

**FACULDADE DE SETE LAGOAS (FACSETE)**

**THIAGO BUENO LIPOLIS**

**A UTILIZAÇÃO DAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS (BMPs)  
NA IMPLANTODONTIA**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
2020**

**THIAGO BUENO LIPOLIS**

**A UTILIZAÇÃO DAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS (BMPs)  
NA IMPLANTODONTIA**

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

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Idelmo Rangel Garcia Júnior

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
2020**

Lipolis, Thiago Bueno  
A utilização das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs)  
na implantodontia / Thiago Bueno Lipolis / 2020  
38f.;il

Orientador: Idelmo Rangel Garcia Júnior  
Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de  
Sete Lagoas, 2020.

1. Proteínas Morfogenéticas Ósseas 2. Implantodontia 3.  
Regeneração periodontal

I. Título

II. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Monografia intitulada "**A utilização das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs) na implantodontia**" de autoria do aluno Thiago Bueno Lipolis.

Aprovada em 07/02/2020 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Idelmo Rangel Garcia Júnior  
FACSETE – Orientador

---

Antônio Carlos Francisco  
FACSETE

---

José Claudio Maçon  
FACSETE

São José do Rio Preto, 07 de fevereiro de 2020

Dedico este trabalho à minha mãe Odete Bueno Lipolis, e ao meu pai Roberto Pinto Lipolis, por terem me dado a melhor educação, fundamental para todas as minhas conquistas. Pelo amor, apoio e incentivos incondicionais em minha vida.

À minha família por todo amor!

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por todo o amor e por me abençoar todos os dias, renovando minhas forças e levantando-me, quando necessário.

Ao meu orientador professor Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior, por todos os ensinamentos e pela orientação deste trabalho.

À professora M.Sc. Clarissa Segato pela efficientíssima metodologia de ensino e pelo apoio durante o curso.

Aos professores pelos ensinamentos.

## RESUMO

Com o objetivo de verificar a importância da utilização das BMPs na implantodontia este estudo evidencia através de revisão bibliográfica e análise de estudo de casos vistos na literatura uma grande preocupação em desenvolver técnicas para obter a regeneração óssea dos defeitos decorrentes da perda dental, principalmente para possibilitar a reabilitação por meio dos implantes osseointegrados. O sucesso limitado na regeneração periodontal em algumas técnicas fez com que uma abordagem regenerativa mais eficaz fosse desenvolvida de procedimentos que utilizam mediadores biológicos e técnicas de engenharia de tecidos. Desta forma, buscam-se alternativas para solucionar o problema das perdas dentárias e inúmeros achados biológicos decorrentes dos avanços tecnológicos proporcionaram ao cirurgião dentista possibilidades de sucesso na reabilitação do edentulismo tanto parcial quanto total. As Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMP) fornecem um substrato adequado no qual as células que formam o osso podem ser inseridos e são efetivamente importantes desde que esteja na presença de um carreador ideal que possa ser seguro, biocompatível e que deva ser reabsorvido à medida em que vai ocorrendo neoformação óssea. Os estudos de casos observados na literatura permitiram perceber que a utilização da BMP designa uma alternativa para pacientes que não querem passar por uma cirurgia para a retirada desse material de enxertia com vantagens e desvantagens.

**Palavras-chave:** 1. Proteínas Morfogenéticas Ósseas. 2. Implantodontia. 3. Regeneração periodontal.

## **ABSTRACT**

With the objective of verifying the importance of using BMPs in implantology, this study evidences through bibliographic review and analysis of case studies seen in the literature a great concern in developing techniques to obtain bone regeneration of defects resulting from tooth loss, mainly to enable rehabilitation through osseointegrated implants. The limited success in periodontal regeneration in some techniques has meant that a more effective regenerative approach has been developed from procedures that use biological mediators and tissue engineering techniques. In this way, alternatives are sought to solve the problem of tooth loss and countless biological findings resulting from technological advances have provided dentists with possibilities of success in the rehabilitation of edentulism, both partial and total. Bone Morphogenetic Proteins (BMP) provide a suitable substrate in which the cells that form the bone can be inserted and are effectively important as long as it is in the presence of an ideal carrier that can be safe, biocompatible and that must be reabsorbed as bone neoformation occurs. The case studies observed in the literature have shown that the use of BMP designates an alternative for patients who do not want to undergo surgery to remove this grafting material with advantages and disadvantages.

**Keywords:** 1. Bone Morphogenetic Proteins. 2. Implantology. 3. Periodontal regeneration.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1 - Perfuração inicial para instalação de implantes (A) e aspecto vestibular demonstrando as fenestrações na tábua óssea (B).....   | 29 |
| FIGURA 2 - Instalação de implantes Straumann Sla de 3.3x12mm palatinizados e enxerto de esponja de colágeno embebida em rhBMP-2 protegida por tela de titânio.....   | 29 |
| FIGURA 3 - Exposição da estrutura óssea da maxila atrófica (A) e colocação da esponja de colágeno embebida por rhBMP-2 e utilização de placas de titânio na manutenção do arcabouço para a formação óssea (B).....                     | 29 |
| FIGURA 4 - Imagem de tomografia computadorizada anterior ao procedimento cirúrgico e após quatro meses e meio.....   | 30 |
| FIGURA 5 – Frontal inicial (A) e visualização do leito receptor e incisões – frontal (B).....  | 30 |
| FIGURA 6 – Preenchimento do espaço com a esponja de colágeno previamente embebida com rhBMP-2 entre a malha de titânio e o leito ósseo (A) e estabilização final da malha de titânio com a utilização de parafusos de fixação (B)..... | 31 |
| FIGURA 7 - Visualização do tecido ósseo neoformado (A) e visualização do posicionamento dos implantes instalados com quantidade satisfatória de tecido ósseo circunvizinho (B) .....   | 31 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP - Proteínas Morfogenéticas Ósseas

BMPR-1 - Receptor de Proteína Morfogenética Óssea Tipo I

BMPR-2 - Receptor de Proteína Morfogenética Óssea Tipo II

DNA - *Deoxyribonucleic acid* ou ácido desoxirribonucleico

FDA - *Food and Drug Administration*

MafB - *Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B*

MAPK - Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos

rhBMP-2 - Proteína Morfogenética Recombinante Tipo 2

rhBMP-2/ACS - Proteína Morfogenética Recombinante Tipo 2/Absorbable Collagen

Sponge

SMAD - *Small Mothers Against Decapentaplegic*

## SUMÁRIO

|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 12 |
| <b>2</b> | <b>DESENVOLVIMENTO</b> .....  | 15 |
|          | • <b>PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS OU BONE</b>                        |    |
|          | <b>MORPHOGENETIC PROTEINS (BMPs)</b> .....                              | 15 |
| 2.1      | Considerações históricas sobre as Proteínas Morfogenéticas Ósseas ..... | 15 |
| 2.2      | Definição e função do BMP .....   | 15 |
| 2.3      | Estruturas das BMPss .....  | 17 |
| 2.3.1    | Proteína morfogenética óssea recombinante humana – rhBMP-2 .....        | 20 |
| 2.3.2    | Proteína morfogenética óssea do tipo 7 (BMP-7).....                     | 24 |
| 2.4      | Inibidores de BMPs.....   | 25 |
| 2.5      | Receptores BMPs .....   | 25 |
| 2.6      | A BMP NA IMPLANTODONTIA: RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                   | 25 |
| <b>3</b> | <b>CONCLUSÃO</b> .....  | 33 |
| <b>4</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIICAS</b> .....                                | 34 |

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, existe uma grande preocupação em desenvolver técnicas para obter a regeneração óssea dos defeitos decorrentes da perda dental, principalmente para possibilitar a reabilitação por meio dos implantes osseointegrados a partir dos estudos de Branemark que resultaram em uma acentuada melhora na qualidade da reabilitação bucal e um avanço na implantodontia (BRANEMARK et al., 1977).

Historicamente, a pesquisa de regeneração periodontal tem se concentrado na busca de um material de enchimento mágico.

A utilização de enxertos ósseos teve grande impulso no início da década de 80, quando os princípios biológicos de suas aplicações clínicas foram delimitados. Técnicas utilizam ossos autógenos, aloenxertos, xenoenxertos e vários substitutos ósseos artificiais. A procura por substitutos que apresentassem as mesmas propriedades que o osso autógeno, com o objetivo de reduzir a morbidade dos procedimentos cirúrgicos, fez com que as pesquisas desenvolvessem materiais sintéticos, ao mesmo tempo em que os bancos de ossos passaram a ser mais confiáveis (SILVA, 2011).

O sucesso limitado na regeneração periodontal em algumas técnicas fez com que uma abordagem regenerativa mais eficaz fosse desenvolvida de procedimentos que utilizam mediadores biológicos e técnicas de engenharia de tecidos.

Nesse interim, abordagens experimentais iniciais com mediadores biológicos consistindo em fatores de crescimento e morfogênicos foram encorajadoras. Com o uso da tecnologia de DNA recombinante, alguns desses fatores de crescimento e morfogênicos foram produzidos em quantidades adequadas para aplicação clínica.

Buscam-se então alternativas para solucionar o problema das perdas dentárias e inúmeros achados biológicos decorrentes dos avanços tecnológicos proporcionaram ao cirurgião dentista possibilidades de sucesso na reabilitação do edentulismo tanto parcial quanto total.

Com a introdução da engenharia de tecidos na implantodontia, um campo relativamente novo da biologia reconstrutiva, mediadores mecânicos, celulares e

biológicos são utilizados para facilitar a reconstrução/regeneração de um tecido específico.

No campo dos materiais de enxertos a identificação e clonagem das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs) fornecem um substrato adequado no qual as células que formam o osso podem ser inseridos.

Urist et al., em 1965, extraiu e, posteriormente, purificou através da descalcificação da matriz de osso bovino a BMP, pois esta possui a capacidade de induzir a neoformação óssea quando implantada em sítios não osteogênicos. Se preparado e manuseado adequadamente, o autoenxerto constituíram-se em uma boa fonte de células que formam o osso (URIST, et al., 1979).

As BMPs são um grupo de glicoproteínas reguladoras que são membros da superfamília de fator de crescimento transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ). Essas moléculas estimulam principalmente a diferenciação de células-tronco mesenquimais em condroblastos e osteoblastos. Pelo menos sete BMPs foram isoladas de fontes bovinas e humanas. No campo da regeneração periodontal, grande parte do interesse da pesquisa se concentrou em BMP-2 (OP-2), BMP-3 (osteogenina) e BMP-7 (OP-1) (HUNTLEY, 2019).

Sendo assim, questiona-se: até que ponto o as Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BPM) são eficazes na implantodontia?

Os estudos de Caúla et al. (1999), demonstram que a utilização dessas proteínas são efetivamente importantes desde que esteja na presença de um carreador ideal que possa ser seguro, biocompatível e que deva ser reabsorvido à medida em que vai ocorrendo neoformação óssea.

Apesar do mecanismo não ser completamente entendido devido a poucos estudos com experiências em seres humanos, acredita-se as BMPs promovam a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e condroblastos, e subsequente neoformação óssea (RUTHERFORD et al., 1992)

Na implantodontia quando usada no reparo ósseo em defeitos peri-implantar, as BMPs permitem uma osseointegração mais rápida e na cirurgia, para correções de vários defeitos ósseos procedentes de patologias ou fraturas (NUNES; DUARTE et al., 1999).

Assim, na contínua busca de encontrar um material que possa substituir o enxerto ósseo adequadamente, o objetivo deste estudo foi, através de revisão

bibliográfica e análise de estudo de casos vistos na literatura, verificar a importância da utilização das BMPss na implantodontia.

Para a revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa nas bases de dados científicas Google acadêmico e Scielo. Os filtros aplicados limitaram a pesquisa a todos os trabalhos científicos e artigos publicados que apresentavam revisões bibliográficas, casos clínicos e, preferencialmente, estudos em humanos, relacionados com as BMPss e as suas aplicações em odontologia e implantodontia.

## 2. DESENVOLVIMENTO

- **PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS OU *BONE MORPHOGENETIC PROTEINS* (BMPs)**

### 2.1 Considerações históricas sobre as Proteínas Morfogenéticas Ósseas

Em 1889, Senn descobriu inadvertidamente que rudimentos ósseos iniciam a formação óssea. No entanto, parece que Senn havia sido derrotado por cerca de 300 anos como cirurgião holandês, Job van Meekeren registrou o uso de osso de cão para reparar um defeito craniano humano em 1668 (HUNTLEY, 2019).

Mais recentemente, o trabalho de Urist em 1965 creditou a descoberta de que um componente específico do osso, que ele chamou de BMP ou proteína morfogenética do osso, induzia a formação óssea ectópica. O trabalho de implantação do osso descalcificado em bolsas musculares o levou a provar as propriedades osteoindutoras das BMPs e, portanto, a derivação do nome. Ao longo da década de 1970, o laboratório do Dr. Urist demonstrou o papel das BMPs na formação óssea (CELESTE et al., 1990).

Nos anos 1980 e início dos anos 90, as BMPs foram sequenciadas e clonadas, o que abriu caminho para seu uso em aplicações clínicas. Posteriormente, estudos demonstraram que nem todos os ligantes da BMP induzem a formação óssea ectópica, e várias BMPs altamente homólogas têm efeitos variados na osteogênese. Algumas BMPs, como a BMP 3, inibem a formação óssea, enquanto outras, denominadas BMPs osteogênicas (BMP 2, 4, 5, 6, 7 e 9), são capazes de induzir osso ectópico (LUU et al., 2007; KOKABU et al., 2012).

A partir dos resultados de estudos com rhBMP-2 em humanos na área odontológica e médica o *Food and Drug Administration* (FDA) americano, em 2002 aprovou a sua comercialização nominada Infuse Bone Graft®. A partir daí está sendo muito utilizado para “aumento ósseo na maxila posterior (através do procedimento de elevação da mucosa do seio maxilar) e para o preenchimento de alvéolo dentário pós-extração, como uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno” (FREITAS et al., 2012, p. 111).

### 2.2 Definição e função do BMP

As BMPs são uma grande família de fatores de crescimento que demonstram regular o desenvolvimento e/ou manutenção dos sistemas adiposo,

neurológico, oftalmológico, cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, urinário e musculoesquelético (CARREIRA et al., 2014).

A família BMP reside dentro da superfamília *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) maior, que é definida por sua capacidade de se ligar à serina ou treonina nos receptores da superfície celular. Em outros tipos de células que não os osteoclastos, as BMPs demonstraram iniciar quimiotaxia, crescimento celular, diferenciação e apoptose. No entanto, em osteoclastos, as BMPs demonstraram melhorar a diferenciação, atividade e inibir a apoptose (WANG et al., 2014).

As BMPs geralmente funcionam por difusão de curto alcance, embora possam criar um gradiente ligando-se a proteínas de ligação BMP extracelulares. A subfamília de BMP é grande com 30 ligantes conhecidos e compreende um terço dos ligantes conhecidos da superfamília de TGF- $\beta$  (BRAGDON et al., 2011).

Os ligantes de BMP são produzidos como proteínas precursoras que são dimerizadas no citoplasma antes de serem clivadas e secretadas em sua forma madura. Eles funcionam ligando-se a receptores BMP, o que induz a formação de uma unidade heterotetramérica de receptores composta por dois receptores do tipo 1 e dois receptores do tipo 2 (MIYAZONO et al., 2010).

Os receptores do tipo 1 e do tipo 2 são proteínas transmembranares de passagem única com um domínio extracelular e um domínio citoplasmático com função de serina/treonina-quinase. Existem três receptores do tipo 1 capazes de se ligar a ligantes de BMP (BMPR-1A, BMPR-1B, ActR-1A); e três receptores do tipo 2 também com a capacidade de se ligar a ligantes de BMP (BMPR-2, ActR-2A, ActR-2B) (MIYAZONO et al., 2010).

A afinidade do complexo ligante-receptor da BMP varia de acordo com o tipo de ligante e receptor. BMPs também podem se ligar a um complexo receptor pré-formado. Neste caso, o Receptor de Proteína Morfogenética Óssea Tipo II (BMPR-2) constitutivamente ativo já está vinculado ao Receptor de Proteína Morfogenética Óssea Tipo I (BMPR-1) para ligação ao BMP. O BMPR-2 fosforila o BMPR-1, que por sua vez leva à ativação da via *Small Mothers Against Decapentaplegic* (SMAD) 1/5/9. O SMAD 1/5/9 é conhecido como o caminho de sinalização BMP canônico (MIYAZONO et al., 2010; MUELLER; NICKEL, 2012).

Um segundo mecanismo para ligantes de BMP para ativar a sinalização de BMP é quando os receptores de BMP não são dimerizados, mas a ligação do ligante de BMP ao BMPR-1A recruta o BMPR-2 em um complexo, que é internalizado por

caveolas. Foi demonstrado que esse complexo de sinalização inicia vias não SMAD ou vias de sinalização não canônicas, como a sinalização das MAPK importante tanto para a sobrevivência como para a progressão da diferenciação de oligodendrócitos (MIYAZONO et al., 2010).

### **2.3 Estruturas das BMPsss**

Após a purificação e clonagem das BMPsss foram relacionadas treze proteínas chamadas de BMP-1 a BMP-13. Nos últimos anos, tornou-se mais evidente que as BMPss também têm efeitos diretos na diferenciação dos osteoclastos. É necessária uma maior elucidação dos mecanismos pelos quais diferentes ligantes induzem respostas para entender completamente o papel das BMPsss no esqueleto.

Em medicina e odontologia a BMP-2 e a BMP-7 têm sido relacionadas com propriedade osteoindutiva.

Originalmente, a BMP-1 foi incorretamente categorizada como membro da superfamília de TGF- $\beta$ , mas, na realidade, é uma metaloproteínase dependente de zinco que se mostra clivada no terminal C do procolágeno tipo I, II e III (KESSLER et al., 1996).

A BMP-1 é uma protease importante na ativação do TGF- $\beta$  e BMP2/4 e está envolvida em processos como morfogênese, reparo tecidual e progressão do tumor (VADON-LE GOFF et al., 2015).

Vários grupos de pesquisadores demonstraram que os osteoclastos expressam o mRNA de BMP-2 em células de linhagem precoce (macrófagos da medula óssea) e osteoclastos maduros. Nas células-tronco hematopoéticas iniciais, a BMP2 pode aumentar ou diminuir a proliferação celular, dependendo da concentração, mas a estimulação da BMP não afetou o comprometimento da linhagem celular. Essa resposta diferencial ao BMP-2 pode ser um método de regular a manutenção ou expansão celular das células da linhagem inicial (ITOH et al., 2001).

Em precursores de osteoclastos mononucleares comprometidos por linhagem, o BMP-2 atua para melhorar a sobrevivência e a proliferação, e seu efeito fenotípico pode ser potencializado por IL-1 $\alpha$ , prostaglandina, vitamina D3 e PTH (KOIDE et al., 1999).

A BMP-3, também conhecida como osteogenina, ou uma BMP não canônica, é a BMP mais abundante na matriz óssea, incorporada por osteoblastos e osteócitos > 65% da BMP armazenada no osso (DALUISKI et al., 2001).

Ele atua como um regulador negativo da densidade óssea, inibindo a diferenciação dos osteoblastos. No entanto, a expressão de BMP-3 ainda não foi relatada em osteoclastos e cartilagens e acredita-se que seja expressa principalmente por osteoblastos maduros (KOKABU et al., 2012).

A BMP-4 está intimamente relacionado à BMP-2 e ambos compartilham funções osteogênicas comuns. As BMPs-4 são embrionariamente letais antes do início da esqueletogênese (WINNIER et al., 1995).

As proteínas BMPs-2 e BMP-4 são altamente expressas por osteoclastos nos locais de fratura. A superexpressão de BMP-4 no osso leva à osteopenia devido ao aumento do número de osteoclastos (OKAMOTO et al., 2006).

Os estudos de Tazoe et al. (2003) demonstraram que o BMP-4 regulava positivamente a osteoprotegerina (OPG), sugerindo que o BMP-4 poderia indiretamente regular a diferenciação dos osteoclastos através da modulação da razão sistema receptor ativador do fator nuclear kappa/osteoprotegerina (TAZOE et al., 2003).

A BMP-5 é capaz de estimular a formação de osteoclastos no modo bifásico, embora a estimulação exija doses maiores que a BMP-2 (WUTZL et al., 2006).

Combinações de BMP-2, 5 e 6 podem estimular a osteoblastogênese, mas não tiveram efeito aditivo na diferenciação dos osteoclastos (WUTZL et al., 2006).

Embora mais intimamente relacionado à BMP-5, a BMP-6 atua de maneira oposta à BMP-5 nos osteoclastos. Em coculturas com osteoclastos e osteoblastos, o BMP-6 inibe a osteoclastogênese (SIMIC et al., 2006).

Este efeito mostrou-se indireto, trabalhando através de osteoblastos. A expressão do messenger RNA (mRNA) e da proteína do BMP-6 aumenta durante a diferenciação dos osteoclastos. A BMP-6 expressa por osteoclastos também pode regular a formação óssea. Meios condicionados de osteoclastos maduros estimularam a formação de nódulos de células mesenquimais e foram atenuados por um anticorpo neutralizador de BMP-6 (PEDERSON et al., 2008).

A BMP-7, também chamado de OP1, foi descoberto em 1990 (OZKAYNAK et al., 1990).

Em culturas de osteoclastos humanos, a BMP-7 inibiu a diferenciação de monócitos CD14 + em osteoclastos. A expressão das proteínas c-Fos e Nfatc1 foi aumentada, mas não era estável na presença de BMP7, e *Musculoaponeurotic*

*Fibrosarcoma Oncogene Homolog B* (MafB), um inibidor da diferenciação dos osteoclastos, não foi regulado negativamente na presença de BMP-7 (MAURER et al., 2012).

A BMP-8 é expressa no desenvolvimento de tecidos esqueléticos, mas não parece desempenhar um papel importante na osteoclastogênese. Até o momento, não há pesquisas que sugiram que a BMP-8 regule a diferenciação ou atividade dos osteoclastos (HUNTLEY, 2019).

A BMP-9 aumenta a reabsorção e a sobrevivência dos osteoclastos pela ativação da via SMAD. Recentemente, foi demonstrado que a BMP-9 aprimora a diferenciação dos osteoclastos, regulando positivamente o receptor ALK-1 e inibindo a ativação da via de sinalização ERK-1/2 (LI et al., 2016).

A BMP-10 é uma polipeptídea pertencente à superfamília TGF- $\beta$  de proteínas. É uma nova proteína que, ao contrário da maioria das outras BMPs, provavelmente está envolvida na trabeculação do coração (NEUHAUS; ROSEN; THIES, 1999).

A BMP-11 também conhecida como GDF-11 (fator de diferenciação de crescimento 11), está intimamente relacionado ao GDF-8. É amplamente expresso durante o desenvolvimento e desempenha um papel na formação do palato, vértebras, cauda, rim e neurônios olfativos (HUNTLEY, 2019).

A BMP-11 sinaliza através dos receptores da Activina tipo II e induz a fosforilação do Smad2 para mediar o padrão axial. Os níveis sistêmicos de BMP-11 diminuem com a idade e a administração de BMP-11 pode reverter a hipertrofia cardíaca relacionada à idade, restaurar a integridade genômica e a saúde das células-tronco musculares, além de melhorar a angiogênese e a neurogênese (HUNTLEY, 2019).

A proteína morfogênica óssea 12 (BMP-12) possui atividade tenogênica e foi proposta como fator diferenciador para células-tronco direcionadas ao transplante.

O BMP-12 regula a condrogênese, a morfogênese óssea e a diferenciação de neurônios. Ele também tem um papel no desenvolvimento da vesícula seminal (HUNTLEY, 2019).

A BMP-13, também conhecida como fator de diferenciação de crescimento 6 (GDF6) e proteína morfogenética-2 derivada da cartilagem (CDMP-2), foi identificada pela primeira vez e isolado como um componente da cartilagem bovina (SHEN et al., 2009).

A expressão de BMP-13 foi detectada desde então em uma variedade de derivados mesenquimais, como tendão e cartilagem, mas sua função biológica é mal definida (SHEN et al., 2009).

A maioria dos estudos concentra-se na cicatrização do tecido conjuntivo, onde o implante de novo de BMP-13 induz a formação de neo tendões/ligamentos em ratos e a expressão de marcadores de condrócitos, como os proteoglicanos (SHEN et al., 2009).

As comparações com outras BMPsss conhecidas por sua capacidade de estimular o crescimento ósseo sugeriram que a BMP-13 não é fortemente osteoindutora. A BMP-13 desempenha um importante papel regulador no equilíbrio entre osteogênese e condrogênese durante o desenvolvimento embrionário inicial (SHEN et al., 2009).

As BMPsss podem se apresentar como proteínas morfogenéticas ósseas derivadas de osso e proteínas morfogenéticas ósseas humanas recombinantes (rhBMP) (MIYAZONO et al., 2010).

### 2.3.1 Proteína morfogenética óssea recombinante humana – rhBMP-2

Na odontologia a principal BMP usada e comercializada é a rhBMP-2 (Proteína morfogenética óssea recombinante humana) pertencente à marca Infuse® que estimula a produção de osso e dispensa totalmente o uso de enxerto autógeno.

Os rhBMP podem ser definidos como glicoproteínas de sinalização e membros da superfamília do fator de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), capazes de recrutar células osteoprogenitoras para locais de formação óssea e são macromoléculas de papel essencial no processo de reparo e crescimento ósseo. A ação osteoindutora do enxerto de matriz óssea autógena e desmineralizada também pode ser atribuída a essa proteína. Nakashima<sup>15</sup> constatou que essas proteínas estimulam a mitose de células-tronco mesenquimais porque têm a capacidade de ativar receptores específicos, como serina/treoninacina, e induzir a diferenciação de células precursoras do tecido osteodentina, que são osteodentinócitos. A osteodentina, principal componente da matriz dentária recém-formada, parece ter um papel coadjuvante na diferenciação dos osteoblastos, pois, na sua ausência, não foram obtidos resultados promissores (MARQUES et al., 2015).

Dessa forma, as rhBMP podem ser utilizados na reconstrução do tecido ósseo, tendo benefício bem estabelecido em Odontologia e Ortopedia, pois são capazes de induzir a migração, proliferação e diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos secretores e formar ossos (ESPOSITO et al., 2006).

As proteínas morfogenéticas ósseas são obtidas por técnicas de engenharia genética. São produzidos por recombinação genética em *Escherichia coli* e vendidos como pó liofilizado em frasco estéril, pronto para uso. Esse pó liofilizado associado a um veículo beneficia a interface osso-implante, acelerando a osseointegração (MARQUES et al., 2015).

Atualmente, a rhBMP disponível comercialmente e aprovado pelo FDA nos Estados Unidos é: rhBMP-2 Infuse® e OP1. Outros produtos BMP atualmente em avaliação para uso comercial incluem BMP-X, BMP -9 e combinações de BMP animal e humano (MARQUES et al., 2015).

A BMP-9 é uma das formas mais potentes entre os 12 tipos de rhBMP na indução da diferenciação osteogênica de células progenitoras mesenquimais, tanto in vitro quanto in vivo, através da regulação de vários alvos principais durante a diferenciação da osteoblastos de rhBMP-9 induzidos (HU et al., 2013).

Um kit de enxerto ósseo de BMP é usado para o reparo e crescimento ósseo e, após o manuseio, a BMP é colocado diretamente no local. Além disso, são necessários agentes portadores para fazer os agentes de difusão entre as células para facilitar a osteoindução (MISCH, 2010).

O substrato transportador ideal deve fornecer as seguintes características: insolubilidade relativa em condições fisiológicas; ser biodegradável; proteger o tecido contra atividades proteolíticas; funcionar como substrato para adesão e proliferação celular; ser inerte imunologicamente; obter a liberação lenta e controlada de rhBMP através de degradação biológica controlada; e ter estabilidade mecânica para unir defeitos ósseos (MARQUES et al., 2015).

Entre os biomateriais testados como transportadores, vários componentes da matriz extracelular podem ser utilizados isoladamente ou em combinação, por exemplo: colágeno, fibronectina, glicosaminoglicanos, hidróxido de cálcio e fosfato de cálcio (MARQUES et al., 2015).

O enxerto ósseo esponjoso tem sido considerado um transportador ideal. Atua como andaime, promovendo vascularização e osteoindução precoces e fornece

células osteogênicas, é biocompatível e tem capacidade de se adaptar a falhas ósseas (MISCH, 2010).

Um rhBMP-2 Infuse® é comercializado em embalagem contendo todos os componentes necessários para preparar o componente indutor ósseo Infuse®: pó liofilizado rhBMP-2 a ser reconstituído, água estéril, esponja de colágeno absorvível, seringa com agulhas e instruções de preparação. O número de cada item pode variar dependendo do tamanho a ser usado. A rhBMP-2 é fornecido como um pó liofilizado em frascos para injetáveis com 4,2 mg ou 12 mg de proteína. Após reconstituição adequada, ambos os conjuntos resultam na mesma formulação e concentração (1,5 mg/cc) de rhBMP-25 (MARQUES et al., 2015).

Segundo o fabricante, o enxerto ósseo Infuse® deve ser preparado no momento da cirurgia, sempre 30 minutos antes da aplicação do material no local da cirurgia. Com o auxílio de seringa e agulha, a água estéril deve ser removida do frasco e injetada no frasco para injetáveis que contém rhBMP-2, depois misturar lentamente sem agitar e deixar pelo menos 15 minutos em repouso para a dissolução completa. A embalagem original é aberta e coloca a esponja de colágeno absorvível em campo estéril. Com o auxílio da segunda seringa, o enxerto ósseo reconstituído é removido da ampola e aplicado uniformemente nas esponjas. As esponjas úmidas devem repousar por pelo menos 15 minutos (tempo de incorporação da proteína à esponja) e devem ser usadas dentro de duas horas (para evitar a secagem da esponja) (MARQUES et al., 2015).

Pode-se apontar como vantagens da rhBMP-2 a atividade regenerativa e a indução óssea do rhBMP-2 tem sido extensivamente estudada por pesquisadores da engenharia genética, cujo avanço permitiu a caracterização, clonagem e produção comercial em larga escala. Estudos avaliando a associação de rhBMP a biomateriais mostraram ser uma alternativa viável e eficaz para facilitar a regeneração óssea (MARQUES et al., 2015).

Desde a descoberta do rhBMP, vários estudos demonstraram as vantagens biológicas do rhBMP-2 e significativa reabilitação na formação óssea em estudos em ratos e humanos, o que leva cerca de seis meses (YONEZAWA, et al., 2006).

Um estudo avaliou a aplicabilidade do rhBMP-2 em uma esponja de colágeno após sua aplicação em defeitos ósseos. Observou-se que após 12 semanas a média de neoformação e densidade óssea no grupo que recebeu rhBMP-2 era quase 4 vezes maior que a do grupo controle (MARQUES et al., 2015).

Nos últimos anos, a proteína morfogenética tem sido altamente bem-sucedida na reconstrução dos defeitos da mandíbula e grandes defeitos da face. A grande vantagem em relação ao osso autógeno é que elimina a necessidade de um segundo local cirúrgico, o que aumenta consideravelmente o tempo cirúrgico e a remoção óssea de outra área como a íliaca, tibial ou calota craniana (MARQUES et al., 2015).

Ensaio clínico que estudaram o efeito da BMP-2 em esponjas de colágeno em relação à deposição óssea detectaram um crescimento significativo e formação óssea na cirurgia de elevação do seio maxilar. Além disso, outros estudos mostram que o rhBMP-2 tem sido bem-sucedido em tratamentos complexos da face, como defeitos congênitos da mandíbula na atrofia alveolar e fissuras maxilares<sup>18</sup>.

A associação de rhBMP-2 com enxerto homogêneo também mostrou resultados clínicos favoráveis na reabsorção óssea peri-implantar (PADOVAN; LUIZ; CLAUDINO, 2013)

Dentre as desvantagens da rhBMP-2 Marques et al. (2015) destaca que as proteínas morfogenéticas são prontamente difusíveis e solúveis em água; portanto, devem ser aplicadas com um transportador para que seja estabelecido um efeito indutor eficaz.

Os sistemas transportadores para rhBMP ainda exigem pesquisa para otimizar suas formulações. O uso de colágeno isolado ou associado a sistemas carreadores, embora amplamente utilizado, apresenta algumas desvantagens que devem ser observadas, como baixa estabilidade mecânica, resposta imune e potencial de transmissão de antígenos virais (MARQUES et al., 2015).

Quando as rhBMP são comparados aos PRP (plasma rico em plaquetas), as principais desvantagens das proteínas morfogenéticas são o alto custo e a necessidade de usar um agente transportador (LOUREIRO, 2010).

Embora os estudos mostrem bons resultados no processo de osteoindução, eles não quantificam o valor do aumento de velocidade do processo ao usar rhBMP (LOUREIRO, 2010).

Ao trabalhar com rhBMP, deve-se ter cuidado, por ser um material muito sensível em relação à técnica, qualquer erro no manuseio pode levar a resultados insatisfatórios. A eficácia deste material pode ser afetada por fatores como quantidade, composição qualitativa, possível presença de inibidores, processamento

e armazenamento. E, para o resultado indutivo, a dose, concentração e tempo de ação dos rhBMP são fatores influenciadores (MARQUES et al., 2015).

As múltiplas formas de rhBMP já identificadas exigem novos estudos, o que pode ocorrer lentamente, devido aos altos custos envolvidos na pesquisa com proteínas morfogenéticas. Tais pesquisas são necessárias para determinar a escolha do fator mais adequado para cada terapia e também possibilitar o direcionamento de novas técnicas (MARQUES et al., 2015).

A literatura apresenta muitas vantagens no uso de várias formas de proteínas morfogenéticas, mas os estudos ainda são escassos comparados a várias aplicações terapêuticas do rhBMP, além das especialidades da Odontologia. Isso pode ocorrer devido aos altos custos necessários para desenvolver pesquisas com este material (MARQUES et al., 2015).

### 2.3.2 Proteína morfogenética óssea do tipo 7 (BMP-7)

A proteína morfogenética óssea do tipo 7 também conhecida como OP-1, foi clonado nos anos 90. O gene que codifica OP-1 foi encontrado nas bibliotecas de cDNA da placenta, hipocampo e osteossarcoma, usando uma sonda de consenso baseada na cadeia polipeptídica de preparações enriquecidas com BMP bovina. OP-1 promove um aumento na proliferação de condrócitos e induz a diferenciação condrogênica. OP-2 (BMP-8), no entanto, só é expresso durante a embriogênese. Assim como o BMP-2 a 6, o OP-1 é uma glicoproteína homodimérica estabilizada por ligações dissulfeto, com peso molecular variando de 32 a 36 kDa. A sequência de aminoácidos da OP-1, inicialmente purificada da matriz óssea bovina, é aproximadamente 60% semelhante à da BMP-2 (GRANJEIRO et al., 2005).

A OP-1 humana recombinante produzida pela expressão de todo o cDNA em células de mamíferos foi capaz de induzir a formação óssea in vitro, de maneira semelhante às preparações de OP-1 bovina altamente purificada (22). Durante os estágios iniciais do tratamento, a OP-1 provoca uma intensa resposta condrogênica e estimula uma resposta osteoblástica durante o curso do tratamento (GRANJEIRO et al., 2005).

Investigações sobre os efeitos biológicos da OP-1 foram realizadas, principalmente em relação ao seu potencial para osteogênese. Foi demonstrado que a OP-1 estimula a proliferação celular, síntese de colágeno e diferenciação de

osteoblastos. Estudos em modelos animais mostraram que a OP-1 é capaz de induzir ossificação endocondral em defeitos osteoperiosteais segmentares (SAMPATH et al., 1993).

A FDA dos Estados Unidos aprovou recentemente o uso de OP-1 para o tratamento da fusão espinhal, enfatizando seu uso em cirurgias ortopédicas e odontológicas (SAMPATH et al., 1993).

Um ensaio clínico estudando 6 pacientes (3 deles usados como controle) indicou que o OP-1 (2,5 mg em 1 g de transportador de colágeno) tem o potencial de iniciar a formação óssea no seio maxilar humano dentro de 6 meses após uma operação de elevação do seio maxilar. No entanto, o comportamento deste material não é totalmente previsível (GRANJEIRO et al., 2005).

## **2.4 Inibidores de BMP**

A sinalização de BMP é fortemente regulada por várias proteínas de ligação extracelular, que modulam a difusão a partir de uma fonte e controlam a sinalização de BMP (ROSEN, 2006).

Existem vários reguladores extracelulares de BMP e podem regular a função das BMPs, mas também podem se regular (ROSEN, 2006).

## **2.5 Receptores BMP**

Vários estudos demonstraram que os osteoclastos expressam mRNA e proteína dos receptores BMP BMPR-1A, BMPR-1b e BMPR-2 (SHI et al., 2017).

O(s) mecanismo(s) nos osteoclastos que regulam a expressão dos receptores BMP é desconhecido. No entanto, estudos sugerem que a própria sinalização de BMP pode não regular a expressão de receptores de BMP em osteoclastos (SHI et al., 2017).

## **2.6 A BMP NA IMPLANTODONTIA: RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para que se possa analisar os resultados da utilização da BMP na implantodontia é necessário que verifique os resultados obtidos por pesquisadores. De forma não aleatória foram descritos os resultados do estudo com humanos.

Um dos primeiros estudos publicados para comprovar a eficiência da utilização da BMP-2 nos casos de *sinus lift* técnica de enxertia óssea que visa restabelecer a quantidade óssea em altura com o levantamento do seio maxilar associado com o uso de materiais de enxertia, foi realizado por Boyne et al. (1997) que relataram o resultado do estudo com 12 pacientes com altura óssea da região posterior da maxila inadequada com idade média de 51 anos que utilizaram composto rhBMP-2/ACS manipulado e inserido no espaço subantral para o aumento de volume do soalho do seio maxilar.

Após análises radiográficas e histológicas Boyne et al. (1997) observaram que onze pacientes (45%) obtiveram critério ótimo de altura óssea para colocações de implantes dentários e nove paciente (73%) tratados com rhBMP-2/ACS, tinham osso adequado para colocações de implantes.

Os estudos de Boyne et al. (1997) permitiram observar que houve indução óssea em 100% dos pacientes e todos que receberam implantes dentários sem procedimentos adicionais de enxertos ósseos não notificaram efeitos adversos ou imunológicos inesperados e nenhuma alterações clínicas significantes na contagem de células sanguíneas ou resultados de urianálise. Conclui-se então que o composto rhBMP-2/ACS pode prover uma alternativa aceitável para os enxertos ósseos tradicionais e substitutos ósseos para procedimentos de aumento de volume do soalho do seio maxilar em humanos, pois houve crescimento ósseo significativo e a regeneração óssea sem nenhuma complicação em todos os pacientes.

Silva (2005), em cirurgia de levantamento de seio maxilar após avaliação clínica e histológica da eficácia de enxerto heterógeno associado à BMP de origem bovina em 10 pacientes constatou que na área teste o osso apresentava trabeculado ósseo menos compacto e menos organizado que o osso autógeno utilizado em um lado e, em outro, associado à matriz óssea orgânica bovina (Gen-Ox) e à BMP de embrião bovino (Gen-Pro®).

Em outro estudo realizado com 43 pacientes (crianças e adolescentes) Chin (2005) utilizou rhBMP-2 como opção para substituir osso autógeno removido da crista ilíaca em reparação de 50 fissuras alveolares que mostrou-se bem sucedida em 49 dos 50 locais em relação à união óssea. Associou-se distração osteogênica e rhBMP-2 em um protocolo ideal para a utilização desse material na reparação de fissuras alveolares como uma alternativa viável à remoção de osso da crista ilíaca.

Mazzonetto, Serra e Silva, Albergaria-Barbosa (2005) com o objetivo de analisar clínica e histologicamente o comportamento da matriz óssea orgânica bovina associada a BMP derivada de embrião bovino para levantamento bilateral de seio maxilar e o enxerto de osso autógeno selecionaram 10 pacientes não fumantes e sem nenhuma doença sistêmica que necessitavam de levantamento bilateral de seio maxilar e posterior reabilitação protética com implantes osseointegrados. O procedimento realizado por Mazzonetto, Serra e Silva, Albergaria-Barbosa (2005) em 2 etapas revelou que clinicamente a área que recebeu o enxerto de osso autógeno apresentava qualidade e quantidade óssea superior a área onde foi utilizada a BMP com uma formação óssea mais completa, portanto o osso formado é melhor quando o enxerto é realizado com osso autógeno. Na análise histológica o osso neoformado apresentou-se diferente nas duas áreas comparadas, com o osso autógeno apresentando um aspecto mais organizado, portanto apresenta um trabeculado ósseo menos compacto e menos organizado do que o osso autógeno.

Herford; Boyne (2008) revelam em 14 casos clínicos de pacientes, que apresentavam, por motivos diversos, defeitos ósseos de dimensão considerável na mandíbula foram tratados com rhBMP-2 na concentração de 1,5 mg/ml e todos apresentaram sucesso clínico com tratamento sem associação com enxerto ósseo. Herford; Boyne (2008) utilizaram, como modificação da técnica cirúrgica, uma malha de titânio com a finalidade de manter o espaço com a esponja de colágeno e o fator de crescimento em posição, impedindo assim que os tecidos moles comprimissem a região enxertada e diminuíssem o volume de ganho tecidual.

Nos estudos de Carter et al. (2008) os pacientes com defeitos ósseos críticos na mandíbula foram tratados com rhBMP-2 isoladamente, ou em associação com enxerto ósseo autógeno e apenas um caso que foi associado à ausência do uso de um mantenedor de espaço não obteve sucesso possibilitando concluir que esse tipo de defeito pode ser reconstruído com sucesso pelo uso da rhBMP-2 isoladamente, ou em associação com osso autógeno.

É importante destacar a contraindicação de utilização de rhBMP-2 e ao colágeno (Infuse Bone Graft®) para pacientes com hipersensibilidade em áreas com infecção, de tumor, em pacientes grávidas ou planejando gravidez dentro de um período de um ano, em pacientes com idade inferior a 18 anos (ou que ainda não terminaram o crescimento), devido à ausência de estudos que comprovem a interferência no crescimento ósseo (FREITAS et al., 2012).

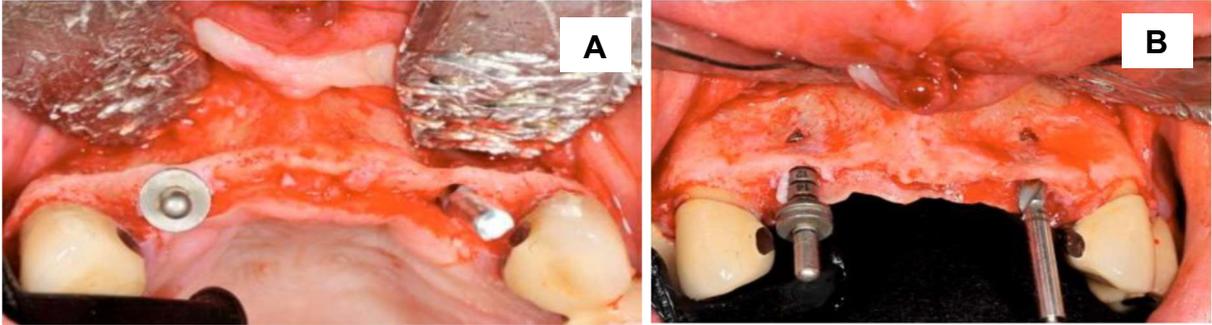
Com o objetivo de avaliar a densidade cicatricial radiográfica em implantes bioativos recobertos por rhBMP-2 humana e compará-los a implantes de superfície rugosa (implante controle) Pacheco et al. (2010) realizou 24 implantes em 12 pacientes, especificamente 2 para cada um e concluiu que os implantes experimentais promoveram, em média, melhora significativa no aumento da densidade óssea pós-operatória quando comparados aos implantes-controle. Comprovado o incremento ao estímulo da densidade óssea com o uso do rhBMP-2 foi possível observar também a melhora das condições locais de suporte ósseo em regiões de menor índice de sucesso dos implantes.

Para levantamento de seio maxilar Hossameldin (2010) teve em seus estudos o objetivo de comparar o uso da BMP-2 utilizada juntamente com esponja de colágeno reabsorvível, com enxerto autógeno retirado da região da tíbia. Com uma amostra de 6 pacientes com idades entre 22 a 58 anos com edentulismo bilateral nos regiões de pré-molar e molar, e presença de, no máximo, 5 mm de remanescente ósseo nessa região Hossameldin (2010) não relatou nenhuma complicação nos procedimentos e concluiu que a rhBMP-2/ACS pode ser uma alternativa segura e aceitável para utilização no levantamento de seio maxilar.

Silva (2011) destaca dois estudos de Zétola; Larson (2010) que teve como objetivo verificar e analisar a utilização da Proteína Morfogenética Recombinante Sintética tipo 2 (rhBMP-2) para reconstrução de maxila atrófica. Os casos preconizaram o uso de proteção mecânica, através de membranas com reforço de titânio, placas de titânio ou telas desse material para que a utilização da rhBMP-2 para a reconstrução de maxila atrófica.

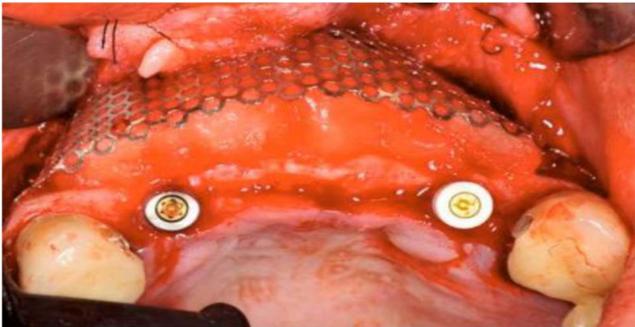
O primeiro caso de Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011) destaca a instalação de implantes na região anterior de maxila com defeito de espessura, associada a enxerto de membrana de colágeno embebida em rhBMP-2 conforme se observa nas Figuras 1 e 2.

FIGURA 1 - Perfuração inicial para instalação de implantes (A) e aspecto vestibular demonstrando as fenestrações na tábua óssea (B)



Fonte: Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011, p. 26)

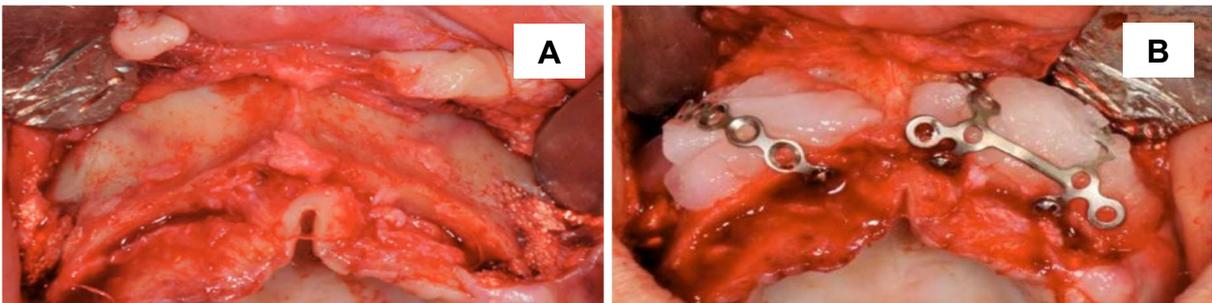
FIGURA 2 - Instalação de implantes Straumann Sla de 3.3x12mm palatinizados e enxerto de esponja de colágeno embebida em rhBMP-2 protegida por tela de titânio



Fonte: Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011, p. 27)

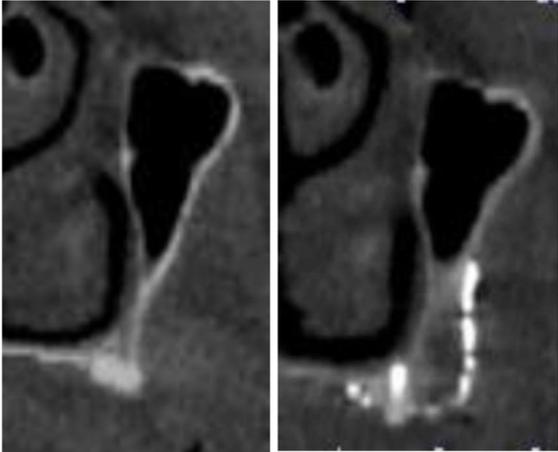
O segundo caso de Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011) de enxerto de esponja de colágeno embebida em rhBMP-2 em maxila atrófica é demonstrado nas Figuras 3 e 4.

FIGURA 3 - Exposição da estrutura óssea da maxila atrófica (A) e colocação da esponja de colágeno embebida por rhBMP-2 e utilização de placas de titânio na manutenção do arcabouço para a formação óssea (B)



Fonte: Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011, p. 27)

FIGURA 4 - Imagem de tomografia computadorizada anterior ao procedimento cirúrgico e após quatro meses e meio

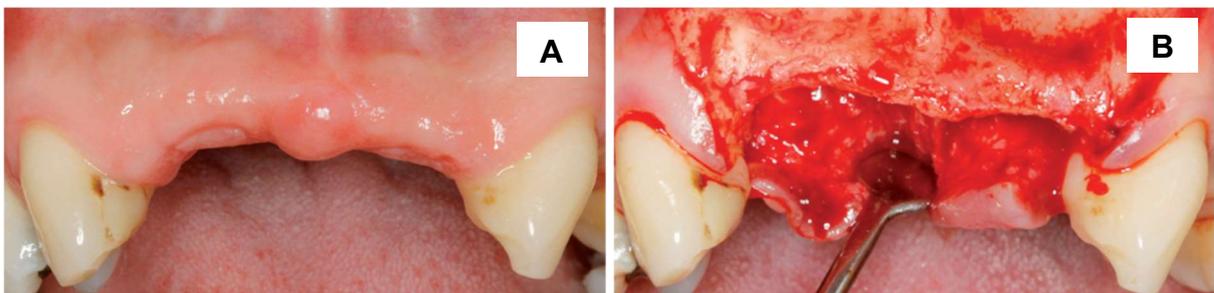


Fonte: Zétola; Larson (2010 apud Silva, 2011, p. 28)

Gonzalez (2011) utilizaram 8 pacientes para utilizar a BMP-2 para aumento do seio maxilar e colocação do implante, Após 30 implantes na região posterior da maxila e o acompanhamento entre 3 e 15 anos concluíram após o sucesso conferido em longo prazo que a utilização da BMP-2 como substituto ósseo no procedimento de levantamento de seio maxilar fornece boa qualidade e quantidade óssea para posterior colocação de implantes.

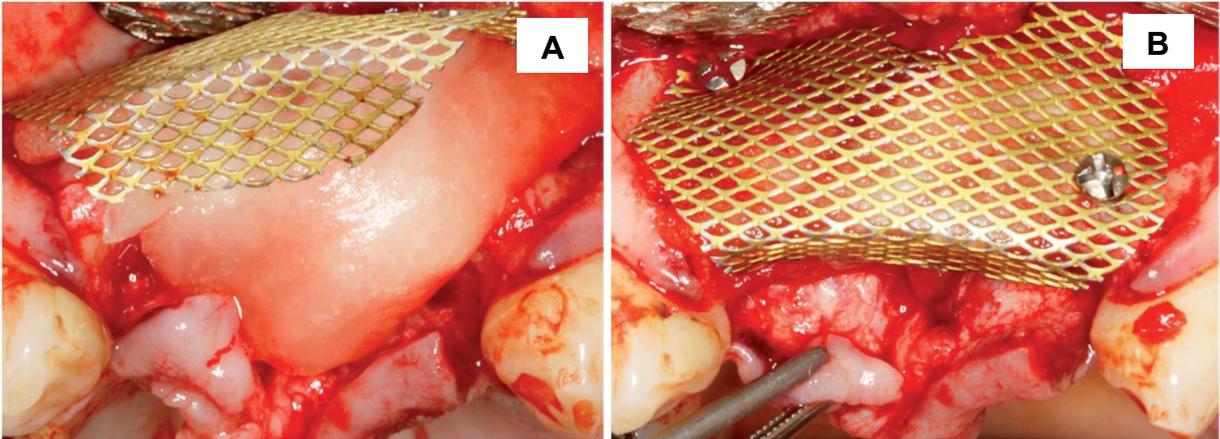
Freitas et al. (2012) destacam os resultados de estudo que tiveram como objetivo instalar implantes osseointegráveis na região anterior da maxila após diagnóstico que evidenciou a necessidade de enxertia óssea na região entre dentes caninos superiores. A enxertia óssea foi realizada com rhBMP-2 (Infuse Bone Graft®, Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN - EUA). As Figuras 5 e 6 demonstram o caso inicial e os procedimentos cirúrgicos realizados.

FIGURA 5 – Frontal inicial (A) e visualização do leito receptor e incisões – frontal (B)



Fonte: Freitas et al. (2012, p. 114)

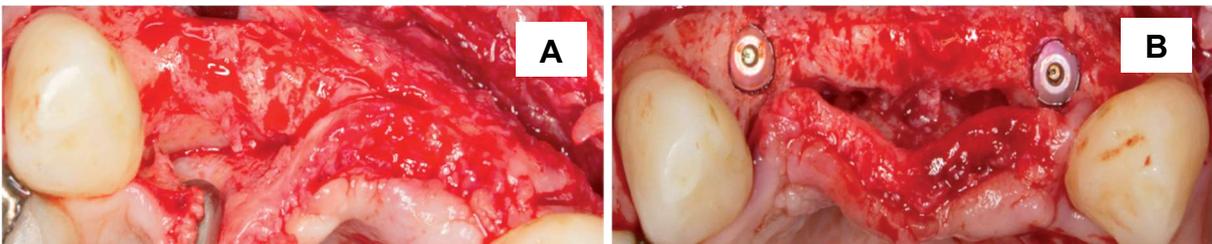
FIGURA 6 – Preenchimento do espaço com a esponja de colágeno previamente embebida com rhBMP-2 entre a malha de titânio e o leito ósseo (A) e estabilização final da malha de titânio com a utilização de parafusos de fixação (B)



Fonte: Freitas et al. (2012, p. 114)

A tomografia realizada por Freitas et al. (2012) após seis meses do procedimento revelou o aumento de tecido mineralizado permitindo o planejamento para a instalação dos implantes. Na área previamente enxertada foram instalados Dois implantes osseointegráveis (3,5 x 11,5 mm Flash HI) conforme demonstra a Figura 7. Após biópsia realizada para a avaliação microscópica do tecido ósseo neoformado e fotomicrografia evidenciou-se atividade celular em favor da formação óssea.

FIGURA 7 - Visualização do tecido ósseo neoformado (A) e visualização do posicionamento dos implantes instalados com quantidade satisfatória de tecido ósseo circunvizinho (B)



Fonte: Freitas et al. (2012, p. 115)

A pesquisa de campo realizada por Moreira (2004) com o objetivo de avaliar o conhecimento e o uso clínico, pelos cirurgiões buco-maxilo-faciais, no Brasil, de BMP como auxílio em reparos de defeitos ósseos da face revelou que os 100

cirurgiões dentistas da área de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial devido à falta de dados clínicos e de divulgação sobre esta proteína e o seu alto custo no Brasil resultaram na sua pouca utilização. Os respondentes da pesquisa evidenciaram também que dos que utilizaram a BMP concordam com o grande potencial dessa proteína como auxiliar no processo de reparação de defeitos ósseos.

A rhBMP 2, 6 e 9 têm melhores propriedades osteogênicas, contudo, a rhBMP-2 tem sido mais utilizada nos procedimentos de implantodontia. Nos casos destacados neste estudo notadamente em todas as utilizações da Proteína Morfogenética Recombinante Sintética tipo 2 (rhBMP-2) houve sucesso nos procedimentos como vantagens destaca-se o conforto do paciente, por não necessitar de uma área doadora, o tempo cirúrgico é menor, não há restrições de volume e não reabsorve como o enxerto autógeno (MIGUEL, 2011).

Todavia, a técnica apresenta como desvantagens o custo extremamente elevado e o fato de sua aplicação ainda não estar indicada todos os tipos de defeito ósseos.

A utilização da BMP designa uma alternativa para pacientes que não querem passar por uma cirurgia para a retirada desse material de enxertia (MIGUEL, 2011).

### 3. CONCLUSÃO

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), originalmente identificadas como componentes osteoindutores em extratos derivados do osso, são conhecidas por desempenharem papéis importantes principalmente como alternativa de substitutos ósseos na implantodontia sendo, atualmente a melhor alternativa para o enxerto ósseo autógeno.

Com o objetivo de verificar a importância da utilização das BMPs na implantodontia este estudo permitiu verificar nos relatos de estudos vistos na literatura que não foram observadas complicações severas ou insucesso na utilização da proteína nos procedimentos.

A BMP mais utilizada é a rhBMP-2 induzindo o osso fisiológico normal em defeitos clinicamente relevantes no esqueleto craniofacial. Morfogênios recombinantes de proteínas recentemente aprovados pelo FDA, como BMP-2 e BMP-7, poderiam ser aplicados em odontologia para facilitar o reparo de estruturas craniofaciais. Além disso, são necessários estudos para o desenvolvimento de materiais transportadores que possuam propriedades mecânicas e praticidade cirúrgica apropriadas para a liberação controlada de BMPs.

O rhBMP-2/ACS aprimora significativamente a regeneração óssea guiada em implantes dentários torneados e gravados na superfície. A tecnologia da superfície do implante dentário não parece influenciar substancialmente a formação óssea.

Aquém da eficácia nos tratamentos odontológicos para pacientes com edentulismo total ou parcial alto custo consiste na menor utilização em procedimentos que necessitem de aumento e manutenção de tecido ósseo.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOYNE, Philip J. M.D. et al. Feasibility study evaluating rhBMP-2/Absorbable Collagen Sponge for maxillary sinus floor augmentation. **Int. J. Periodont. Rest. Dent.**, Carol Stream, v. 17, p. 11-25, 1997.

BRAGDON, B. et al. Bone morphogenetic proteins: a critical review. **Cell. Signal.** v. 23, p. 609-620, 2011.

BRANEMARK, P. I. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience form 10 year period. **Scand. J. plast. reconstr. Surg.** Stockholm, v. 16, p. 101-132, 1977.

CARREIRA, A. C. et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. **J. Dent. Res.**, v. 93, p. 335-345, 2014.

CARTER, T. G. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 66, n. 7, p. 1417-25, jul. 2008.

CAÚLA, A. L. et al. O potencial da proteína óssea morfogenética humana recombinante-2 (rhBMP-2) na regeneração óssea, Rio de Janeiro. **R.B.O.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 4, p 185-191, 1999.

CELESTE, A. J. et al. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine boné. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, U. S. A. v. 87, p. 9843-9847, 1990.

CHIN, M. et al. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. **The Journal of Craniofacial Surgery**, San Francisco, v. 16, n. 5, p. 778-789, sep., 2005.

DALUISKI, A. et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. **Nat. Genet.**, v. 27, p.84-88, 2001.

ESPOSITO, M. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. **Int J Oral Maxillofac Implants.** v. 21, n. 5, p.696-710, 2006.

FREITAS, R. M. et al. O uso de rhBMP-2 para aumento ósseo maxilar: relato de caso clínico. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 66, n. 2, p. 110-117, 2012.

GONZALEZ, M. B. *BMP-2* Used for maxillary sinus augmentation and implant placement: 15 years follow-up after final restorations. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.**, v. 69, n. 9, sep. 2011.

HERFORD, A. S.; BOYNE, P. J. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). **J Oral Maxillofac Surg.** v. 66, n. 4, p.616-624, 2008.

- HOSSAMELDIN, R. H. The Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge versus tibial graft for maxillary sinus augmentation: a clinical, radiographic and histological study. **J Oral Maxillofac Surgery**, v. 68, n. 9, sep. 2010.
- HU, N. et al. BMP9-regulated angiogenic signaling plays an important role in the osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. **J Cell Sci.**, v.126, n. 2, p. 532-541, 2013.
- HUNTLEY, R. **Bone morphogenetic proteins: their role in regulating osteoclast differentiation.** Minneapolis: Elsevier, 2019.
- ITOH, K. et al. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. **Endocrinology**, n. 142, p. 3656-3662, 2001.
- KESSLER, E. et al., 1996). Bone morphogenetic protein-1: the type I procollagen C-proteinase. **Science**, v. 271, p. 360-362, 1996).
- KOIDE, M. et al., 1999). Bone morphogenetic protein-2 enhances osteoclast formation mediated by interleukin-1alpha through upregulation of osteoclast differentiation factor and cyclooxygenase-2. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 259, p. 97-102, 1999.
- KOKABU, S. et al. BMP3 suppresses osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells via interaction with Acvr2b. **Mol. Endocrinol.**, v. 26, p.87-94, 2012.
- LI, H. et al., 2016). Bone morphogenetic protein9 promotes the differentiation of mouse spleen macrophages into osteoclasts via the ALK1 receptor and ERK 1/2 pathways in vitro. **Mol. Med. Rep.**, v. 14, p.4545-4550, 2016.
- LOUREIRO, C. C. S. PRP ou BMPs: qual a melhor opção para enxertia e aceleração de osseointegração nas reabilitações com implantes? Revisão de literatura. **Innov Implant J.**, v. 5, n. 2, p.45-50, 2010.
- LUU, H. H. et al., 2007; Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. **J. Orthop. Res.**, v. 25, p.665-677, 2007.
- MARQUES, L. A. R. V. et al. Application of BMP-2 for bone graft in Dentistry. **RSBO.**, v. 12, n. 1, p. 88-93, 2015.
- MAURER, T. et al. Inhibition of osteoclast generation: a novel function of the bone morphogenetic protein 7/osteogenic protein 1. **Mediat. Inflamm.**, article 171209, 2012.
- MAZZONETTO, R.; SERRA E SILVA F, J. R.; ALBERGARIA-BARBOSA, J. R.. Clinical and histological evaluation of the association between bovine organic osseous matrix and bone morphogenetic protein (BMP) in maxillary sinus augmentation. **Int. J. Maxillofac. Surg.** v. 34, supplement, 2005.

MIGUEL, M.. **A utilização da proteína óssea morfogenética no procedimento de levantamento de seio maxilar**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba.

MISCH, C. M. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for the repair of extraction socket defects: a technical modification and case series report. **Int J Oral Maxillofac Implants**. v. 25, n. 6, p.1246-1252, 2010.

MIYAZONO, K. et al., 2010; Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. **J. Biochem.**, v. 147, p.35-51, 2010.

MOREIRA, A. A. **Estudo da utilização clínica das Proteínas Ósseas Morfogenéticas em cirurgia buco-maxilo-facial no Brasil: São Paulo**. 2004. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

MUELLER, T. D. ; NICKEL, J. Promiscuity and specificity in BMP receptor activation. **FEBS Lett.**, v. 586, p.1846-1859, 2012

NEUHAUS, H.; ROSEN, V.; THIES, R. S. Heart specific expression of mouse BMP-10 a novel member of the TGF-beta superfamily. **Mech. Dev.** v. 80, n. 2, p.181–184, feb. 1999.

NUNES, F. D.; DUARTE, R. C. O uso das proteínas morfogenéticas do osso em Odontologia. **R. Ass. paul. Cirurg. Dent.**, São Paulo, v. 53, n. 4, jul./ago. 1999.

OKAMOTO, M. et al. Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. **J. Bone Miner. Res.**,v .21, p.1022-1033, 2006.

OZKAYNAK, E. et al. OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF-beta Family. **EMBO J.**, v. 9, p.2085-2093, 1990.

PACHECO, C. R. Implantes dentários recobertos com proteína morfogenética óssea recombinante humana tipo-2. **Rev Gaúcha Odontol.**, Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 333-337, jul./set. 2010.

PADOVAN, L.; LUIZ, J.; CLAUDINO, M. Aplicabilidade da rhBPM-2 em procedimentos de enxertia: relato de caso. **J ILAPEO**. v. 7, n. 2,. p. 20-27, 2013.

PEDERSON, L. et al. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 105, p.20764-20769, 2008.

ROSEN, V. BMP and BMP inhibitors in bone. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1068, p. 19-25, 2006.

RUTHERFORD, R. B. et al. Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. **Int. J. oral Maxillofac. Implants.**, v. 7, n. 3, p. 297-301, 1992.

SAMPATH, T. K. et al. Drosophila transforming growth factor beta superfamily proteins induce endochondral bone formation in mammals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 90, p.6004-6008, 1993.

SHEN, B. et al. BMP-13 Emerges as a Potential Inhibitor of Bone Formation. **Int J Biol Sci.**, v. 5, n. 2, p.192–200, 2009.

SHI, C. et al. BMP signaling mediated by BMPR1A in osteoclasts negatively regulates osteoblast mineralization through suppression of Cx43. **J. Cell. Biochem.**, v. 118, p.605-614, 2017.

SILVA, Fabrício. **Avaliação clínica e histológica da eficácia de enxerto heterógeno orgânico bovino associado à proteína óssea morfogenética de embrião bovino em cirurgia de levantamento de seio maxilar.** 2005. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade de Campinas, Piracicaba.

SILVA, P. **A utilização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPS) na implantodontia.** 2011. Monografia (Pós-graduação em Implantodontia) - Faculdade Ingá, Passo Fundo.

SIMIC, P. et al., Systemically administered bone morphogenetic protein-6 restores bone in aged ovariectomized rats by increasing bone formation and suppressing bone resorption. **J. Biol. Chem.**, v. 281, p.25509-25521, 2006

TAZOE, et al. Involvement of p38MAP kinase in bone morphogenetic protein-4-induced osteoprotegerin in mouse bone-marrow-derived stromal cells. **Arch. Oral Biol.**, v. 48, p.615-619, 2003.

URIST, M. R. et al. Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. **Proc. Natl. Acad. Sei. USA.** v. 76, n. 4, p. 1828-1832, apr. 1979.

VADON-LE GOFF, D. J. et al. BMP-1/tolloid-like proteinases synchronize matrix assembly with growth factor activation to promote morphogenesis and tissue remodeling. **Matrix Biol.**, v. 44, n. 46, p.14-23, 2005.

WANG, R. N. et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases. **Genes Dis.**, 1 (2014), pp. 87-105

WINNIER, G. et al. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. **Genes Dev.**, v. 9, p.2105-2116, 1995.

WUTZL, A. et al. Bone morphogenetic proteins 5 and 6 stimulate osteoclast generation. **J. Biomed. Mater. Res.** v. 77, p.75-83, 2006.

YONEZAWA, H. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on bone consolidation on distraction osteogenesis: a preliminary study in rabbit mandibles. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 34, n. 1, p. 270-276, 2006.

ZÉTOLA, A.; PEREIRA, L. A. V. Proteína Óssea morfogenética: do básico à aplicabilidade clínica. São Paulo: Quintessence, p. 285-297, 2010.