

**FACSETE**

**RAINER JOSE BALDOINO DA SILVA**

**RHBMP-2 NA IMPLANTODONTIA**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

**2019**

**RAINER JOSE BALDOINO DA SILVA**

**RHBMP-2 NA IMPLANTODONTIA**

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

Área de concentração: Implante

Orientador: Antonio Carlos Francisco

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

**2019**

Silva, Rainer José Baldoino  
RHBMP-2 na implantodontia / Rainer José Baldoino da Silva,  
2019  
28f.

Orientador: Antonio Carlos Francisco  
Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de  
Sete Lagoas, 2019

1.RHBMP-2 2. Implantodontia 3. Odontologia

I Título

II Antonio Carlos Francisco

**FACSETE**

Monografia intitulada “ **RHBMP-2 na implantodontia**” de autoria do aluno Rainer José  
Baldoino da Silva.

Aprovada em 13/02/2019 pela banca constituída dos seguintes professores

---

Antonio Carlos Francisco  
FACSETE (Orientador)

---

Idelmo Rangel Garcia Junior  
FACSETE

---

José Claudio Maçon

São José do Rio Preto, 13 de fevereiro de 2019

FACSETE

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este meu trabalho os meus pais , José Aparecido da Silva e Eliana Cristina Baldoino da Silva e minha irmã Sabrina Baldoino da Silva, por sempre me apoiarem nos momento de apuro e desespero de fraquejar no caminha, e sempre terem um palavra de conforto para me sustentar na caminhada, dedico também a Deus e bons espíritos que sempre me deram forças para seguir em frente . Obrigado a todos vocês

.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a Deus, aos bons espíritos que sempre me auxiliaram nos meus esforços para conclusão deste curso, aos meus pais José e Eliana a minha irmã Sabrina pelo apoio e ajuda de sempre, aos meus professores do curso e a todos que me proporcionaram para meu crescimento profissional, moral, intelectual e pessoal, me faltam palavras para expressar minha gratidão.

Agradeço aos funcionários do grupo COE, que sempre me atendeu carinhosamente, e me auxiliou nos momentos em que precisei. Não posso deixar de agradecer aos pacientes que passaram por essa instituição, que cederam de boa vontade as cavidades bucais para nosso aprendizado, nessa jornada.

Grato aos meus colegas de curso que sempre com muita disposição estavam lá para grande curva de aprendizado.

Que DEUS abençoe grandemente a todos vocês nessa nova jornada da vida.

**OBRIGADO!**

## EPÍGRAFE

Jesus!

Sem querer, deixo de emitir o sorriso, tranco-me. De outras vezes, sorrio seco, inexpressivo, fora de hora. O sorrir exige meu domínio interior, comunicação, amor. É um projetar e um desdobrar do espírito, que reclama a pureza e o prazer de servir. Jesus, ensina-me a sorrir. Tu és o vibrar da vida, o ponto de chegada e de vitória, a suspensão da alegria e da paz. Peço-te a força que me preteja a tristeza, do desrespeito aos outros; que me faça olhar diretamente nos olhos deles, sentindo-os com um sorrir. Sorrindo para os outros, é para ti que sorrio. Que assim seja!

## RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo, um estudo de revisão de literatura , sobre o uso das da proteína de rhBMP-2 , o seu uso na odontologia. Teve como base de pesquisa artigos científicos nas bases de pesquisa google acadêmico, pubmed , BBO biblioteca da odontologia, scielo . Também se pesquisou seu uso onde são mais indicas, seus efeitos, sua fase histórica, marca comercial. Um dos braços do estudo foi uso em outras arias na medicina, arias atuante ortopedia, e neurologia. Efeitos adversos que proteína pode provocar, seu uso na odontologia moderna. História da descoberta da proteína rhBMP-2. Sua produção em escala industrial. Meios de como produzir através de outros fornecedores. Como é sua função dentro do corpo Humano. Quando foi autorizada, pela FDA. Um breve relato sobre composição como funciona as células óssea. Sua ligação química no organismo, seu princípio de ligação. Uso da proteína nas cirurgias de tramou em odontologia, e na reconstrução do seio maxilar.

**Palavra-chave:** rhBmp-2, implantodontia, odontologia.

## **ABSTRACT**

The present work aims at a review of the literature on the use of the rhBMP-2 protein, its use in dentistry. It was based on scientific research articles in the research bases google academic, pubmed, BBO dentistry library, scielo. It was also researched its use where they are more indicas, its effects, its historical phase, commercial mark. One of the arms of the study was use in other arias in medicine, arias acting orthopedics, and neurology. Adverse effects that protein can cause, its use in modern dentistry. History of the discovery of rhBMP-2 protein. Its production on an industrial scale. Means of how to produce through other suppliers. How is your function within the Human body. When authorized, by the FDA. A brief account of how bone cells work. Its chemical binding in the body, its bonding principle. Use of protein in dental surgery, and reconstruction of the maxillary sinus.

**Keyword:** rhBmp-2, implantology, dentistry.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. 2.DESENVOLVIMENTO .....	14.
3. 3. CONCLUSÃO .....	25
4. 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26

## 1. INTRODUÇÃO

Há muito tempo vem se estudando as várias formas de reconstrução de um sorriso perfeito, a humanidade está sempre querendo ter de volta o seu sorriso e sua função mastigatória. Existem relatos de uso de prótese intraóssea em caveiras de tribos astecas, onde foram implantados pedaços de marfim, pedras preciosas e até mesmo o ouro era utilizado, todas em formato de coroas dentárias para substituir a falta de dentes.

A enxertia óssea é utilizada desde a antiguidade, inicialmente para corrigir defeitos da calota craniana. Com a evolução das técnicas de cirurgia, assepsia e anestesia, o enxerto ósseo passou a fazer parte do arsenal cirúrgico; et. al. (Rev Bras Ortop. 2008;43(3):59-68).

Em 1889, Senn notou que o osso descalcificado induzia a consolidação de defeitos ósseos com osteomielite. (Ivone Adelina Cavalca).

Na década de 30 Levander observou que o extrato bruto de osso induzia a neoformação óssea quando injetado em tecido muscular. (Ivone Adeline Cavalca).

Lacroix formulou a hipótese do papel osseoindutor de alguma substancia presente no tecido ósseo, nomeando-o de osseogenina. (Ivone Adelina Cavalca).

Com os avanços da evolução do homem, e varias tentativas de ter um sorriso perfeito e voltar a ter, a função mastigatória. Um cientista chamado Marshall Urist fazendo estudo sobre matriz óssea desmineralizada nota algo diferente.

Em um trabalho clássico, quando implantada a matriz óssea desmineralizada no abdômen de coelhos e ratos, um autor induziu a formação óssea heterotópica. Por ocorrer formação óssea em um lugar onde não havia células ósseas, passou-se a acreditar então que células-tronco mesenquimais teriam sido atraídas quimiotaticamente ao local de implantação e induzidas a formar cartilagem e osso. (Rodrigo Salbego Bueno\*)

Em 1965, Urist implantou uma matriz óssea desmineralizada em tecido de roedores e verificou que este procedimento induziu a formação de osso e de cartilagem. Mesmo não sendo possível indicar com exatidão de quantas moléculas eram compostas o extrato ósseo, identificou como sendo de

procedência proteica e chamou de proteína morfogenética óssea. (Ivone Adelina Cavalca).

BMP é a sigla utilizada para a denominação inglesa Bone Morphogenetic Proteins, descrito primeiramente por Marshall Urist em 1960 (Urist 1965). (Cassio R.A. Ferrigno<sup>2</sup>, Marcos I. Della Nina<sup>3</sup> e Denise T. Fantoni<sup>2</sup>).

Com passar dos anos e estudos mais aprofundados e com o avanço da tecnologia ainda tendo muito a se estudar sobre esta proteína, como ela se liga a matriz óssea e produz osso.

O isolamento e a purificação das moléculas causadoras da formação óssea foi um processo muito difícil por conta da pequena quantidade de proteínas e a sua forte adesão aos componentes orgânicos e inorgânicos da matriz. Segundo RIPAMONTI & REDDI (1994) et. al. (Ivone Adelina Cavalca).

Após longos anos de estudos, foi possível organiza-la, e com o advindo da engenharia genética que facilitou e ajudou em novos estudos mais profundos.

Classificadas como um subgrupo da superfamília dos fatores de crescimento transformadores beta (TGF- $\beta$ , do inglês transforming growth factor- $\beta$ ), as BMP são polipeptídios multifuncionais que desempenham importante papel em uma gama de funções e processos celulares como a embriogênese, o crescimento e a diferenciação celular, e a cicatrização óssea e reparo de fraturas. (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, n.3, p.491-496, jul./set., 2011).

Como a descoberta do seu princípio de formação óssea por matriz desmineralizada, foi possível então fazer novas descobertas desta proteína. Ela não tinha só um tipo, mas sim várias outras fontes, onde foram purificadas.

O próximo grande avanço foi a purificação de três BMP a partir de osso bovino, as quais foram posteriormente denominadas BMP 1, 2 e 39. (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, n.3, p.491-496, jul./set., 2011).

Junto com este estudo, veio a facilitar a ligação desta proteína com DNA, facilitando sua produção em larga escala comercial, esta proteína foi unida a RNA de alguns mamíferos para produção e venda desta proteína. Até o momento foi descoberta cerca de 20 tipos diferentes de BMP sendo as mais comercializadas as do tipo; (A atividade de fosfatase alcalina, um importante marcador de formação óssea, estava consistentemente aumentada após o

tratamento das células com BMP-2, BMP-6 e BMP-9. Concluiu-se que estas três BMP são as mais potentes na promoção da diferenciação celular rumo à linhagem osteoblástica) (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, n.3, p.491-496, jul./set., 2011).

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Princípios de ação da rhBMP-2

O princípio da proteína, é de produção e matriz óssea, então vamos entender um pouco de como é a produção em larga escala industrial, como ela funciona, onde se liga, qual a indicação e suas características?

O mecanismo de ação das BMPs, não é completamente entendido, acredita-se que elas promovam a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e condroblastos, e subsequente neoformação óssea. (RUTHERFORD et al, 1992). (Josimar Camelo; Unicamp 2001).

Como a BMP age localmente, a proteína deve ser implantada no sítio a ser reconstruído por meio de uma matriz que previna a eliminação imediata da mesma. Idealmente, a matriz promove uma taxa de liberação previsível e contínua, estendendo-se por um período maior. Procede-se uma “liberação como dose de ataque” (burst release), para recrutar células indiferenciadas para o sítio de implantação, seguida de liberação gradual que promove a diferenciação de células osteoprogenitoras para osteoblastos. (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, n.3, p.491-496, jul./set., 2011).

Por quimiotactismo, numerosas células são recrutadas para o local, nomeadamente neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos (reação de corpo estranho). Estas últimas além da sua atividade fagocítica, estimulam a ação dos linfócitos, fibroblastos, osteoclastos e células polimorfonucleares. et. al. (ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(4): 153-162).

Sabe-se que a BMP é uma proteína difusível e é necessário manter certo nível de concentração no local da implantação para iniciar a cascata de osseoindução in vivo. Liberação gradual de BMP pode ser estabelecida pelo uso de carregadores como hidroxiapatita, colágeno, fibrina de coágulo, gesso Paris, ou materiais biodegradáveis, como poliácido lático ou copolímero de poliácido lático e poliácido glicólico. (Rodrigo Salbego Bueno).

Bone Morphogenetic proteins (BMP) ou Proteínas Ósseas Morfogenéticas são fatores de crescimento pertencentes a superfamília dos Fatores Transformadores do Crescimento (TGF- $\beta$ ). BMP's são glicoproteínas responsáveis pelo recrutamento de células osteoprogenitoras para os locais de formação óssea. et. al. (Dario Paterno Junior).

Tendo em vista resultados positivos outros meios de industrialização foram testados; alguns estudos mais avançados têm feito esta produção da proteína em outras fontes como por exemplo uso de bactérias.

Atualmente estas proteínas são produzidas por recombinação genética, em bactérias *Escherichia coli*. Esse avanço na técnica para industrialização do produto tem repercussões importantes na viabilização das BMP como alternativa de bio-material para aplicação na odontologia, com valor agregado moderado quando comparado a técnicas anteriores mais complexas e dispendiosas. (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 333-337, jul./set. 2010.).

São alguns meios que, grandes indústrias vêm procurando para baratear o custo final para os consumidores.

Com passar dos anos algumas pesquisas mais avançadas tem uma maneira prática de obter esta proteína.

Segundo o autor, a purificação das BMPs pode ser alcançada usando esse sistema de reconstrução, foi purificado a atividade de BMP de aproximadamente 300.000-fold de osso bovino<sup>4</sup>. De uma sequência de aminoácidos de extrato altamente purificado<sup>5</sup>, obtiveram clones de DNA que continham o código de cada proteína. Ao todo, obtiveram 8 proteínas e 7 delas denominadas de BMP's e apresentam características estruturais semelhantes. Através da purificação da BMP presente em osso bovino chegou-se a detalhes sobre a identificação e clonagem molecular de fatores com atividade da BMP. (Dario Peterno Junior).

Muito importante a utilização de carreadores corretos para ajudar na produção e dissipação desta proteína, deixando protegido o local onde a o desejo do profissional em reabilitar osso no local. Pois se não utilizar os carreadores ou ligante correto, pode colocar todo o trabalho a perder, assim sendo a proteína será reabsorvida pelo organismo.

NUNES et al (1999) afirmam que muitos estudos têm mostrado resultados promissores das BMPs, em praticamente todas as áreas da odontologia, como a periodontia em que a BMP aumenta a reparação de osso, cimento e tecido conjuntivo; na dentística, havendo formação de dentina quando usada como agente capeador pulpar; na implantodontia quando usada no reparo ósseo em defeitos perimplantar, promovendo uma osseointegração mais rápida

e na cirurgia, para correções de vários defeitos ósseos procedentes de patologias ou fraturas.(Josimar Camelo ; Unicamp 2001).

Alguns trabalhos relatam que aplicação de rhBMP-2 diretamente no tecido ósseo provoca reações de calcificação originalmente encontradas no processo embriológico. As BMPs podem recuperar processos tipicamente de remodelação como finalidade terapêutica, gerando um tecido ósseo maduro compatível com as características de resistência mecânica, distribuição de trabéculas e capacidade auto remodeladora do tecido ósseo maduro, 7,9,22-24. (RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 333-337, jul./set. 2010)

SATO et al (1991) afirmam que é necessário utilizar um carreador ideal para que os biomateriais osseointutores possam ser totalmente substituídos por novo osso do hospedeiro, sem deixar resquício do material estranho no local.

O osso autógeno é considerado o melhor material de enxerto há muito tempo, e é atualmente o único material osteogênico disponível ele age na cicatrização óssea durante os processos de osteogênese, osseointusão e osseointusão. (HARRIS, 1997).

Sabe-se que o material ideal para enxerto deve: promover osteogênese; possuir ou permitir a incorporação de citocinas e fatores de crescimento responsáveis pelo mecanismo de ósseo indução; permitir a angiogênese e a ósseo condução; estar disponível em quantidade suficiente para o tratamento proposto; ser de fácil manipulação e aplicabilidade; apresentar estrutura física capaz de manter o espaço para formação óssea; ser reabsorvível; não gerar resposta imune . Assim, por atender a maior parte destes requisitos, o enxerto autógeno é considerado o melhor material na atualidade, mesmo com o inconveniente da necessidade de uma cirurgia extra, que confere maior morbidade ao tratamento. (Rodrigo Salbego Bueno\*).

Sua aplicação; como esta proteína reage, alguns estudos conseguiram identificar sua ação, no organismo suas ligações como o autor refere.

As BMPs podem ser obtidas por um método de recombinação. Após ter sido purificado, esse material é digerido em tripsina como visto anteriormente, tanto as moléculas com 30, 16 e 18 kD, produzindo um grupo de pequenos peptídeos de cada molécula, no qual seqüências de aminoácidos são

determinadas. Essas seqüências são usadas para designar e sintetizar sondas de oligonucleotídeos (uma fita simples de DNA marcado com um radioisótopo como P), que são usados para projetar no genoma bovino ou a biblioteca de DNA complementares. Clones recombinantes (cDNA) foram então identificados, registrando as várias seqüências derivadas de BMP bovino. Esses clones então foram usados para projetar (screen) na biblioteca genômica humana, obtendo assim clones recombinantes codificados nos equivalentes do ser humano, às proteínas morfogenéticas bovinas. (Dario Peterno Junior).

Devido aos excelentes resultados relatados em trabalhos com o uso de rhBMP-2 em humanos na área odontológica e médica, o FDA (Food and Drug Administration), órgão regulador de produtos na área da saúde nos EUA, aprovou em 2002, a comercialização da rhBMP-2, a qual foi introduzida no mercado com o nome de Infuse Bone Graft®. Este produto passou a ser utilizado em larga escala no tratamento de doenças e traumas ósseos na coluna vertebral em humanos e, em 2004, como tratamento coadjuvante em fraturas de tíbia. Mais recentemente, em março de 2007, o uso de rhBMP-2 foi aprovado 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, sendo estes casos denominados de utilização *in label*, ou seja, dentro da aprovação legal (pelo FDA) das indicações do material. (Rev assoc paul cir dent 2012;66(2):110-7).

Atualmente, há a comprovação em diversos estudos experimentais do poder de osseoindução das BMPs. Também em função disso, em 2007, houve a aprovação da combinação de rhBMP-2 e uma esponja de colágeno absorvível pelo FDA norte-americano como uma alternativa de substituto para o enxerto autógeno em levantamento do assoalho do seio maxilar, aumentos ósseos de rebordo e em defeitos associados com alvéolos pós-extrações. (Rodrigo Salbego Bueno\*).

Alguns estudos, em caráter experimental em humanos, já foram realizados a fim de ampliar a aplicação da rhBMP-2 em outros tipos de defeitos ósseos na cavidade oral, sendo considerado um uso *off label*, não aprovado legalmente (pelo FDA) nas indicações do material. A maioria destes estudos foi realizada em mandíbula, principalmente em regiões de grande perda óssea

devido à presença de algum tipo de lesão que levasse à reabsorção óssea. (Rev assoc paul cir dent 2012;66(2):110-7).

Esta esponja de colágeno fora testada por um pesquisador e teve resultados satisfatório, como é descrito logo abaixo, comprovando a eficácia desta proteína, que hoje é um dos milagres da implantodontia e ortopedia e na área odontológica, sendo muito bem aceita pelos profissionais.

O autor mostrou que a combinação rhBMP-2/Helistat, uma esponja de colágeno reabsorvível, é capaz de estimular neovascularização e formação óssea intramembranosa em um defeito de 3 cm na mandíbula de cães. Os enxertos de rhBMP-2/Helistat foram removidos e observados 5,10,14 e 21 dias após a sua implantação. A formação óssea trabécular ocorreu em dez dias. (Dario Paterno Junior).

As BMPs osseointodutoras regulam os três passos da cascata de regeneração óssea, que incluem quimiotaxia, mitose e diferenciação celular, além do processo de ossificação propriamente dito.

A ossificação induzida por BMPs pode ser realizada de duas maneiras: através de uma formação cartilaginosa prévia (ossificação endocondral ou indireta), que estimula células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem, inicialmente, em fenótipo condroblasto. O tecido cartilaginoso previamente formado servirá como base para uma segunda onda de migração e diferenciação de células indiferenciadas em osteoblastos. O outro tipo de formação óssea ocorre através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas (ossificação intramembranosa ou direta). (Rev assoc paul cir dent 2012;66(2):110-7).

Segundo Potter e Ellis III (2004), as propriedades de um material ideal para enxerto ósseo são: ser quimicamente inerte, biocompatível, não alérgico, não cancerígeno, de custo aceitável, passível de esterilização sem que haja alteração de sua composição química, de fácil manipulação, de fácil conformação durante a realização da cirurgia, de boa estabilidade (fixação por parafusos) e apresentar radiopacidade. Além disso, o material não deve ser uma fonte passível de crescimento bacteriano, promovendo reabsorção e gerando degraus indesejáveis. Finalmente, o material deve ser totalmente reabsorvível e substituível por novo tecido ósseo. (REVISTA FLUMINENSE DE ODONTOLOGIA – ISSN 1413-2966/ D-2316-1256).

## 2.2 Efeitos Colaterais

Durante todos os estudos descritos, foram questionados se havia alguma contra indicação ou efeito adverso, quanto ao uso da rhBMP-2 , segundo as pesquisas pelos, relatadas nos artigos estudados, não há relatos dentro da área odontológica, sobre efeitos adversos tendo apenas relatos de edemas, onde tem um reversão, com alto controle.

No entanto, fazendo revisão de alguns artigos na área da medicina, onde ela é mais empregada, na ortopedia quando é usada em cirurgias de artrodese, as regiões em que mais se utiliza esse método, é a coluna vertebral e neurocirurgias. Existem alguns relatos de efeitos colaterais. Como descrito no parágrafo abaixo pelo autor.

No documento enviado ao FDA em 2002, efeitos adversos como inflamação precoce e tardia, e até mesmo complicações geniturinárias, como ejaculação retrógrada, foram reportadas mais frequentemente com a utilização do rhBMP-2 do que com a utilização do enxerto ósseo autógeno da crista do ilíaco no procedimento de artrodese vertebral. É importante salientar que os efeitos adversos mencionados neste parágrafo se referem a efeitos colaterais locais em aplicações da rhBMP-2 em procedimentos de fusão lombar (artrodese) anterior. (Rev assoc paul cir dent 2012;66(2):110-7)

Durante o seguimento, um animal de cada grupo apresentou quadro de déficit neurológico progressivo de membros inferiores, evoluindo para paraplegia total na quarta semana de seguimento pós-operatório. Apresentavam ainda episódios de infecção urinária, sendo assim excluído do experimento. Não foram observadas outras complicações. (ACTA ORTOP BRAS 13(1) – 2005).

Como mesmo, o autor se refere durante os estudos, alguns destes efeitos não foram mencionado a FDA , pois estavam com medo das reações dos pacientes e dos profissionais na da área da saúde. E segundo o autor este efeitos desaparecem dos artigos.

Outro ponto importante fora, os autores a maioria deles disse que estes efeitos não estão relacionados a proteína em si, pois a mesma não tem relação direta. Mais sim, a pois operatória dos pacientes.

### 2.3 Ortopedia

Desde os primeiros relatos de enxertos ósseos realizados, vários materiais têm sido apresentados como alternativas para enxertos ósseos, tornando assim, necessária a realização de estudos específicos para a demonstração de resultados, com a utilização de enxertos não autólogos na coluna vertebral. (ACTA ORTOP BRAS 13(1) – 2005).

As proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic proteins* [BMP]) são fatores de crescimento multifuncionais que pertencem à superfamília do fator de crescimento transformador beta (*transforming growth factor beta* [TGF-beta]). Elas foram introduzidas no cenário médico para promover a consolidação óssea, com a proposta de menor morbidade em relação aos métodos usuais de colheita de enxerto ósseo, são o único indutor ósseo com nível I de evidência clínica. A Agência Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* [FDA]) aprovou seu uso em julho de 2002 para artrodese de coluna lombar por via anterior. (rev bras ortop. 2017;52(2):124–140).

A correção das falhas ósseas advindas de diferentes etiologias é um desafio para a medicina moderna. São muitos os fatores que concorrem para o surgimento dessas falhas, como as sequelas resultantes de acidentes de trânsito, ferimento por arma de fogo e traumatismos em esportes de risco, além de situações em que há necessidade da reposição de perdas ósseas ou estímulo para a formação óssea, como nas enxertias realizadas nas artrodeses da coluna vertebral, principalmente nas cirurgias para escoliose, ressecção de tumores musculoesqueléticos, revisões de artroplastias e o tratamento das pseudartroses. Também na área da cirurgia craniofacial e implantodontia, frequentemente há necessidade de reconstituir estruturas ósseas perdidas. et. al. (Rev Bras Ortop. 2008;43(3):59-68).

O êxito da aplicação de um material no organismo, depende essencialmente de dois factores: - a sua biofuncionalidade a qual está diretamente relacionada com a capacidade do biomaterial desempenhar uma determinada função (ou parte desta) do organismo. - a sua biocompatibilidade que se baseia na análise das reações ocorridas na superfície do implante, não só aquando da sua implantação, mas também ao longo do tempo, quando este sofre um processo de degradação e desgaste. (ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(4): 153-162).

No estudo de Baskin et al, que analisou a artrodese da coluna vertebral cervical com uso de enxerto homólogo e BMP-2 (INFUSE ®), o resultado foi de equivalência com enxerto autólogo. Portanto, entendemos que o BMP-2 é o substituto ósseo com estudos de melhor qualidade em seus métodos, com forte sugestão de que seja ao menos equivalente ao enxerto autólogo. (Rev Bras Ortop. 2008;43(3):59-68).

Alguns relatos também como de autores em fazendo usa das BMPs em paciente que precisão, fazer usa da gaiola de titânios , como sita o autor logo a baixo .

A artrodese da coluna é uma ferramenta para o tratamento de doenças degenerativas, traumáticas, neoplásicas e infecciosas da coluna vertebral, pode ser feita com fusão intersomática, fusão posterior ou posterolateral e fusão circunferencial. Os exemplos mais usados de BMP são a BMP-2 humana recombinante (a rhBMP-2 é aprovada para artrodeses intersomáticas lombares anteriores [*anterior lumbar interbody fusion* – Alif]) e a BMP-7 humana recombinante (a rhBMP-7 recebeu o status de dispositivo com liberação humanitária para revisões de artrodeses lombares posterolaterais). (rev bras ortop. 2017;52(2):124–140).

As BMPs foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar os resultados clínicos através da promoção da cicatrização óssea e da redução da morbidade dos EOs, ainda considerados como “padrão-ouro” na artrodese multinível da coluna.<sup>1,2</sup> A artrodese da coluna é indicada para o tratamento de várias patologias, inclusive instabilidade da coluna secundária ao

trauma, infecção ou neoplasia, bem como dor axial intratável causada por perturbações degenerativas. A fusão é difícil devido à má qualidade óssea local, além de que fusões longas apresentam uma variável negativa que inibe uma fusão sólida. As BMPs são estudadas como uma possível solução para esse problema. (rev bras ortop. 2017;5 2(2):124–140).

A maturação e remodelação que encerram este processo, salientam a semelhança que existe com a fisiologia da formação do calo ósseo, subsequente a uma fractura. (ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(4): 153-162).

Para Toriumi e Robertson, um dos fatores mais importantes que podem determinar o sucesso ou fracasso de enxertos ósseos indutores em cirurgias reconstrutivas é a eficiência do material carreador. O carreador ideal deve aumentar a exposição dos tecidos do hospedeiro à substância de crescimento e assegurar uma distribuição uniforme sem permitir que o material implantado ultrapasse os limites do sítio. O carreador deve ser absorvido à medida em que for ocorrendo a formação óssea. Além disso, deve ser seguro, biodegradável, biocompatível e formulado para permitir tamanhos e formas adequados para o enxerto. (ACTA ORTOP BRAS 13(4) – 2005).

A literatura atual mostra BMP para ser uma técnica de enxerto seguro e eficaz no tratamento de ASD. Os cirurgiões de coluna podem atualmente estar usando doses sub-ótimas de BMP. O benefício de aumentar a taxa de fusão deve ser pesado contra o aumento do risco de radiculite e complicações neurológicas nessa população de pacientes. (Eur Spine J (2017) 26:2094-2102).

Como todos grandes pesquisadores já disse a BMP é bio material mais indicado na atualidade no processo de regeneração óssea, muito a de estuda sobre técnicas e mais BMP para o uso na ortopedia, neurologia.

## **2.4 Uso de BMP em seio maxilar**

Para Knington et. al. (1981), Marx (1992) os enxertos ósseos tem como objetivo principal restaurar a continuidade mandibular, a elevação do seio maxilar ou quando é colocado num “espaço morto” preenchido de coagulo

sanguíneo. Este espaço morto é hipóxico, ácido, contendo plaquetas, leucócitos, células da linha vermelha e fibrina, numa complexa rede em torno aos osteócitos, osteoblastos do endóstio, além das células do enxerto. (innovations implant jornal- BIOMATERIALS AND ESTHETICIS.).

Além do colágeno e hidroxiapatita, o osso apresenta, ainda, três principais tipos celulares:

- osteoblastos: produtores da parte orgânica da matriz (colágeno I, proteoglicanos e glicoproteínas). São capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando da mineralização da matriz óssea.

- osteócitos: localizados em cavidades no interior da matriz óssea e, que através de seus prolongamentos, estabelecem contato e permitem o fluxo de íons e moléculas como hormônios que controlam o crescimento e desenvolvimento dos ossos.

- osteoclastos: células gigantes, de origem hematopoiética móveis e multinucleadas que reabsorvem tecido ósseo. Osteoblastos e osteoclastos são fundamentais para a manutenção do equilíbrio entre a aposição e reabsorção deste tecido. O balanço entre estas atividades pode ser ameaçado em circunstâncias especiais tais como, lesões, doença e idade avançada. (Renata I Garasi Viana- Campinas-2003).

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. et. al. (Amanda Diniz Lopes- Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Odontologia- Belo Horizonte.).

A reconstrução dos maxilares pelo método de enxertia óssea constitui o procedimento cirúrgico mais utilizado frente à perda fisiológica ou traumática a que esses ossos estão sujeitos (HAWTHORNE, 2010). (VOL. 2 - ANO XVIII - Nº 38).

No entanto, estudos prévios mostraram que a morbidade e outros desfechos relatados pelos pacientes foram melhorados nas abordagens de rhBMP - 2, em comparação com os procedimentos de autoenxerto ósseo (coleta intraoral e extra-oral, pois não é necessária a área doadora). Estudos de longo prazo são necessários para determinar o custo-benefício dos procedimentos de aumento do soalho sinusal para pacientes que necessitam de reconstrução do implante.( Clin. Oral Impl. Res 27, 2016 / 1349-1359).

### 3. CONCLUSÃO

Após vários artigos, teses, estudos de caso, estudos históricos, chegamos a conclusão que a Proteína Morfo Genética é tudo que os profissionais da área de saúde , cirurgiões dentista, médicos das arias de ortopedia e neurologia estão utilizando e muitos casos a BMP e tento resultados fantástico. Mais também a muito a estudo sobre a proteína pois é algo novo no mundo da aria da saúde.

Nota se também a importância dos estudos na aria de bio- engenharia , onde os pesquisadores junto com grande empresas estão conseguindo produzir em um grande escala comercia, outro informação bem importante que vem junto com bio-engenaharia, que pode ter este salto nos estudos sobre a proteína foi estudo do dna da proteína cujo estudos mostraram cerca de 20 proteínas relaciona a BMP.

Sendo assim a muito que estuda, e se pesquiso, acompanha os paciente que foram submetidos a este tratamento. E quem sabe descobri nova técnicas cirurgias menos invasivas para os pacientes.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

José L. A. Zabeu, Marcelo T. Mercadante; Substitutos Ósseos Comparados ao Enxerto Ósseo Autólogo em Cirurgia Ortopédica- Revisão Sistemática da Literatura, Bone Graft in Substitutes Compared to Autologous Bone Graft in Orthopedic Surgery – Sytematic Literature Review – Rev Bras Ortop 2008; 43(3):59-68.

Ivone A. Cavalca O Papel da Proteína Óssea Morfogenética (BMP) na Reparação do Tecido Ósseo – Univerdade Tuiuti do Paraná. Curitiba 2011.

Rodrigo S. Bueno, Camila Maia, Diego S. Blaya, Micéli B. Guimarães, Magáli B. Guimarães, José R. de Souza; BMPs em Implantodontia : Uma Revisão dos Estudos Clínicos, 2011/ v8n1/ Pagina: 207.

Cassio R. A. Ferrigno, Marcos I. D. Nina e Denise T. Fantoni; Estudo Comparativo Entre as Osteossinteses com Placas e Osteossinteses com Placas Associadas a Enxertos de Proteína Morfogenética Óssea ( Gen-Tech) em Fraturas Distais de Rádio ulna em Cães com Menos de 6 Quilos – Pesq. Vet. Bras. 27(2):65-69, Fevereiro 2007.

Eder M.F. de Oliveira, Nauber de S. Vitoriano , Paulo H. L. de Freitas, Thomaz Wassal, Marelo H. Napimoga; Uso de Proteínas Recombinantes na Reconstrução de Maxilares; Use of Recombinat Proteins for Maxillary Recontruction; RGO – Rev. Gaúcha Odontol, Porto Alegre, v59, nº3, p. 491-496, jul/set , 2011.

Josimar Camilo, Utilização da Proteína Óssea Morfogenética (BMP) na Regeneração óssea em Implantodontia. Revisão da Literatura; Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Manuel Guitterres, Maria A. Lopes, N. S. Hussain, Abel T. Cabral, Luis Almeida, José D. Santos, Faculdade Universidade do Porto; Instituto de

Engenharia Biomédica, Porto; Substitutos Ósseos Conceitos Gerais e Estudo Actual, Arquivos de Medicina; 19 (4) : 153-162.

Dario P. Junior, Fabio S. Mizutani, Gustavo de P. Maia; Proteína Óssea Morfogenética. Bone Morphogenetic Proteins BMP.

Rubens M. de Freitas , Rubens S. Neto, Claudio Marcantonio, Rosemary A. C. Marcantonio , Luis A. V. D. Pereira , Elcio M. Junior; O uso rhBMP-2 para Aumento Ósseo Maxilar: Relato de Caso Clínico ; Rev. Ass. Paul (IR Dent 2012;66(2):1107.

Marcos da V. Kalil, Lílian M. M. Cruz, Ana G. S. Nascimento , Nelson J. F. Graças ; Enxerto Ósseo Particulado Aplicado a Implantodontia, Bone Graft Particulate Applied Implantology. Revista Fluminense de Odontologia – ISSN1413-2966/D2316-1256.

Paulo R. M. Machado, Eduardo B. Puertas, Eulásio Taga, Nelson Nonose, Utilização da Densitometria Óssea com Método de Avaliação dos Resultados da Utilização de BMP Bovina em Artrodese de Coluna em Coelhos; Bone densitometry in Evolution of the results obtained with the use of bovine BMP in spine arthrodesis in rabbits; Acta ortop. Bras 13(1)-2005.

Oberdan R. G. de Oliveira, Saul P. R. Martins, Wynson G. de Lima e Marília M. Gomes; O uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e pseudoartroses, Uma revisão de literatura; Ver. Bras. Ortop., 2017; 52(2): 124-140

Álida L. Cardoso, José C. de A. Magalhães, Gabriel T. Zafflon, Henrique S. Neto, Rafael Antonio e Silvia M. Anselmo; Histologia e Fisiologia do enxerto ósseo autólogo revisão de literatura, Histology and physiology of autogenous bone graft review of the literature, Innovations Implant Journal – Biomaterials and esthetics.

João P. B. C. dos Reis Souza; Efeitos dos BMPs na regeneração óssea: mecanismos de ação e aplicação em Medicina Dentária; Faculdade de Medicina Dentária Universidade do Porto. 2011.

Renata I. Viana; Estudos in vitro citocompatibilidade do POOL de BMP conjugada à Hidroxiapatita utilizando como ósseoindutor; Universidade Estadual de Campinas Instituto de Biologia – Campinas 2003

Marcos da V. Kalil, Lilian M. M. Cruz, Ana G. S. Nascimento, Nelson J. F. Graça; Enxerto ósseo particulado aplicado à implantodontia. Bone Graft particulate applied implantology, Copyright@2012 international Journal of Science dentistry Available online [HTTP://www.ijosd.UFF.br.vol.2](http://www.ijosd.UFF.br.vol.2) enoXVIII – nº38

Guo Hao Lin, Glendale Lim, Hsun – Liang Chan, William V. Giannobile, Hom – Lay Wang\_Clinical Oral Implants Research.Review, Recombinant human bone morphogenetic protein 2 outcomes for maxillary sinus floor augmentation: a systematic review and meta analysis.

Anthony Boniello, Nancy Worley, Shearwood Mc Clelland III.. Bone morphogenetic protein in adult spinal deformity surgery: a meta -analysis\_ Gregory W. Poorman. Cyrus M. Jalai. Peter Passias Eur Spiner J.(2017) 26:2094 – 2102.