

FACSETE – Faculdade de Sete Lagoas

ABO – Associação Brasileira de Odontologia - Santos

Especialização em implantodontia

Mayara Gimenez Enrichi

**A utilização das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMP's) na Implantodontia:  
uma revisão bibliográfica**

Santos - SP

2019

Mayara Gimenez Enrichi

**A utilização das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMP's) na Implantodontia:  
uma revisão bibliográfica**

Monografia apresentada à Facsete –  
Faculdade Sete Lagoas, como requisito  
para obtenção do Título de Especialista em  
Implantodontia sob orientação do Prof. Dr.  
Eduardo Mangolin

Santos - SP

2019

Mayara Gimenez Enrichi

**A utilização das Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMP's) na Implantodontia:  
uma revisão bibliográfica**

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia pela **Facsete – Faculdade Sete Lagoas**

Santos, xx de xxxxxxxx de 2019

---

**Prof. Dr. Eduardo Mangolin**

---

**Prof. Presidente da banca**

---

**Prof. Convidado**

Gimenez Enrichi, Mayara

A utilização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's) na implantodontia: uma revisão bibliográfica/ Mayara Gimenez Enrichi, 2019.

Total de folhas: 33 fls.

Referências bibliográficas p.29

Monografia (Especialização em Implantodontia) – FACSETE – Faculdade Sete Lagoas, Santos, 2019.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mangolin

Palavra-chave: 1. Proteína Óssea Morfogenética. 2. Implantodontia. 3. Maxilofacial.

## RESUMO

O desenvolvimento de técnicas para neoformação óssea ampliou as possibilidades de reabilitação óssea em pacientes ortopédicos e buco-maxilo-facial. No caso da odontologia, a falta de osso, tanto em altura quanto em espessura, são as maiores dificuldades na instalação de implantes dentários. Cerca de 25 % dos pacientes que necessitam de reabilitação por implantes precisam de algum tipo de aumento ósseo que anteceda a reabilitação. Atualmente, vários materiais de enxertia são utilizados com diferentes graus de sucesso. Esses materiais incluem osso autógeno, osso alogênico, substitutos ósseos e uma combinação desses materiais. No entanto, todo esse material tem limitações, tais como desconforto, custo, morbidade advinda da retirada de osso autógeno da crista ilíaca, quantidade inadequada quando o osso é retirado da região intra-oral e demora na cicatrização. Como opção para a substituição do osso autógeno nos procedimentos tem sido bastante utilizada atualmente a proteína óssea morfogenética (BMP). As BMP's são proteínas encontradas em altas concentrações no tecido ósseo e são consideradas as responsáveis pela habilidade indutiva e regenerativa dos enxertos ósseos desmineralizados usadas em terapia periodontal. As BMP's estão se mostrando uma boa alternativa aos pacientes que não querem passar por procedimentos cirúrgicos para retirada de material de enxertia. Essa técnica causa menos desconforto ao paciente e tem sido relatada na literatura como uma técnica com alto índice de sucesso. Contudo, faz-se necessária, ainda, a realização de testes clínicos de longa duração e livres de vieses de qualquer natureza antes que as proteínas morfogenéticas ósseas sejam utilizadas de forma mais ampla na clínica odontológica e maxilofacial.

Palavra-chave: Proteína Óssea Morfogenética. Implantodontia. Maxilofacial.

## **ABSTRACT**

The development of techniques for bone neoformation has increased the possibilities of bone rehabilitation in orthopedic and maxillofacial patients. In the case of dentistry, the lack of bone, both in height and in thickness, are the greatest difficulties in the installation of dental implants. About 25% of patients who require implant rehabilitation need some type of bone enhancement prior to rehabilitation. Currently, various grafting materials are used with varying degrees of success. These materials include autogenous bone, allogeneic bone, bone substitutes, and a combination of these materials. However, all this material has limitations, such as discomfort, cost, morbidity arising from the removal of autogenous bone from the iliac crest, inadequate amount when the bone is removed from the intraoral region and delayed healing. As an option for the replacement of autogenous bone in procedures, bone morphogenetic protein (BMP) has been widely used. BMP's are proteins found at high concentrations in bone tissue and are considered to be responsible for the inductive and regenerative ability of demineralized bone grafts used in periodontal therapy. BMP's are proving to be a good alternative for patients who do not want to undergo surgical procedures for removal of grafting material. This technique causes less discomfort to the patient and has been reported in the literature as a technique with a high success rate. However, long-term, bias-free clinical trials of any kind are necessary before bone morphogenetic proteins are used more widely in dentistry and maxillofacial clinics.

Key words: Morphogenetic Bone Protein. Dental implantology. Maxillofacial.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Substitutos ósseos disponíveis para reconstrução maxilomandibular..... 11

Tabela 2: Características dos BMPs e sua interação com os tecidos corpóreos. .... 20

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. PROPOSIÇÃO.....	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 O que é Proteína morfogenética óssea (BMP)?.....	12
3.2 Tipos de proteínas morfogenética óssea (BMP).....	14
3.2.1 Proteína morfogenética óssea recombinante humana – rhBMP-2.....	14
3.2.2 Proteína morfogenética óssea do tipo 7 (BMP-7).....	19
4. DISCUSSÃO.....	20
4.1 O uso das BMP's na implantodontia.....	20
4.2 Aplicabilidade clínica e resultados do uso das BMP.....	22
4.2.1 Aplicação de diferentes concentrações de rhBMP-2.....	22
4.2.2 Uso da rhBMP-7 na reconstrução de defeitos mandibulares.....	23
4.2.3 Uso da rhBMP-2 na formação óssea e osseointegração no levantamento de seio maxilar.....	23
4.2.4 Eficácia da BMP-2 na reconstrução de fendas palatinas.....	24
4.2.5 Comportamento da associação de matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina ..	24
4.2.6 Eficácia do rhBMP-2/ACS no levantamento de seio maxilar e instalação de implantes dentários ..	25
4.2.7 Uso da rhBMP na reconstrução de maxila atrófica severa ..	26
4.2.8 Uso de rhBMP-2 para aumento ósseo maxilar ..	26
4.3 Perspectivas do uso das BMPs ..	27
5. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..	30



## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de técnicas para neoformação óssea ampliou as possibilidades de reabilitação óssea em pacientes ortopédicos e buco-maxilo-facial. No caso da odontologia, a falta de osso, tanto em altura quanto em espessura, são as maiores dificuldades na instalação de implantes dentários.

A perda do osso alveolar devido à exodontia precoce por doença periodontal, fraturas dentárias e ósseas, tumores, alterações genéticas e até por iatrogenias é alvo de exaustivos estudos no intuito de reestabelecer a altura, o volume e a qualidade óssea perdida. Cerca de 25 % dos pacientes que necessitam de reabilitação por implantes precisam de algum tipo de aumento ósseo que anteceda a reabilitação (BISPO, 2015).

Atualmente, vários materiais de enxertia são utilizados com diferentes graus de sucesso. Esses materiais incluem osso autógeno (retirados da crista ilíaca, tibia, mandíbula ou tuberosidade maxilar), osso alogênico, substitutos ósseos e uma combinação desses materiais. No entanto, todo esse material tem limitações, tais como desconforto, custo, morbidade advinda da retirada de osso autógeno da crista ilíaca, quantidade inadequada quando o osso é retirado da região intra-oral e demora na cicatrização (MIGUEL, 2011).

Ainda segundo Miguel (2011), o osso autógeno é o material que apresenta o maior índice de sucesso, contudo, em alguns casos, sua utilização é restrita. Como opção para a substituição do osso autógeno nos procedimentos tem sido bastante utilizada atualmente a proteína óssea morfogenética (BMP).

BMP's são glicoproteínas responsáveis pelo recrutamento de células osteoprogenitoras para os locais de formação óssea. As BMP's são proteínas encontradas em altas concentrações no tecido ósseo e são consideradas as responsáveis pela habilidade indutiva e regenerativa dos enxertos ósseos desmineralizados usadas em terapia periodontal (APARECIDO et al, 2005).

As BMP's estão se mostrando uma boa alternativa aos pacientes que não querem passar por procedimentos cirúrgicos para retirada de material de enxertia. Essa técnica causa menos desconforto ao paciente e tem sido relatada na literatura como uma técnica com alto índice de sucesso (MIGUEL, 2011).

## **2. PROPOSIÇÃO**

A proposta deste trabalho é apresentar a aplicação das Proteína morfogenética óssea (BMP's) na implantodontia, abordando o histórico, obtenção, pesquisas, características e mecanismos de ação das BMP's bem como sua utilização e efeitos positivos e adversos.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo altamente especializado e contém 33 % de matriz orgânica, dos quais 28 % são colágeno do tipo I e os 5 % restantes são proteínas não colágenas constituídas por osteoneoctina, osteocalcina, proteína óssea morfogenética (BMP) proteoglicanas osseas e sialoproteína óssea (BUSTAMANTE, 2005).

Ainda segundo Bustamante (2005), as reações do tecido ósseo frente à consolidação das fraturas, do reparo alveolar após exodontia, dos enxertos ósseos, da distração osteogênica e do fenômeno da osseointegração nos implantes dentais passam por uma fase inflamatória inicial, seguida de um reparo e, por fim, uma fase de remodelagem. Ainda é preciso relacionar outros fatores para que a resposta do tecido ósseo resulte em formação de osso sadio e com capacidade para receber carga funcional além de desempenhar todas as suas outras funções.

O aumento da quantidade de osso com o objetivo de permitir a inserção de implantes se realiza por meio de várias técnicas e diferentes tipos de materiais, incluindo o osso autógeno, osso alógeno, hidroxiapatita e substitutos osseos compostos (LOURENÇO, 2002). O osso autógeno apresenta os resultados mais previsíveis de sucesso, enquanto os biomateriais citados possuem diferentes índices de sucesso e sua utilização deve seguir critérios rígidos de seleção baseando-se no conhecimento da biologia da formação e reparo ósseo (BUSTAMANTE, 2005).

O material ideal para enxerto deve promover osteogênese, permitir a angiogênese e a osteocondução, estar disponível em quantidade suficiente para o tratamento proposto, ser de fácil manipulação e aplicabilidade, apresentar estrutura física capaz de manter o espaço para a formação óssea, ser reabsorvível e não gerar resposta imune (LOURENÇO, 2002), características encontradas no enxerto autógeno, considerado o melhor material para este fim.

Embasada em achados científicos, a experiência clínica há muito elegeu o osso autógeno como material de eleição para a reconstrução de defeitos ósseos dos maxilares. Suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras, osteocondutoras e nãoantigênicas o asseguram como o material ideal para a resolução clínica de problemas de disponibilidade de tecido ósseo (EHRENFELD e HAGENMAIER, 2002). Contudo, é comum observar certa rejeição por parte dos pacientes à menção da necessidade de colheita e enxertia óssea, e muitos acabam optando por opções

restauradoras alternativas ou aquém do ideal pura e simplesmente em função da necessidade desta etapa adicional. A fim de minimizar este problema, substitutos ósseos estão disponíveis para a tarefa de auxiliar na reconstrução dos maxilares conforme sumarizado na Tabela 1 (OLIVEIRA, et al, 2011).

**Tabela 1: Substitutos ósseos disponíveis para reconstrução maxilomandibular.**

	O que são?	Vantagens	Desvantagens
Baseados em alo-enxertos	Obtidos de cadáveres da mesma espécie do receptor e processado para o uso	Boa disponibilidade; Não necessidade da cirurgia de sítio doador	Potencialmente antigênico; Susceptibilidade à infecção
Baseados em cerâmicas	Sulfato de cálcio, fosfatos de cálcio, vidro bioativo e hidroxiapatita	Boa disponibilidade; Osteocondução	Ausência de elementos orgânicos; Taxas de reabsorção variáveis
Baseados em células	Obtidos a partir de outro sítio do mesmo paciente que será reconstruído	Osteogênese; Não-antigênico	Cirurgia de sítio doador; Reabsorção; Volume limitado
Baseado em fatores de crescimento	Plasma rico em plaquetas (PDGF) e proteínas recombinantes (BMP)	Não-antigênico	Custo; Falta de controle sobre a atividade das citocinas

Fonte: Adaptado de Deatherage<sup>2</sup>.

Procurando um caminho mais confiável e menos invasivo ao paciente, a principal proteína para regeneração óssea foi isolada, a BMP que é alternativa de biomaterial para a aplicação em odontologia.

As BMPs induzem a diferenciação de células mesenquimais para células da linhagem de osteoblástica e também aumentam a função de diferenciação dos osteoblastos (CANALIS et al., 2003). Desta forma induzem a formação óssea através de ossificação endocondral. Células mesenquimais migram para o local do implante e proliferam. Condroblastos, derivados das células mesenquimais, secretam, componentes da matriz extracelular e formam uma estrutura cartilaginosa (MASTROCINQUE et al., 2004).

Diversos produtos sintéticos têm sido utilizados para o preenchimento de defeitos ósseos, bem como na indução da formação óssea, tais como proteína morfogenética, matriz óssea desmineralizada e hidroxiapatita. Além das funções na osteogênese pós-fetal, as BMPs podem exercer múltiplas funções no desenvolvimento embriogênico e organogênico, incluindo esqueletogênese, desenvolvimento crânio facial e dos tecidos dentais (BUSTAMANTE, 2005).

### 3.1 O que é Proteína morfogenética óssea (BMP)?

Proteína morfogenética óssea, também chamado de BMP's são um conjunto de glicoproteínas, de 1 a 18 que pertencem ao TGF (fatores de crescimento transformador), responsáveis pelo recrutamento de células osteoprogenitoras para os locais de formação óssea e pela habilidade indutiva e regenerativa de enxertos ósseos, e são encontradas em altas concentrações no tecido ósseo. São agentes osteoindutores, osteocondutores e induzem células mesenquimais pluripotenciais (células tronco). Estas células se diferenciam em células produtoras de tecido ósseo ou vascular, e são descendentes de histiócitos e células de tecido conjuntivo perivascular.

Osteoindução é a capacidade de induzir a célula mesenquimal indiferenciada, presente na área receptora, e se transformar em uma célula de osso, um osteoblasto, o termo foi definido para um princípio fundamental de regeneração óssea provocado pela ação da BMP.

Osteocondução é a capacidade que o biometral de enxerto tem de servir de arcabouço para a migração de células ósseas.

Para Urist (1965), um fator primordial seria o responsável pela neoformação óssea em sítios carente de tecido ósseo, que foi relatado como uma substância indutora de formação óssea, presente na matriz óssea.

Wozney et al (1988), conseguiram clones de DNA com código de cada proteína obtidos de uma sequência de aminoácidos. Obtiveram oito proteínas e sete delas são BMP's apontando qualidades estruturais equivalentes. Obteve-se particularidades de identificação e clonagem molecular de fatores com atividade da BMP por meio da purificação da BMP de osso bovino.

Foi estabelecido a sequência de aminoácidos e sintetizam sonda de digonucleotídeos com o isolamento de vários polipeptídeos. Assim, viabilizando a clonagem das BMP's 2 até 9, que compõem TGF- $\beta$  (família de fator de crescimento transformador beta).

As BMP's podem se mostrar de duas formas:

- a) Proteínas morfogenéticas ósseas derivadas de osso;
- b) Proteínas morfogenéticas ósseas humanas recombinantes (rhBMP).

Kawai e Urist (1965) observaram a atividade osteoindutora de proteínas tiradas de tecidos dentais bovinos, e foi proposto que eram semelhantes com as proteínas ósseas morfogenéticas bovinas.

Nakashima observou que as BMP's estimulavam mitoses de células mesenquimais e induzem a diferenciação de osteodentinócitos na implantação das BMP's sobre polpas dentárias amputadas de animais.

Bouvers et al. associaram osteogenia (BMP-3) com enxerto desmineralizado seco, congelado com matriz óssea (DFDBA) e determinaram que essa associação aumenta significativamente a regeneração de elementos teciduais como: cimento, osso alveolar e ligamento periodontal.

Ripamonti e Duneas determinaram que temos ação de todas as BMP's na evolução de tecidos com proteínas específicas como nos rins (BMP-3 e BMP-7), no sistema nervoso central e periférico, fígado (BMP-9), Pulmão (BMP-3 e BMP-4), coração, dentes, gônadas, pele e fígado (BMP-9).

Graves e Cochran relataram a família dos cinco fatores de crescimento que possuíam capacidade para induzir regeneração periodontal:

- Crescimento derivado das plaquetas (PDGF);
- Fator de crescimento dos fibroblastos (FGF);
- Fator de crescimento transformador beta (TGF-  $\beta$ );
- Fator de crescimento semelhante a insulina (IGF);
- BMP'S: BMP-4, BMP-5, BMP-6 e BMP-7.

Segundo Mastrocinque et al. (2004), as BMPs 2 a 16 pertencem a superfamília TGF (sendo BMP 1 a única exceção). Elas são osteoindutoras, porém, não possuem atividade mitogênica (osteogênica). A principal função das BMPs 2 a 16 é induzir a transformação de células mesenquimais indiferenciadas em condroblastos, tanto na fase embriogênica como durante o crescimento e cicatrização (WANG; ROSEN; CORDES, 1988).

Ainda segundo os autores, dentro da superfamília, as proteínas podem ser subdivididas em subgrupos de acordo com a semelhança em suas fórmulas estruturais. Por exemplo, a BMP 2 e a BMP 4 são praticamente idênticas (92 %) enquanto que 5, 6 e 7 são 90 % idênticas.

As BMPs 2, 4, 5, 6 e 7 possuem importância fundamental na regulação da formação de tecido esquelético e reparação, sendo que estas proteínas têm diferentes potenciais osteoindutores. As proteínas morfogenéticas ósseas 4 ou 5, por exemplo, precisam estar presentes em grandes quantidades para induzir a mesma quantidade de tecido ósseo que seria induzido pela BMP 2 (MASTROCINQUE et al., 2004 *apud* WOZNEY; ROSEN, 1998).

Estas proteínas são usadas adicionadas ou não a enxertos ósseos. As pesquisas são conduzidas principalmente no estudo da BMP-2, porque esta possui maior capacidade osteoindutora (MASTROCINQUE et al., 2004 *apud* WOZNEY, 1992).

As BMPs estão presentes na matriz óssea em quantidades muito pequenas e provavelmente agem em sinergismo. Algumas delas, por exemplo, as BMPs 2, 4 e 7 atuam na ausência de outras proteínas morfogenéticas (MASTROCINQUE et al., 2004 *apud* BOSTROM et al., 1996).

### **3.2 Tipos de proteínas morfogenética óssea (BMP)**

As BMPs podem ser classificadas em vários subgrupos, incluindo grupo das BMP-2 e 4, grupo das BMP-5, 6, 7 e 8 e grupo das BMP-9, 10 e 15. As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) têm sido implicadas no crescimento e na remodelação de vários tecidos (REDDI, 1997), sendo originalmente identificadas por sua atividade de induzir a formação de ossos e cartilagens.

Estudos recentes têm revelado que as BMPs têm uma grande variedade de efeitos sobre vários tipos de células, incluindo monócitos, células epiteliais, células mesenquimais e células neuronais. As BMPs regulam o crescimento, a diferenciação, a quimiotaxia e a apoptose dessas células e desempenham um papel central na morfogênese de vários tecidos e órgãos (KAWABATA et al., 1998).

#### **3.2.1 Proteína morfogenética óssea recombinante humana – rhBMP-2**

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

Essas proteínas são produzidas por recombinação genética em bactérias *Escherichia Coli*. Modificando essa proteína sinteticamente, obtiveram a proteína morfogenética recombinante tipo 2 (rhBMP-2). É uma versão sintética da proteína natural humana, encontrada em pequenas proporções no organismo.

O produto é constituído de dois componentes: o rhBMP-2 e uma esponja de colágeno absorvível, que é uma matriz implantável, absorvente, leve, branca, maleável de rhBMP-2, feito de colágeno bovino tipo I obtido do tendão flexor profundo de estimular a formação óssea.

O rhBMP-2 é liofilizado, tem o PH de 4,5, é límpido, incolor, livres de substâncias visíveis claramente e em cada milímetro de solução contém:

- 1,5 mg de rhBMP-2;
- 5,0 mg de sacarose, NF;
- 25 mg de glicina, USP;
- 0,1 mg de polysorbato 80, NF;
- 1,0 ml de Água estéril de injeção.

Urist (1965) descobriu que a matriz desmineralizada estimula a formação de novo tecido ósseo em animais de pequeno porte em 1965, levando ao isolamento da BMP.

A rhBMP-2 é única proteína conhecida para indução de neoformação óssea (osteoidução) sendo considerada uma revolução, levando a indução de novo osso exatamente no local da implantação atraindo células mesenquimais do tecido adjacente fazendo com que estas células se diferenciam em osteoblastos iniciando a neoformação óssea.

Em 2002, o FDA (Food and Droug Administration) aprovou o uso de rhBMP-2 em fusão espinhal lombar com LT-cage, após estudos.

Em 2007, o FDA aprovou o rhBMP-2 para procedimentos de enxertias ósseas buco-maxilo-faciais, como levantamento de seio maxilar e aumento de rebordo alveolar.

O rhBMP-2 foi sintetizado por cientistas e engenheiros genéticos identificando e isolando o gene específico que carrega o código para a rhBMP-2, que foi inserido e recombinado dentro do DNA de uma linhagem celular que cresceram e se



multiplicaram resultando no desenvolvimento de uma população de células produtoras de rhBMP-2, que são desenvolvidas dentro de milhares de pequenos frascos chamados de “banco de células” fonte de produção do rhBMP-2. Para manter as células seguras, até que sejam utilizadas para produzir rhBMP-2, elas ficam congeladas a  $-135^{\circ}\text{C}$  em geladeiras monitoradas e com controle de temperatura.

O processo de isolamento e clonagem não precisa ser repetido, pois é necessária uma pequena quantidade de células produtoras para a produção de muitos milhões de unidades de rhBMP-2. Para produzir p rhBMP-2, esses frascos de células produtoras são depositados dentro de uma jarra, contendo nutrientes, que é uma combinação de vitaminas, aminoácidos, minerais e açúcar sem qualquer componente humano, animal ou vegetal, que induzem as células a produzir rhBMP-2, essa jarra é chamada “*spinner flask*”.

Após as células se multiplicarem e produzirem o rhBMP-2, elas são colocadas em um ambiente fechado chamado de “Biorreator”, um computador controlado onde uma produção em larga escala de rhBMP-2 começa após três dias de crescimento, separam as células, que são descartadas, do rhBMP-2 que vai para o processo de purificação em um processo de nano filtração incluso, para garantir a segurança viral, que envolve uma série de quatro colunas de cromatografia.

É feito um número grande de testes completados durante a produção de rhBMP-2, após teste de qualidade para avaliar a pureza, consistência e segurança dos materiais, o líquido é filtrado e congelado desidratado em frascos (rhBMP-2 purificada), para chegar à um resultado final com as seguintes características:

- Produto altamente purificado;
- Processo sob rígido controle;
- Atividade biológica reproduzível.

A quimiotaxia, a mitose, a diferenciação celular e ao processo de ossificação são reguladas através da BMP osteoindutora, a ossificação induzida por essas BMP's são realizadas através de ossificação endocondral ou indireta, ou seja, uma formação cartilaginosa prévia, que estimula células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem em fenótipo condroblástico, essa formação servirá como início para uma outra sequência de diferenciação e migração de células indiferenciadas em osteoblastos.

Essa ossificação induzida por BMP's podem ser realizadas por outro tipo de formação óssea, a ossificação membranosa ou direta, através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas.

A quantidade de BMP inserida é ligada proporcionalmente à quantidade óssea neoformada, graças a sua atuação no processo de remodelação óssea, as altas concentrações de BMP-2 impulsionam a ossificação direta ou intramembranosa.

As células mesenquimais, que são células indiferenciadas, multipotentes e se localizam na medula óssea, no periósteo e no tecido muscular, e que podem se diferenciar nos mais variados tipos celulares como: osteoblastos e condroblastos por estímulo próprio, e os osteoblastos, que produzem neoformação óssea na matriz de colágeno, que é composta de até 30% do osso humano, que liberam sinais biológicos para atrair as células mesenquimais e outras células formadoras de osso para o sítio receptor causando a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos, são os principais culpados pela formação óssea normal e o restabelecimento do tecido que englobam interação coordenada entre células formadoras de osso e sinais biológicos envolvidos na neoformação óssea e remodelagem do tecido, sendo eles fatores de crescimento e outras proteínas.

A quimiotaxia é o estímulo de migração de células formadora de ossos para a área de aplicação em resposta a um estímulo químico, como exemplo as células mesenquimais e osteoblastos penetram a esponja de colágeno com rhBMP-2 aplicada na área enxertada, se proliferam ao redor da área, ligando-se à receptores específicos na superfícies das células mesenquimais promovendo a diferenciação destas células em células formadoras de osso.

Estudos "*in vitro*" têm demonstrado que rhBMP-2 pode aumentar a proliferação de células multipotentes que são capazes de se diferenciarem em osteoblastos, que faz parte da indução de novo osso e a diferenciação de células precursoras em osteoblastos. Demonstram também que a formação óssea iniciada pela esponja de colágeno com rhBMP-2 é um processo de autocontrole do organismo formando um volume esperado de osso fora da esponja implantada em direção ao centro, até que todo material implantado seja substituído por osso trabecular.

A concentração terapêutica do rhBMP-2 comanda a indução de neoformação óssea e é alterada de acordo com a espécie e a taxa de formação óssea do animal testado, concentração do rhBMP-2 e a duração do tempo presente no sítio receptor estão relacionados com a taxa de formação, quantidade e densidade óssea, a baixa

concentração de rhBMP-2 resultam em formação óssea inadequada. Através de administração endovenosa, o rhBMP-2 é rapidamente eliminado na circulação sanguínea. A retenção local é importante para guiar a formação óssea localizada e quando aplicado na esponja de colágeno é lentamente liberado do sítio de implantação, em média, em oito dias.

O restabelecimento do tecido e o remodelamento do osso trabecular induzido pelo rhBMP-2 acontece de forma consistente com a força biomecânica aplicada sobre ele, fazendo-o funcionar com o um osso autógeno. A rhBMP-2 atua especificamente sobre o tecido ósseo induzindo a formação deste tecido, do ligamento periodontal e do cimento.

Em estudos clínicos foram coletados osso humano induzido pelo rhBMP-2, e as biópsias obtidas entre 19 e 27 semanas após a implantação do rhBMP-2 mostram osso lamelar com quantidade de osteoblastos e vasos sanguíneos em moderada à grande quantidade, fortalecendo o mecanismo de ação resultando na indução de osso novo formado.

O uso de rhBMP-2 é promissor e tem apresentado resultados clínicos significativos, porém sua utilização clínica, tanto na odontologia quanto na medicina, foi realizada com cautela.

Uma publicação impactante na área de ortopedia médica colocou sob suspeita a ausência de resultados adversos em publicações realizadas por pesquisadores que receberam fundos da empresa fabricante do produto, outra publicação sobre artrodese de vértebras comparando rhBMP-2 e enxerto ósseo autógeno da crista do íliaco, demonstrou diferenças entre os dados que foram relatados ao FDA, para a aprovação do rhBMP-2, efeitos como inflamação precoce e tardia, complicações genitourinárias, como ejaculação retrograda, foram mencionados regularmente com o uso do rhBMP-2 de que com a utilização do enxerto ósseo autógeno da crista do íliaco no procedimento de artrodese vertebral. Nas publicações posteriores estes efeitos adversos foram desaparecendo, fazendo acreditar que a rhBMP-2 não teria efeitos colaterais quando aplicado na coluna vertebral. É fundamental ressaltar que os efeitos colaterais relatados se referem à efeitos locais em aplicações relacionadas à rhBMP-2 em procedimentos de artrodese vertebral.

A maior ocorrência de adversidades relacionada a rhBMP-2, pode ser causada pelo possível mecanismo de ação da proteína no local aplicado, altas concentrações de rhBMP-2 induzem à ossificação direta ou intramembranosa.

Wang et al. e Wozney et al. (1988), reconhecem que quando implantada em altas doses, a rhBPM-2 pura, pode induzir a formação óssea.

Lyons et al. preconizam que a BMP-2 revela-se em uma diversidade de tecidos embrionários como: epitelial, mesenquimal e esquelético. Assim, RNA de BMP-2 foi encontrada em órgãos como coração, folículos pilosos, botão dentário, mesênquima crânio-facial e outros locais.

June et al. encontraram seis trabalhos em humanos com a rhBMP-2, utilizada na reabilitação de defeitos na crista alveolar e crânio-facial, com níveis favoráveis de crescimento ósseo.

### **3.2.2 Proteína morfogenética óssea do tipo 7 (BMP-7)**

Há também a BMP-7 (proteína morfogenética óssea) ou proteína osteogênica-1 usada e comercializada sob o nome PO-1, é uma proteína capaz de induzir a transformação de células mesenquimais em cartilagem e osso, induzindo a transformação e produzindo tecido ósseo a partir de células não-ósseas, sendo fundamental para o ajuste dos níveis de cálcio no sangue (calcemia) e para o aperfeiçoamento de alguns ossos.

Faz parte da superfamília fator de transformação do crescimento (TGF-  $\beta$ ). É inibida por Noggin e por uma proteína semelhante Chordin, que são expressos na Spemann-Organizer Mangold. O gene BMP-7, localizado no cromossomo 20 posição q13 31, é expressado no cérebro, rins e bexiga. BMP-7 induz a fosforilação de SMAD1 e SMAD5, dessa forma induz transcrição de inúmeros genes osteogênicos. Demonstrou-se que o tratamento BMP-7 é suficiente para induzir a todos os marcadores genéticos de diferenciação de osteoblastos em muitos tipos de células. Usado para ajudar na fusão de corpos vertebrais para evitar trauma neurológico, no tratamento de tíbia não unificada, nos casos de falha no enxerto ósseo e em tratamento de doença renal crônica obstrutiva. Defeitos nesse gene podem causar espondilólise e obstrução uretral.

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 O uso das BMP's na implantodontia

Segundo Praxl (2014), as BMPs possuem características pleiotrópicas, ou seja, a mesma molécula pode produzir efeitos diferentes em células variadas. Quando transcrito, origina uma proteína em forma de homodímero, com duas subunidades de 114 aminoácidos. Têm papel regulador no desenvolvimento da medula hematopoiética, na diferenciação mioblástica, nas células da crista neural em fenótipo neural, bem como, nas fases de migração e adesão de células progenitoras, multiplicação, diferenciação nas linhagens celulares osteoblásticas e condroblásticas, mineralização e remodelação (Tabela 2).

**Tabela 2: Características dos BMPs e sua interação com os tecidos corpóreos.**

BMP	FUNÇÃO
BMP-2	osteoindução, diferenciação osteoblástica, **apoptosi
BMP-3 osteogenina	BMP, mais abundante no osso, controla a osteogênese
BMP-4	osteoindução, desenvolve-se nos pulmões e olhos
BMP-5	condrogênese
BMP-6	diferenciação osteoblástica e condrogênese
BMP-7	osteoindução, desenvolve-se nos rins e olhos
BMP-8	osteoindução
BMP-9	sistema nervoso, sistema retículo-epitelial hepático, hepatogênese
BMP-10	desenvolvimento cardíaco
BMP-11 (*GDF-8 e miostatina)	padrão mesodermal e tecidos neurais
BMP-12 (*GDF-7)	induz a formação de tecido do tendão ilíaco
BMP-13 (*GDF-6)	induz formação de tecidos semelhantes a tendões e ligamentos
BMP-14 (*GDF-5)	condrogênese, aumenta cicatrização de tendões e ossos
BMP-15	modifica a atividade do hormônio foliculo-estimulante

\*GDF= growth/differentiation factor (crescimento/fator de diferenciação).

\*\*Apoptosi= morte celular programada

Fonte: Neurosurg. Focus© 2002 American Association of Neurological Surgeons. Adaptado de: RENGACHARY, 2002.

Duas BMPs têm sido relacionadas com propriedade osteoindutiva em Medicina e Odontologia: a BMP-2 e a BMP-7. Atualmente denominadas rhBMP, a tecnologia recombinante conseguiu gerar comercialmente clones complementares do DNA das moléculas do BMP humano, principalmente a rhBMP do tipo 2, através de sua inserção em células de mamíferos, células de ovário de hamsters chineses, células-tronco (*Stem Cells*) ou mesmo de bactérias *Escherichia coli* (DAUDT, 2012).

Em implantodontia, cirurgia bucomaxilofacial e periodontia, as BMPs têm sido usadas após exodontias, entre as paredes ósseas alveolares do terço cervical e o implante; no enxerto de levantamento do seio maxilar (SANCHES, 2010); mas também em “extrapolações” *off label*, como: ressecções tumorais benignas, defeitos de excisões neoplásticas, mutilações decorrentes de osteomielites, acidentes automobilísticos e balísticos traumáticos, fendas palatinas congênitas, reabsorções maxilo-mandibulares, sequelas de doenças periodontais e exposição de roscas do implante advinda de técnica incorreta ou peri-implantite (PRAXL, 2014 e SANCHES, 2010).

O uso de BMP em enxerto ósseo e implante dentário, é a solução para os mais variados tipos de perda óssea, causada por ausência dentária, infecções entre outros fatores. Necessitamos de uma quantidade mínima de osso em altura e espessura para instalação de implantes dentários, que muitas vezes não é obtido no local de instalação abrindo mão de uma variada quantidade de enxertos sendo o mais indicado o autógeno, ao mesmo tempo sendo o mais invasivo. Procurando uma alternativa menos invasiva, pesquisadores isolaram a principal proteína para regeneração óssea, a BMP.

A aplicação de BMP em implantes fazem os implantes serem bioativos, ou seja, com formação óssea de contato, que otimizam diminuindo o tempo de cicatrização e osseointegração dos implantes.

Saller e Kolb demonstraram a eficácia do preparo concentrado de BMP na indução óssea, em áreas com implantes aparentemente perdidos.

A aplicação de BMP corrige defeitos ósseos e aumenta a perspectiva de tratamento reabilitador em sítios com tipo osso desfavoráveis.

Para Toriumi e Robertson, o material carreador determina o sucesso ou fracasso de enxertos ósseos indutores em cirurgias reconstrutivas. 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.

## **4.2 Aplicabilidade clínica e resultados do uso das BMP**

Segundo Oliveira et al. (2011), o uso clínico das BMP vem sendo divulgado positivamente na literatura pertinente às disciplinas de Implantodontia e Cirurgia bucomaxilofacial. Em estudo prévio em canídeos, foi avaliado o efeito da BMP-2 na formação óssea em defeitos de continuidade na mandíbula. Os autores observaram que, entre os 3 e 6 meses pós-operatórios, a resistência mecânica dos defeitos reconstruídos aumentou consideravelmente, de forma compatível com o grau de mineralização e espessura óssea, outros estudos também registraram resultados semelhantes, desta forma pode-se concluir que a BMP-2 é um bom substituto para o osso medular autógeno particulado na reconstrução de defeitos congênitos dos maxilares.

De acordo com Camelo (2001), dentre os materiais carreadores da BMP, o colágeno foi o mais utilizado em diversos trabalhos, dentre eles os trabalhos de: Rutherford et al. (1992); Nevins et al. (1996); Hanich et al. (1997); Boyne et al. (1997). Segundo esses autores o colágeno é fácil de ser manuseado, adapta-se bem ao defeito, é bem tolerado localmente e sistemicamente, é facilmente reabsorvido e não provoca efeitos adversos inesperados. Resultados semelhantes também foram encontrados nos trabalhos de Margolin et al. (1998) e Cochram et al. (1999).

Ainda segundo o autor, no que diz respeito a utilização da BMP na indução óssea em implantodontia, todos os estudos mostraram resultados satisfatórios.

### **4.2.1 Aplicação de diferentes concentrações de rhBMP-2**

Em estudo com humanos (80 indivíduos), foi avaliada a eficácia na indução óssea obtida com diferentes concentrações de rhBMP-2 associado a esponja absorvível de colágeno tipo I (ACS) em alvéolos pós-exodontia para posterior instalação de implantes dentários. Quando comparado ao grupo controle (apenas ACS, sem a proteína), as duas concentrações de rhBMP-2 empregadas (0,75 e 1,5 mg/ml) foram capazes de aumentar a largura média do alvéolo após 6 meses de cicatrização, sendo que a maior concentração obteve os melhores resultados. Durante a fase de instalação dos implantes, o grupo que recebeu a concentração de 1,5 mg/ml necessitou de menos procedimentos adicionais para ganho ósseo quando comparado aos demais grupos (OLIVEIRA et al., 2011).

Segundo os autores, estes resultados comprovaram a eficácia deste material na obtenção de um rebordo alveolar mais apropriado para suportar implantes dentários

#### **4.2.2 Uso da rhBMP-7 na reconstrução de defeitos mandibulares**

O uso de outra proteína recombinante (rhBMP-7) foi avaliado em 14 pacientes a fim de testar sua aplicabilidade na reconstrução de defeitos mandibulares que variavam de 4 a 8 cm, em seu maior diâmetro. Todos os pacientes apresentaram evidência radiográfica de formação óssea aos 3 e 4 meses pós-operatórios. Dois pacientes tiveram implantes colocados entre 6 e 8 meses de pós-operatório. Segundo os autores, o uso de materiais osteoindutores está se tornando uma alternativa ao enxerto autógeno tradicional da mandíbula, podendo modificar o conceito da abordagem cirúrgica de deficiências e defeitos ósseos na região maxilofacial (OLIVEIRA et al., 2011).

#### **4.2.3 Uso da rhBMP-2 na formação óssea e osseointegração no levantamento de seio maxilar**

Hanisch et al (1997) realizou um estudo utilizando quatro macacos com objetivo de avaliar a formação óssea e osseointegração no levantamento de seio maxilar utilizando a rhBMP-2 juntamente com esponja de colágeno absorvível, para posterior colocação de implantes osseointegrados. Em cada macaco, uma área era preenchida por rhBMP-2/ACS e a outra apenas com ACS (grupo controle). Os implantes de rhBMP-2 e controle foram inseridos no espaço subantral bilateralmente em todos os animais. Após de 3 meses realizou-se a instalação de dois implantes de titânio em cada área onde foi realizada o levantamento de seio maxilar, e um implante adicional imediatamente anterior ao seio maxilar. Portanto havia 3 grupos: rhBMP-2, grupo controle e um grupo onde o implante não abrangia a área do seio maxilar.

Observou-se que o ganho ósseo vertical médio foi acentuadamente maior no grupo com rhBMP-2/ACS que no grupo controle. Houve diferença significativa com relação ao ganho ósseo no espaço subantral, no grupo rhBMP-2/ACS, comparado ao grupo com apenas ACS. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa de densidade entre os 3 materiais e também não houve diferença significativa de contato



osso/implante nos 3 grupos. Observou-se que o osso neoformado tem qualidade semelhante e é próprio para osseointegração que os achados no osso residual.

Com esse estudo conclui-se que a utilização de rhBMP-2 é uma alternativa viável para enxertos autógenos nas cirurgias de levantamento de seio maxilar.

#### **4.2.4 Eficácia da BMP-2 na reconstrução de fendas palatinas**

No estudo que avaliou a eficácia da BMP-2 na reconstrução de fendas palatinas em macacos, realizado por Boyne, Nath e Nakamura (1998), concluiu-se que a BMP-2 é um bom substituto para o osso medular autógeno particulado na reconstrução de defeitos congênitos dos maxilares. Posteriormente, foi avaliada a funcionalidade em longo prazo do osso regenerado por BMP-2 em grandes defeitos segmentares da mandíbula, com a comparação entre os resultados obtidos pela instalação de implantes cônicos em osso regenerado por BMP e em osso reconstruído por auto-enxerto. Enquanto todos os implantes instalados no osso regenerado por BMP se osteointegraram, metade daqueles instalados em osso enxertado falharam. Os resultados histológicos obtidos no grupo em que a BMP foi utilizada, apontaram excelente regeneração óssea em termos da porcentagem da superfície osso-implante preenchida por matriz óssea calcificada. Segundo estes autores, o aumento e a manutenção da densidade óssea, além do bom padrão de remodelação na interface entre o osso-implante cônico indicam a estabilidade em longo prazo do osso regenerado por rhBMP-2.

#### **4.2.5 Comportamento da associação de matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina**

Um estudo realizado por Mazzonetto, Serra e Silva, Albergaria-Barbosa (2005), analisou clínica e radiograficamente o comportamento da associação entre matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina, quando comparado com enxerto autógeno em levantamento bilateral de seio maxilar. Foram utilizados 10 pacientes, 8 mulheres e 2 homens. Não foi encontrada nenhuma contra-indicação para instalação de implantes nesses pacientes. Todos os pacientes eram não-fumantes e não apresentava nenhuma alteração sistêmica. Todos os pacientes selecionados necessitavam de levantamento bilateral de seio maxilar. O critério para seleção desses pacientes é que

todos tivessem menos de 6 mm de remanescente ósseo, pré-determinado por tomografias. Um lado foi preenchido com enxerto autógeno particulado, retirado do ramo da mandíbula (grupo controle) e o lado contra-lateral foi preenchido com a mistura de matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina, ambos sem regeneração óssea guiada. Numa segunda fase, os implantes eram colocados após realização de radiografias panorâmicas. O osso formado foi avaliado clinicamente. Nesse estudo, os autores puderam observar que a área preenchida com a mistura de matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina apresentou uma quantidade inferior de osso neoformado, quando comparado ao grupo controle. Portanto os autores concluíram que o comportamento clínico e histológico do enxerto autógeno foi melhor quando comparado a área q tinha sido preenchida com matriz óssea orgânica bovina e BMP bovina.

#### **4.2.6 Eficácia do rhBMP-2/ACS no levantamento de seio maxilar e instalação de implantes dentários**

No estudo realizado por Alt et al (2005), os autores avaliaram a eficácia do rhBMP-2/ACS no levantamento de seio maxilar e instalação de implantes dentários em 160 pacientes e comparada àquela do enxerto autógeno. Os autores deste estudo avaliaram a formação óssea, osteointegração e a funcionalidade dos implantes aos seis meses e aos dois anos pós-instalação. No que tange altura óssea obtida com o procedimento, nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos aos seis meses pós-enxertia. Neste período, uma maior densidade óssea foi encontrada no grupo com enxerto autógeno. Todavia, esta superioridade não se manteve, uma vez que seis meses após a instalação do componente protético o osso formado na presença de BMP foi considerado mais denso. No entanto, a perda de altura óssea na crista alveolar pós-instalação dos implantes e a taxa de sucesso destes em longo prazo foi a mesma para os dois grupos. Portanto, a possibilidade de se tratar o defeito ósseo com um biomaterial, o qual apresenta o mesmo sucesso de quando se utiliza osso obtido em um segundo sítio cirúrgico suporta a indicação para a BMP.

#### **4.2.7 Uso da rhBMP na reconstrução de maxila atrófica severa**

Pimentel et al (2018), relataram o estudo clínico de um paciente vítima de acidente motociclístico, onde cursou com perda de múltiplos elementos dentários em região anterior de maxila (6 dentes) e osso alveolar associado, evoluindo com atrofia maxilar severa e edentulismo parcial em região estética. Foi indicado a reabilitação oral com prótese sobre implantes dentários, com coroas individuais, visando uma melhor estética, higiene oral e levando em consideração a idade do paciente. Porém, diante do pouco volume ósseo alveolar remanescente, incompatível à instalação direta dos implantes, planejou-se a reconstrução óssea maxilar para posterior instalação destes, para conseqüente confecção de coroas de cerâmica individuais após os 6 meses de osseointegração. Assim, foi realizada a reconstrução óssea, sob anestesia geral, com os biomateriais: enxerto xenógeno (osteocondutor) e a Proteína Morfogenética (rhBMP-2) com propriedade de osteoindução associados à tela de titânio para aposição e mantimento do arcabouço do enxerto. Após 12 meses, foi realizado o segundo tempo cirúrgico para remoção de tela de titânio e instalação de implantes cônicos cone morse, em ambiente hospitalar. No trans-cirúrgico observou-se ganho significativo de volume ósseo em espessura e altura, e aspecto macroscópico de maturação óssea, bem como boa estabilidade primário dos 6 implantes instalados. Essa etapa cirúrgica evoluiu com boa cicatrização e aspecto radiográfico dentro da normalidade, estando em acompanhamento para posterior início de fase protética, após os três meses finais para osseointegração. O uso do enxerto xenógeno e da proteína rhBMP-2 criou condições adequadas para a reabilitação oral com implantes dentários sem a necessidade de um sítio cirúrgico doador diminuindo a morbidade cirúrgica.

#### **4.2.8 Uso de rhBMP-2 para aumento ósseo maxilar**

No estudo realizado por Freitas et al (2012) em um paciente de 41 anos, foi diagnosticada a necessidade de enxertia óssea na região entre dentes caninos superiores previamente à instalação dos implantes osseointegráveis. Como método de enxertia óssea, foi proposto a realização do procedimento de aumento ósseo com a rhBMP-2. Após avaliação clínica transcirúrgica, foi preparado e utilizado, conforme as recomendações do fabricante, uma dose de 4,2 mg de rhBMP-2 a uma

concentração de 1,5 mg/ml, mais duas esponjas carreadoras a base de colágeno bovino tipo 1 (2,5 x 5 cm de tamanho). A malha de titânio foi moldada ao tecido do rebordo ósseo remanescente de forma que se evitasse o tensionamento do tecido mole na região durante o pós-operatório e, conseqüentemente, uma deiscência da sutura; ao mesmo tempo, cuidou-se para que o posicionamento da malha de titânio permitisse um aumento ósseo suficiente para a futura instalação dos implantes osseointegráveis.

A principal queixa do paciente no período pós-operatório foi em relação ao edema facial exacerbado e ao eritema intraoral presentes nos cinco primeiros dias de pós-cirúrgico, sem relato de dor ou qualquer outro tipo de desconforto ou intercorrência. O edema desapareceu espontaneamente em sete dias.

Após seis meses, foi realizada uma tomografia na região previamente operada sendo possível verificar o aumento de tecido mineralizado e planejar a cirurgia para a instalação dos implantes. O caso clínico relatado neste estudo é de uso *off label* da rhBMP-2, onde, a partir de uma situação clínica inicial desfavorável à instalação dos implantes osseointegráveis, conseguiu-se restabelecer a arquitetura óssea através do uso deste material de enxertia, de maneira suficiente para a instalação de implantes, com subsídios histológicos da qualidade do osso neoformado.

### **4.3 Perspectivas do uso das BMPs**

O benefício da obtenção de matriz óssea verdadeira e funcional sem a necessidade de um segundo sítio cirúrgico parece ser a grande vantagem do uso das proteínas ósseas morfogenéticas. Um grande número de ensaios laboratoriais suportam o uso da rhBMP na formação de osso de novo o que torna este material uma grande promessa para o tratamento de defeitos e deficiências ósseas crânio-maxilo-faciais. Entretanto, ainda é relativamente pequeno o número de trabalhos controlados em pacientes. Apesar disso, estes poucos trabalhos apontam resultados animadores, que uma vez levados a termo, consolidarão o papel das citocinas osteoindutoras no arsenal terapêutico de periodontistas, implantodontistas e cirurgiões bucomaxilofaciais. (OLIVEIRA et al., 2011).

Ainda segundo os autores, as evidências de aumento na densidade do osso neoformado após o início da função são uma vantagem adicional das BMPs, em comparação com o enxerto de osso autógeno. Todavia, o custo financeiro desta

modalidade de tratamento ainda é um empecilho para o desenvolvimento de pesquisas e a popularização de seu uso na clínica odontológica. Entretanto, a relação custo-benefício da modalidade para a sociedade como um todo pode ser positiva. Foi demonstrado que, se equacionados os custos diretos (recursos materiais e humanos) e indiretos (prejuízos advindos da demora na recuperação do paciente e sua reintegração às atividades econômicas) no tratamento de fraturas tibiais grau III com rhBMP-2 versus os custos da terapia convencional, a primeira significa economia de recursos em uma perspectiva nacional, em comparação com a segunda. Extrapolações para a cirurgia maxilofacial devem ser realizadas com cuidado, mas não pode se negar que a informação disponível na literatura ortopédica abre a mesma perspectiva para o futuro na Odontologia.

## 5. CONCLUSÃO

A utilização das BMP's no processo de regeneração óssea pode ser utilizada em várias áreas, como a ortopedia e a odontologia. A BMP é mais uma ferramenta disponível para resolução de casos difíceis envolvendo a reconstrução óssea junto com outras ferramentas. Os resultados do uso da BMP já é uma realidade e são ótimos resultados, tanto na ortopedia quanto na odontologia.

As evidências de aumento na densidade do osso neoformado após o início da função são uma vantagem adicional das BMP, em comparação com o enxerto de osso autógeno.

Na área de Implantodontia não há relatos de complicações severas quanto às propriedades tóxicas, imunogênicas ou carcinogênicas da rhBMP-2. Os benefícios apresentados e aspirações potenciais quanto à substituição do emprego do osso autógeno, homogêneo, xenógeno ou mesmo aloplástico nas reconstruções ósseas em Implantodontia incentivam a busca e pesquisas por resultados mais profícuos.

A utilização das BMPs em clínicas e hospitais públicos e privados oneram demais o sistema de saúde, havendo outras indicações e substitutos com relação custo/benefício mais vantajosa. Temos que aceitar que os estudos ainda não chegam a um consenso quanto aos protocolos ideais de indicação, intervenção, acompanhamento a médio e longo prazos, nem tão pouco conseguem estimar como prevenir o sobretratamento.

Portanto, faz-se necessária, ainda, a realização de testes clínicos de longa duração e livres de vieses de qualquer natureza antes que as proteínas morfogenéticas ósseas sejam utilizadas de forma mais ampla na clínica odontológica e maxilofacial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALT, V., DONELL, S. T., CHHABRA, A., BENTLEY, A., EICHER, A., & SCHNETTLER, R. (2009). **A health economic analysis of the use of rhBMP-2 in Gustilo–Anderson grade III open tibial fractures for the UK, Germany, and France.** *Injury*, 40(12), 1269-1275.
2. APARECIDO, A., SANTOS, C. D. O. M., TERESA, M., ALVES, S., & FALOPPA, F. (2005). **O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo.** *Acta Ortop Bras*, 13(4), 194.
3. BISPO, L. B. (2015). **O uso da proteína recombinante no aumento ósseo em Implantodontia.** *Revista Brasileira de Odontologia*, 72(1-2), 30-36.
4. BOWERS, G. M.; REDDI, A. H. **Regeneration of the periodontium in advanced periodontal disease.** *J. Am. Dent. Assoc.* 1992; 122:45-8.
5. BOYNE, P. J., NATH, R., & NAKAMURA, A. (1998). **Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palate defects.** *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(2), 84-90.
6. BUSTAMANTE, G. L. **Princípios biológicos das proteínas ósseas morfogenéticas.** TCC Esp, Period. UFSC, 2006.
7. CAMELO, J. (2001). **Utilização da proteína ossea morfogenética (BMP) na regeneração ossea em implantodontia: revisão da literatura.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
8. CANALIS ET AL. **BMP, Their Antagonists, and the skeleton.** *Endocrine Reviews*, April, v.24, n.2, p.218-235. 2003.
9. CAVALCA, I. A. **O papel da proteína morfogenética (BMP) na reparação do tecido ósseo.** UPT, 2011.
10. CICCIU, M.; HERFORD, A. S.; CICCIU, D.; TANDON, R.; MAIORANA, C. **Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and stabiliza hard and soft tissue healing for large mandibular new bone reconstruction defects.** *J. Craniofac. Surg.*, 2014.
11. CIRANO, F. R.; TOGASHI, A. Y.; PUGLIESI, L. A.; PUSTIGLIONI, F. E. **Uso da BMP-2 e 7 na promoção da osseointegração às superfícies dos implantes de titânio.** *Rev. Inst. Ciên. Saúde* 2007; 25 (4):443-8.
12. CIRANO, F. R. **Influência de diferentes superfícies de titânio na adesão, proliferação e diferenciação de células semelhantes a osteoblastos de ratos (osteoblasto-1) em culturas, na presença ou não da proteína morfogenética óssea recombinantes-2 (rhBMP-2).** FOUESP, 2007.

13. DAUDT, E. B. **Uso de rhBMPs em reconstruções alveolares para implantes: revisão sistemática de literatura**. RS, 2012, 38p. Trabalho de conclusão de curso (graduação) – FO/UFRS.
14. DOS SANTOS, A. A.; MIRANDA, C. D. O.; ALVES, M. T. S.; FALOPPA, F. **O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo**. Acta. Ortop. Bras. 13(4), 2005.
15. EHRENFELD M, HAGENMAIER C. **Autogenous bone grafts in maxillofacial reconstruction**. In: Greenberg AM, Prein J. Craniomaxillofacial reconstructive and corrective bone surgery: principles of internal fixation using the AO/ASIF technique. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 295-309.
16. FREITAS, R. M.; NETO, R. S.; MARCANTONIO, C.; CHIERICI, R. A. M.; PREIRA, L. A. V. D.; JUNIOR, E. M. **O uso de rhBMP-2 para aumento ósseo maxilar: relato de caso clínico**. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent., 2012; 66(2);110-7.
17. GADOTTI, H. **Influência de fatores de crescimento na osseointegração de implantes dentais**. TCC Grad. UFSC, 2014.
18. HANISCH, O., TATAKIS, D. N., ROHRER, M. D., WÖHRLE, P. S., WOZNEY, J. M., & WIKESJÖ, U. M. (1997). **Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates**. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 12(6).
19. HERFORD, A. S. **The use recombinant human boné morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxilofacial trauma**. Art. Chinese Jour. Of Traumat., 2017.
20. JUDAS, F.; PALMA, P.; FALACHO, R. I.; FIGUEIREDO, H. **Estrutura dinâmica do tecido ósseo**. CUO-HUC CHUC, FMUC, 2012.
21. JUNIOR, E. M.; **Comparação entre enxerto ósseo autólogo e rhBMP-2 (Infuse boné graft) na reconstrução de maxila atrófica anterior**, FAPESP, 2013.
22. KAWABATA, M., IMAMURA, T., & MIYAZONO, K. (1998). **Signal transduction by bone morphogenetic proteins**. Cytokine & growth factor reviews, 9(1), 49-61.
23. LOPES, A. D. **Aplicabilidade da rhBMP-2 na regeneração óssea em implantodontia**. Rev. Lit. UFMG-FO, 2011.
24. LOURENÇO, E. J. V. **Avaliação da Osteogenese com proteínas osseas morfogenéticas (BMP): Análise em defeitos na calvaria e ao redor de implantes de titânio em coelhos**. 2002. 172 f. Tese (Doutorado Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
25. LUCATEL, R. L.; SILVA, M. A. M.; CATRÓLIO, A. **O uso das proteínas ósseas morfogenéticas na implantodontia**. Rev. Full Dent. in Science vol.5 n.20, 2014.



26. MARCO, A. C. **Imunolocalização do fator de crescimento BMP-2 em enxerto ósseo autógeno em bloco recoberto ou não por membrana PTFE-e**. SP, 2007.
27. MARQUES, L. A. R. V.; JUNIOR, E. A. C.; LOTIF, M. A. L.; NETO, E. M. R.; DA SILVA, F. F. C.; MARTINIANO, C. R. Q. **Application of BMP-2 for boné graft in Dentistry**. RSBO, 2015, 12(1):88-93.
28. MASTROCINQUE, S.; TATARUNAS, A. C.; ZERWES, M. B. C.; QUEIROZ, G. F.; SCHMAEDECKE, A.; ACETO, M.; FERRIGNO, C. R. A. 2004. **Proteínas ósseas morfogenéticas e outros fatores de crescimento ósseo**. Ciênc. Agra. Londrina, v.25, n.2, p.139-150.
29. MAZZONETTO, R., E SILVA, F. S., & BARBOSA, J. R. A. (2005). **Clinical and histological evaluation of the association between bovine organic osseous matrix and bone morphogenetic protein (BMP) in maxillary sinus augmentation**. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 34, 124.
30. MIGUEL, M. **A utilização da proteína óssea morfogenética no procedimento de levantamento de seio maxilar**. UNICAMP, Piracicaba, 2011.
31. MOLON, R. S.; ÁVILA, E. D.; MELO, W. M.; FILHO, V. A. P.; VIEIRA, E. H. **Reconstrução de maxila atrófica utilizando enxerto ósseo homogêneo**. Rev. Cir. Traumatol. Buco-maxilo-fac. Camaragibe. V.9, n.4, p.25-30, 2009.
32. MONTEIRO, B. S.; DEL CARLO, R. J.; PINHEIRO, L. C. P.; VILORIA, M. I. V.; SILVA, P. S. A.; SOUZA, L. P. O.; BALBINOT, P. Z. **Proteínas morfogenéticas ósseas associadas a osso esponjoso autógeno na reparação de falhas experimentais na calota craniana de coelhos (*oryctolagus cuniculus*)**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.59, n.6, p.1451-1461, 2007.
33. MOREIRA, A. A. **Estado da utilização clínica das proteínas morfogenéticas em cirurgias buco-maxilo-facial no Brasil**. FOU SP, 2004.
34. OLIVEIRA, E. M. F.; VITORINO, N. S.; FREITAS, P. H. L.; WASSAL, T.; NAPIMOGA, M. H. **Uso de proteínas recombinantes na reconstrução de maxilares**. RGO - Rev Gaúcha Odontol, Porto Alegre, v.59, n.3, p.491-496, jul./set., 2011.
35. PIMENTEL, L. M. C., SANTANA, S. F., DE ANDRADE, C. S., DE LIMA NETO, A. S., & RIBEIRO, I. L. H. (2018). **Reconstrução de maxila atrófica severa com Rh-BMP para implantodontia**. ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, 7.
36. PRAXL, D. S. **A utilização das BMP-2 em estratégias de regeneração do tecido ósseo**. FMDUP, 2014.
37. REDDI, A. H. (1997). **Bone morphogenetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens**. Cytokine & growth factor reviews, 8(1), 11-20.

38. ROBBS, P. C. M.; RODRIGUES, D. M.; AGUIRQ, A. R. T.; BARBOZA, E. P. **Uma discussão sobre o efeito da rhBMP-2 no aumento ósseo alveolar**. Rev. Bras. Odontol. Rio de Janeiro, v.71, n.2, p.180-2, 2014.
39. SANCHES, J. F. **Biomateriais substitutos ósseos na Implantodontia**. AM, 2010, 49p. Monografia (Especialização em Implantodontia) – FU – NORTE/SOEBRAS Núcleo Manaus.
40. SILVA, H. C. L.; JUNIOR, A. P. C.; MORENO, R.; MIRANDA, S. L. **Utilização off-label das rhBMP-2 como estratégia de regeneração do tecido ósseo em ameloblastoma mandibular**. Einstein, 2017; 15(1):92-5.
41. SOMMERNAN, M.; HEWITT, A. T.; VARNER, H. H.; SHIFFMAN, E.; TERMINE, J.; REDDI, A. H. **Identification of boné matrix-de-rived chemotatic fator**. Calcif Tissue Int 1983;35;481-5.
42. SOUSA, J. P. B. C. R. **Efeito das BMP's na regeneração óssea: mecanismo de ação e aplicação em medicina dentária**. FMUDP, 2011.
43. STEFANI, C. M.; MACHADO, M. A. N.; CESCO, R. T.; NOGUEIRA, G. R. F.; SALLUM, E. A.; NOCITI, F. H. J. **Uso de fatores de crescimento em implantodontia**. Sobrepe Rev. Perio, 1999.
44. UEDA, J. K.; FRANCISCHONE, C. E.; RAMALHO, L. T. O.; FILHO, J. S. **Estudo comparativo da substituição óssea frente a enxerto ósseo autógeno e proteína morfogenética óssea ao lado de implantes de titânio**. Rev. Dental Press Periodont. Implanto. Maringá; v.1, p.76-84, 2007.
45. URIST, M. R. **Bone: formation by autoinduction**. Science 1965; 150:893-9.
46. URIST, M. R.; STRAT, B. S. **Bone morphogenetic protein**. J. Dent Res 1971;50:1392\_1406.
47. WOZNEY, J. M.; ROSEN, V.; CELESTE, A. J.; MITSOCK, L. M.; WHITTERS, M. J.; KRIZ, R. W. et al. **Novel regulators of boné formation molecular clones and activities**. Science 1988;242:1528-34.
48. ZEITOLA, A.; LARSON, R. **A utilização da proteína morfogenética recombinante sintética tipo 2 para reconstrução de maxila atrófica**. Descr. Tec. e Relato de um caso.