acidentes, aos traumas e às doenças tumorais que atingem a maxila e a mandíbula dos seres humanos¹⁻³. Especificamente na odontologia, a Implantodontia foi uma das especialidades que mais se desenvolveu nos últimos anos, passando a ser difundida e procurada pelos pacientes para a solução de diversos problemas de ausências dentárias, múltiplas ou unitárias, sendo a melhor indicação para a resolução de diversos casos¹⁻³.

A indústria investe pesado em pesquisa e tecnologia, buscando novos desenhos e superfícies para os implantes dentários, tentando suprir e apresentar alternativas para as mais diversas variáveis clínicas que se apresentam. Apesar disso, o fator limitante para solucionar diversos casos, muitas vezes encontra-se na quantidade e na qualidade de osso disponível no sítio receptor, para que seja possível a realização de uma reabilitação adequada da área edentada, com isto, os materiais de enxertia passaram a ter papel fundamental nas reabilitações com o uso de implantes dentários¹⁻².

Estes materiais são classificados em autógenos, homógenos, heterógenos e aloplástico⁴⁻⁶. O enxerto autógeno é considerado o ideal do ponto de vista de neoformação óssea, pois apresenta características fundamentais como a osteogênese, a osteocondução e a osteoindução, sendo estes, mecanismos precursores do processo de reparo ósseo. Os demais materiais servem apenas de arcabouço (osteocondução) para o processo de neoformação

óssea, apresentando também resultados positivos, porém sem a presença da tríade fundamental com as características únicas dos enxertos autógenos⁴⁻⁶.

As proteínas ósseas morfogênicas (BMPs) são os únicos indutores de neoformação óssea conhecidos, sendo descobertas em 1965 pelo Dr. Marshall Urist⁷ que usou o termo “bone morphogenetic” para descrever a habilidade destes fatores de indução óssea para “guiar” a modulação e diferenciação das células mesenquimais em osso². A sua ação endógena desempenha um papel fundamental na indução da formação óssea durante o desenvolvimento esquelético³ e reparo das fraturas⁴. Durante uma série de análises, mais de 20 BMPs foram identificadas, mas estudos em animais demonstraram que apenas determinadas BMPs são capazes de induzir a neoformação óssea^{5,6}. A capacidade de estimular a diferenciação de células mesenquimais se dá através de ligações a receptores específicos sobre estas células, indicando o seu potencial osteocondutor^{5,6}. Através da análise de extratos proteicos obtidos a partir da medular óssea humana, a BMP-2 tem sido identificada como fator de osteocondução, como indutor a migração de células mesenquimais, proliferação e diferenciação celulares^{5,6}.

A rhBMP-2, uma recombinação humana da BMP-2, é uma proteína comprovadamente osteoindutora. Assim, é fabricada por meio da utilização de um gene que é colocado sobre uma esponja absorvível de colágeno (ACS) e, quando implantada em um defeito ósseo, permite a indução da formação de tecido ósseo novo no local da implantação^{5,6}. Boa parte dos trabalhos apresentados na literatura atual, demonstra casos realizados em seres humanos com resultado de neoformação óssea em boa quantidade, especialmente em defeitos críticos e em locais de difícil enxertia óssea convencional^{5,6}.

Dessa forma, em virtude da ausência de elevado número de trabalhos envolvendo este tema, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura sobre o uso da proteína morfogenética recombinante humana-2 (rhBMP-2) utilizada na regeneração de defeitos ósseos na região maxilo-mandibular em humanos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste artigo foram definidos os critérios de inclusão, a estratégia de pesquisa e os métodos de revisão propriamente ditos. Para tal, foram feitas buscas eletrônicas nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* e *Cochrane Library*. As buscas incluíram artigos publicados em língua inglesa, independentemente do ano de sua realização, abordando o uso da rhBMP-2 em humanos para o tratamento de defeitos ósseos em maxila e mandíbula.

Foram realizadas três buscas utilizando as seguintes palavras chaves: foram “*rhBMP-2*” and “*reconstruction of bone defects*”, com o filtro de pesquisa para “*humans*”. Todos os artigos pré- selecionados (com base em informações encontradas no título e no resumo) foram então lidos na íntegra e incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: (1) estudos utilizando rhBMP-2; (2) estudos em humanos; (3) estudos que contivessem descrição do uso da rhBMP-2 para reconstrução de defeitos ósseos em cavidade bucal. Os critérios de exclusão foram: estudos em animais; uso de rhBMP-2 em quaisquer áreas que não a cavidade bucal; uso de qualquer outra proteína morfogenética óssea que não a rhBMP-2.

A seleção dos estudos iniciou-se pela escolha das palavras-chaves e a aplicação das mesmas na base de dados. Após a obtenção dos resultados nesta primeira análise foram aplicados os filtros para delimitar a zona de abrangência da revisão sistemática. Uma pré-triagem foi realizada baseada nos títulos e nos resumos, sendo que após esta etapa, a leitura dos textos fora realizada por completo (**FLUXOGRAMA 1**).

RESULTADOS

Nesta pesquisa foram encontrados um total de 1.570 artigos na base de dados *PubMed* e *Cochrane Library* utilizando-se o unitermo “*rhBMP-2*”. Com a aplicação dos descritores e filtros propostos, passou-se aos seguintes resultados: após o cruzamento dos dados anteriores com termo “*humans*” obteve-se o número de 992 trabalhos publicados; com o uso do termo “*reconstruction of bone defects*” o número de trabalhos obtidos foi de 70.

A partir destes 70 trabalhos selecionados, iniciaram-se a leitura dos seus resumos buscando-se todos os critérios de seleção especificados na metodologia. Dessa forma, 48 artigos foram excluídos após a leitura do título, pois os procedimentos cirúrgicos de enxertia com rhBMP-2 não terem sítio de realização na cavidade bucal, mas em diversas partes do corpo humano **(QUADRO 1)**. Assim, restaram 22 trabalhos, os quais foram lidos os seus resumos e, dessa forma, eliminaram-se os artigos realizados em animais ou estudos especificados como “*in vitro*”, que não foram sido filtrados pelos descritores (um total de 10 trabalhos). Um estudo que fora repetido na busca também fora revomido. Por fim, obtiveram-se um número final de 11 trabalhos publicados que respeitaram os critérios de seleção e, para tal, foram lidos na íntegra e compuseram toda esta revisão sistemática **(QUADRO 2)**.

DISCUSSÃO

No ano de 1965, as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) foram primeiramente descritas⁷, os quais demonstraram formação óssea ectópica em animais através de preparações da matriz óssea. O questionamento desta época foi o que havia nos ossos que lhes permitia regenerar. Buscando resolver esta questão, implantou-se uma matriz óssea bovina desmineralizada via intramuscular em ratos e coelhos e observou-se produção óssea ectópica nos sítios implantados. Esse processo obteve êxito devido à presença de uma proteína da matriz óssea, que foi identificada após uma extensa purificação e clonagem molecular, e finalmente denominada proteína óssea morfogenética^{6,8,9}.

As BMPs são um grupo de proteínas osteindutoras, com aminoácidos e polipeptídeos arranjados sequencialmente, as quais são capazes de estimular as células-tronco mesenquimais a se diferenciarem em osteoblastos e formarem osso⁹. As proteínas ósseas morfogenéticas recombinantes 2 (rhBMP-2) tem mostrado indução de diferenciação dos odontoblastos e formação óssea por ossificação endocondral. Tem sido utilizada clinicamente para produção de fusão espinhal e tem se mostrado efetiva em reconstrução de fendas/fissuras alveolares (preenchimento alveolar pós-extração) e defeitos de seio maxilar².

As análises histológicas de vários estudos de farmacologia tem caracterizado a cascata de eventos celulares envolvidos no osso da seguinte maneira^{7,9,10}: 1) Implantação: rh-BMP-2/ACS é implantada; 2) Quimiotaxia: migração de células mesenquimais e outras células formadoras de osso no sítio

da implantação; 3) Proliferação: rh-BMP2/ACS, as células se multiplicam e se diferenciam; 4) Diferenciação: rh-BMP2/ACS, ligam-se a receptores específicos na superfície das células mesenquimais para que se diferenciem em osteoblastos; 5) Formação óssea e angiogenese: osteoblastos produzem novo tecido mineralizado dentro da ACS, novos vasos sanguíneos se formam ao mesmo tempo; 6) Remodelação óssea: organismo continua remodelando a formação óssea, resultando em um trabeculado ósseo normal.

O primeiro estudo em humanos reportado com aplicação de BMP em mandíbula foi descrito¹¹, no qual um defeito mandibular de 6 centímetros causado por remoção de um ameloblastoma foi reconstruído utilizando rh-BMP-2. Segundos outros autores, três meses após a enxertia foi possível observar neoformação óssea, o qual obteve aumento até os 9 meses de acompanhamento pós-operatório⁵.

Segundo Hart e Bowles (2012)¹, uma das principais vantagens da utilização da rhBMP-2 é a habilidade de reconstruções de defeitos ósseos sem necessitar de um sítio cirúrgico doador, diminuindo a morbidade cirúrgica. Entretanto, uma importante limitação desta proteína é a falta de estabilidade estrutural associada com o carreador (membrana de colágeno reabsorvível) da rhBMP-2. Para evitar o colapso entre o tecido mole e esponja de colágeno, um dispositivo deve ser usado como barreira para a manutenção espaço entre as estruturas, onde ocorrerá a indução e a neoformação óssea¹.

De acordo com Marx et al. (2013)³, um enxerto que contém rhBMP-2, esponja de colágeno, plasma rico em plaquetas (PRP) e osso alógeno triturado

(CCFDAB) pode regenerar tecido ósseo com a mesma previsibilidade que os enxertos autógenos, porém, com menor morbidade, por um custo total muito semelhante entre os dois. Ainda, os dois tipos de enxerto são igualmente vulneráveis à perda e infecção, e possuem o mesmo desempenho na osseointegração de implantes dentários, porém, há maior edema pós-operatório quando o enxerto com proteínas ósseas morfogenéticas é utilizado. O enxerto utilizando rhBMP-2 possui melhor vascularização e menor ou até mesmo ausência de partículas ósseas não viáveis, quando comparada ao enxertos 100% autógenos³.

Howell et al. (1997)¹² observou que os resultados clínicos com 0.43 mg/ml rhBMP/ ACS sugerem que este produto foi bem tolerado local e sistemicamente, sem efeitos adversos. Este material foi de fácil manejo e pode ser adaptado na crista alveolar ou no local da extração. Boyne et al. utilizou a mesma concentração de rhBMP/ ACS, mas agora para áreas com indicação de levantamento de seio maxilar. Os 12 pacientes submetidos a tal tratamento não apresentaram efeitos adversos sérios, nem mudanças significativas em hemogramas, análises bioquímicas do sangue ou urina¹³.

Desai et al. (2013)⁴ concluíram que a rhBMP-2 pode ser uma alternativa factível e real para reconstruções de defeitos mandibulares causados por neoplasias benignas ou injúrias traumáticas. Pacientes potenciais não devem ter história de neoplasias malignas ou história ou necessidade de radioterapia. O autor também destaca que a utilização de rhBMP-2 evita a morbidade da área doadora, diminui a complexidade cirúrgica, permite recuperação mais rápida e menor tempo de hospitalização. Cinco casos entre os seis descritos no artigo obtiveram sucesso na restauração do defeito mandibular, sendo que o paciente

que não obteve êxito no tratamento apresentava comprometimento do sistema imune⁴.

Fiorellini et al. (2005)¹³ demonstrou que a combinação de rhBMP-2 e esponja de colágeno (ACS) teve um efeito notável sobre a formação óssea para a colocação de implantes dentários, assim como um efeito positivo na remodelação e cicatrização da parede vestibular, quando comparado ao grupo placebo (somente ACS) e ao grupo sem tratamento. Ainda, autores sugeriram que a utilização de rhBMP-2 pode não só regenerar osso alveolar original, mas adicionalmente regenerar o aparato e inserção periodontal também¹⁰. Outra possibilidade de uso descrita por Wozney (1995)¹⁴ inclui auxiliar na colocação do implante, principalmente quando for necessário levantamento de seio maxilar, aumento de quantidade óssea, colocação de implantes imediatamente após extração dentária ou para acelerar o tempo necessário para osseointegração.

Outro estudo buscou avaliar os resultados radiográficos e clínicos de implantes em áreas onde foi utilizado enxerto ósseo xenógeno e membrana de colágeno com ou sem adição de rhBMP-2 três e cinco após colocação dos implantes¹⁰. Onze paciente foram operados com um total de 34 implantes, os quais participaram de programa de manutenção com rechamadas periódicas. Neste estudo, todos os implantes tiveram resultados excelentes após 3 e 5 anos independente da utilização da rhBMP-2. Porém, os autores destacam que o número de pacientes do estudo é reduzido e documentações clínicas com um grupo maior de pacientes deve ser feito¹⁰.

CONCLUSÕES

Após avaliação dos 11 artigos e estratificação realizada por meio dos

critérios de inclusão e exclusão, pode-se concluir que a maioria dos estudos avaliaram os implantes ao longo de um período pequeno de observação. Nota-se, pois, a necessidade crescente de estudos com um elevado nível de evidência avaliando os resultados em longo prazo, especialmente em situações de instalação de implantes com a reabilitação protética como componente de sucesso na osseointegração. Futuros estudos são necessários para determinar questões práticas, tais como a necessidade de um carreador mais adequado do que a esponja de fibrina, a qual ainda não é um arcabouço ideal como agente de interposição nos tecidos, a dose exata para o tamanho de defeito, a abordagem técnica e inserção mais ideal, como também, comparações em grandes grupos já reabilitados.

Nota de esclarecimento:

Nós, os autores deste trabalho, não recebemos apoio financeiro para pesquisa dado por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Nós, ou os membros de nossas famílias, não recebemos honorários de consultoria ou fomos pagos como avaliadores por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não possuímos ações ou investimentos em organizações que também possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Não recebemos honorários de apresentações vindos de organizações que com fins lucrativos possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não estamos empregados pela entidade comercial que patrocinou o estudo e também não possuímos patentes ou royalties, nem trabalhamos como testemunha especializada, ou realizamos atividades para uma entidade com interesse financeiro nesta área.

Autor Correspondente

Prof. Dr. Luciano Mayer

Rua Felipe Neri 296/403.

Bairro Auxiliadora – Porto Alegre, RS, Brasil.

(51) 3388-8452

contato@clinicamayer.com.br

REFERÊNCIAS

1. Hart KL, Bowles D. Reconstruction of alveolar defects using titanium-reinforced porous polyethylene as a containment device for recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(4):811-20.
2. Sweeny L, Lancaster WP, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Louis PJ, Rosenthal EL. Use of recombinant bone morphogenetic protein 2 in free flap reconstruction for osteonecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(8):1991-6.
3. Marx RE, Armentano L, Olavarria A, Samaniego J. rhBMP-2/ACS grafts versus autogenous cancellous marrow grafts in large vertical defects of the maxilla: an unsponsored randomized open-label clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(5):e243-51.
4. Desai SC, Sclaroff A, Nussenbaum B. Use of recombinant human bone morphogenetic protein 2 for mandible reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(3):204-9.
5. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(7):1417-25.
6. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):616-24.
7. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965 12;150(3698):893-9.
8. Wikesjö UM, Huang YH, Polimeni G, Qahash M. Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(4):535-51
9. Alonso N, Tanikawa DY, Freitas Rda S, Canan L Jr, Ozawa TO, Rocha DL. Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(5):1183-9.
10. Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CH. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(7):660-6.

11. Moghadam HG, Urist MR, Sandor GK, Clokie CM. Successful mandibular reconstruction using a BMP bioimplant. *J Craniofac Surg.* 2001;12(2):119-27.
12. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, Lilly L, Cochran D. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(2):124-39.
13. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005;76(4):605-13.
14. Wozney JM. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. *J Periodontol.* 1995;66(6):506-10.