

FACULDADE DE TECNOLOGIA DO SETE LAGOAS – FACSETE

JOHANN KRINGS ARRATIA

**CONSIDERAÇÕES DAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS EM ALGUNS
PROCEDIMENTOS DE CIRURGIA MAXILOFACIAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

São Paulo

2019

FACULDADE DE TECNOLOGIA DO SETE LAGOAS – FACSETE

JOHANN KRINGS ARRATIA

CONSIDERAÇÕES DAS PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS EM ALGUNS
PROCEDIMENTOS DE CIRURGIA MAXILOFACIAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Revisão bibliográfica apresentada ao curso de Especialização de Lato Sensu da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial para conclusão do curso de Implantodontia.

Área de Concentração: Implantodontia

Orientador: Dr. Eddy Castro Blanco

São Paulo

2019

FACULDADE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS - FACSETE

Revisão literária intitulada: considerações das proteínas morfogenéticas em alguns procedimentos de cirurgia maxilofacial de autoria do aluno, Johann Krings Arratia aprovado pela banca examinadora constituídos pelos seguintes Professores:

São Paulo, 24 de junho de 2019

A Deus, por me dar força para
Nunca desistir dos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Expressar minha sincera gratidão à minha família por promover e fazer parte do meu crescimento profissional.

Obrigado meu Professor Dr. Eddy Castro Blanco, para dar nós o conhecimento que tem levado o nosso nível profissional para além esperado.

Ao Instituto de Odontologia de Braga e Pesquisa (IBOP) e a todos os professores e colaboradores que permitiram que nossas estadias em suas propriedades fossem agradáveis.

A todos os meus colegas que apoiaram com grandes palavras de encorajamento a avançar em objetivos profissionais.

A todos os meus amigos que estavam sempre apoiando e ouvindo toda a minha jornada neste caminho.

A todos os meus colegas de classe, pelos momentos inesquecíveis dessa longa jornada.

RESUMO

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) fazem parte da família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e incluem uma subfamília baseada em suas seções de aminoácidos. G como BMPs podem ter duas formas como as proteínas morfogenéticas do osso derivadas de osso e as proteínas morfogenéticas do osso humano recombinante A proteína ao longo NAS morfogenética óssea (BMP) tem n capacidade para promover a formação óssea, agindo como o crescimento e diferenciação. Foi realizado um estudo no qual foram descritas as características, funções e algumas aplicações clínicas da proteína morfogenética óssea na aplicação em alguns procedimentos maxilofaciais. Existem cerca de 20 BMPs identificáveis, das quais algumas com maior poder osteogênico são: BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7 e BMP-9. As proteínas morfogenéticas são utilizadas em algumas aplicações maxilofaciais, como o aumento do assoalho do seio maxilar e da crista alveolar que foram aprovadas pelo FDA; no entanto, existem aplicações ainda não aprovadas, como a reconstrução de defeitos mandibulares e fissuras palatinas, indicando que os mais proeminentes são rhBMP-2 e rhBMP-7 para o uso de tais procedimentos. Normalmente BMPs são aplicados nos s procedimentos diferentes por um veículo sendo, assim, o ideal, uma membrana de colagénio, mas não são outros meios que tenham características específicas. Concluiu-se que as proteínas morfogenéticas ósseas pertencem a uma grande superfamília de fatores de crescimento e possuem uma capacidade ósseoindutividade que promove a formação óssea em aplicações maxilofaciais, além de sua aplicação clínica aprovada ser indicada em procedimentos específicos e até alguns procedimentos ainda não aprovados estão em observação.

Palavras – chave:

Proteína morfogenética, cirurgia maxilofacial, ósseoindutividade.

ABSTRACT

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are part of the transforming growth factor beta (TGF- β) family and include a subfamily based on their amino acid sequences. BMPs can have two forms, such as bone morphogenetic proteins derived from bone and recombinant human bone morphogenetic proteins. Bone morphogenetic proteins (BMPs) have the capacity to promote the formation of bone tissue, acting as growth and differentiation factors. A study was conducted in which the characteristics, functions and some clinical applications of the bone morphogenetic protein were described in the application in some maxillofacial procedures. There are around 20 identifiable BMPs of which there are some with greater osteogenic power, which are BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7 and BMP-9. Morphogenetic proteins are used in some maxillofacial applications such as the maxillary sinus floor and alveolar ridge augmentation which were approved by the FDA, however, there are still not approved applications such as the reconstruction of mandibular defects and palatal fissures, thus indicating that the most outstanding ones are rhBMP-2 and rhBMP-7 for the use of said procedures. In general, BMPs are applied in the different procedures by means of a vehicle, thus being the ideal one, a collagen membrane, however, there are other means which have specific characteristics. It was concluded that bone morphogenetic proteins belong to a large superfamily of growth factors and possess an osteoinductivity capacity that promotes bone formation in maxillofacial applications, in addition that their approved clinical application indicates this in specific procedures and they are still found under observation some procedures not yet approved.

Keywords:

Morphogenetic protein, maxillofacial surgery, osteoinductivity.

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO.....	9
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
4. DISCUSSÃO	66
5. CONCLUSÕES	69
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1. INTRODUÇÃO

Há um tempo longo na história, as complicações comuns que surgem quando substituir dentes perdidos com implantes dentários endóssea incluem rebordos alveolares severamente reabsorvidas após um edentulismo longo - prazo ou rebordos alveolares comprometidos pela doença periodontal avançada ou trauma, que não permitem Colocação do implante para atender às demandas estéticas e funcionais. Por outro lado, a colocação de implantes orais para atender de maneira ideal às demandas estéticas e funcionais em locais que apresentam aberrações de sulcos alveolares, geralmente resulta na exposição da superfície de ancoragem do osso do implante. Conseqüentemente, essa condição de edentulismo altera a estrutura, o tamanho e a forma do restante tecido ósseo, que adquire progressiva e gradualmente características que dificultam o tratamento desse fenômeno¹.

Por esses motivos, as técnicas clínicas que resultam na preservação ou regeneração óssea do alojamento são muito úteis para a preparação do local. As proteínas naturais que estimulam as células hospedeiras a se diferenciarem em células formadoras de ossos estão atualmente sendo produzidas e testadas sob diferentes protocolos experimentais².

Proteínas morfogenéticas ósseas foram descritos em 1965 por Urist, por implantar matriz óssea desmineralizada extraída de bovinos a nível intramuscular em ratos e coelhos e observar óssea ectópica local de produção para implantação, atribuindo assim o nome mais tarde em 1971^{3,4,5,6,7}.

As proteínas morfogenéticas do osso, que tem limitações e que está aprovada apenas proteína morfogenética óssea 2 recombinante (rhBMP-2) pelo FDA como um enxerto ósseo alternativa para andar elevação do seno maxilar e aumento da crista alveolar localizado, no entanto, não são usos em defeitos maxilo faciais ainda não aprovados como a reconstrução mandibular, fissuras alveolares, incluindo a cirurgia não especificada^{8,9,10}.

2. OBJETIVO

Descreva as características, funções e algumas aplicações clínicas de proteínas morfogenéticas em procedimentos cirúrgicos maxilofaciais.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Cochran (2000), o autor mencionou a aplicação da proteína morfogenética recombinante humana em locais de extração dentária ou naqueles que requerem aumento da crista alveolar, também mencionou as propriedades que fornece, como a regeneração de tecidos periodontais. O autor realizou um estudo no qual foram selecionados 20 indivíduos que exigiam aumento da crista alveolar, envolvidos no uso da proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP- 2) em uma esponja de colágeno (SCA), sendo monitorados radiograficamente e por exame clínico em períodos de 6, 12, 18, 24 assim até os 36 meses. O paciente acima tinha as suas visitas pós-operatórias em 24 meses e a maioria foi tratada no maxilar anterior. Os pacientes que necessitaram de extração dentária receberam 0,12 a 0,88 mg de rhBMP-2 por local de extração, enquanto aqueles que precisaram de um aumento na crista alveolar receberam 0,20 a 1,75 mg de rhBMP-2 por local de tratamento. Os pacientes do estudo receberam os antibióticos, analgésicos e hipertensivos mais comuns. A ferida oral apresentava eritema em um paciente tratado com preservação e dois pacientes tratados com aumento alveolar, no entanto, não houve exsudato, edema, hematoma ou perda sensorial. Os resultados mostraram que alguns dos alvéolos estavam completamente cheios. Também foi observado em um dos casos a perda do córtex vestibular sem perder as outras paredes, também foi observado que outro paciente apresentou perda óssea da parede medial e vestibular. Por outro lado, cinco dos seis pacientes que apresentaram aumento da crista alveolar tiveram um aumento de 0,4 mm de largura, 1,2 mm de altura, mas com uma redução de 0,8 mm, também foi observado que um paciente perdeu 5 mm em altura, que apresentou deiscência cinco dias após a cirurgia. Histologicamente, foram realizadas biópsias de cinco pacientes que tiveram extração dentária e instalação do implante, em um dos corticais com fibrose moderada. Também foi possível observar um leve infiltrado mononuclear em uma das biópsias. Pacientes com aumento da crista alveolar apresentaram apenas osso trabecular. O autor concluiu que nesses três anos de estudo o rhBMP-2 foi útil para os pacientes, mostrando que as biópsias revelaram formação óssea normal, e os implantes instalados não apresentaram complicações radiográficas ou clínicas.

Jung (2003), descreveu as propriedades das proteínas morfogenéticas e mencionou que elas requerem um material transportador que serve como um sistema de entrega e como um suporte para o crescimento celular, indicando que o colágeno é

um dos materiais transportadores melhor descritos para fatores de crescimento, mas não é osteocondutor e possui propriedades mecânicas insuficientes. Além disso, ele conduziu um estudo clínico em que o objetivo era testar se a adição da proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2) a um substituto mineral osteogênico (Bio-Osss) melhoraria ou não o tratamento guiado da regeneração óssea com quanto ao volume, densidade e maturação óssea. O autor mencionou que o estudo foi realizado com a colocação de onze pacientes parcialmente desdentados trinta e quatro implantes Branemark em dois locais diferentes na mesma mandíbula (cinco mandíbulas, seis mandíbulas) que exigiam aumento lateral da crista. Os defeitos ósseos foram designados aleatoriamente para testar ou controlar tratamentos; os defeitos de teste e controle foram aumentados com o substituto ósseo xenogênico e uma membrana de colágeno reabsorvível (Bio – Guides). Nos locais de teste, o substituto ósseo xenogênico mineral foi coberto com rhMBP-2 em um processo de liofilização. Após a inserção do implante (ponto inicial), foi medida a altura do defeito ósseo peri-implantar do ombro do implante até o primeiro contato osso-implante. Após um período médio de cicatrização de 6 meses (DP de 5,7 a 6,2), os defeitos residuais foram medidos novamente e os morangos trepadores foram usados para obter 22 biópsias ósseas das regiões aumentadas. O período de cicatrização ocorreu sem incidentes, exceto no local do implante que mostrou uma deiscência da ferida que fechou espontaneamente após quatro semanas. Posteriormente, na reentrada, todos os implantes estavam estáveis; no ponto inicial, a altura média do defeito foi de 7,0 mm (DP 2,67, variação de 3 a 12 mm) no teste e 5,8 mm (SD 1,81, faixa 3-8 mm) no controle. Na reentrada, a altura média do defeito diminuiu para 0,02 mm (DP 0,35, faixa 0-1 mm) nos locais de teste (correspondendo a 96% de enchimento vertical do defeito) e 0,4 mm (DP 0,66, faixa de 0 a 2 mm) no lado do controle (preenchimento vertical padrão de 91%). A redução na altura do defeito desde o início até a reentrada nos locais de teste e controle foi estatisticamente significativa. Histologicamente, as partículas individuais do mineral substituto ósseo xenogênico eram claramente identificáveis e foram encontradas cercadas por quantidades variáveis de osso, osteóide e medula óssea recém-formados. Algumas partículas embutidas no tecido conjuntivo foram observadas. O osso recém-formado consistia em um tipo misto de osso, que incluía osso, tecido com fibras dispostas aleatoriamente e osso laminar com uma orientação paralela da fibra. O autor concluiu que a combinação de mineral xenogênico substituto ósseo com rhBMP-2 pode melhorar o processo de maturação da

regeneração óssea e aumentar o contato do enxerto ósseo em humanos. A rhBMP-2 tem o potencial para melhorar e acelerar previsivelmente terapia guiada regeneração óssea.

Boyne (2004), mencionou características e os resultados das respostas de maxila antes de aplicar proteína morfogenética por médio de uma esponja de colagénio, num implante especialmente concebidos. No autor, ele disse que o estudo foi realizado em uma espécie de macaco (*Macaco fascicularis*) de 12 anos de idade, que foi submetida à instalação de implantes na mandíbula direita e esquerda após extração de pré-molares, dois foram colocados no lado esquerdo 6 semanas antes do sacrifício da amostra e duas foram colocadas no lado direito uma semana antes. O animal foi tratado com tetraciclina ou dias antes do abate. O autor apontou que os resultados do referido teste mostraram que, ao mesmo tempo, as amostras apresentaram fluorescência induzida por tecidos moles no vértice do implante, indicando que a tetraciclina estava sendo absorvida por elementos minerais no tecido macio. Às 6 semanas, foi observado um aumento acentuado na formação óssea em torno do espaço do vértice e peri-implante, com crescimento ósseo visível através dos portais abertos do próprio implante. O autor também mencionou que Urist há mais de 35 anos mostrou que os extratos de proteínas ósseas poderiam induzir a formação local de nova cartilagem e osso quando implantados em locais ectópicos. Urist chamou esse extrato proteico de "proteína morfogenética óssea (BMP)", além de que uma dessas BMPs (rhBMP-2) foi extensivamente avaliada e demonstrou ter uma atividade osteogênica muito alta. O autor mencionou que Thorarinn e colaboradores induziram com sucesso a regeneração óssea peri-implantar, como a osseointegração, além de que Nevins e colaboradores tiveram sucesso na indução óssea no seio maxilar da cabra usando esponjas de colágeno impregnadas com rhBMP-2, entre outras Howell e colaboradores demonstraram evidências radiográficas de crescimento ósseo em cavidades de extração dentária. O autor também mencionou que Boyne e colaboradores foram capazes de induzir a formação óssea em enxertos de aumento de mama em humanos, como demonstrado por métodos clínicos, radiográficos e histológicos. O autor concluiu que o implante dentário experimental parece oferecer uma capacidade de administração de indução óssea, o que permite uma exposição adequada do alvéolo ao material indutor, assim a cicatrização continua na mesma velocidade e a osseointegração é

alcançada, o tempo de cicatrização O osso do implante pode diminuir, possivelmente permitindo que o implante carregue imediatamente nos casos selecionados.

Boyne (2005), mencionou características de pacientes que sofrem de edentulism na maxila, observando as várias alternativas de tratamento, tais como o levantamento de mama chão com enxertos ósseos entre estes, incluindo auto enxerto obtido a partir da crista ilíaca, tibia, mandíbula e tuberosidade da maxila, também mencionaram os xenoenxertos e aloenxertos , no entanto , mencionando limitações de custo, morbidade e tempo no reparo de feridas através de um estudo em pacientes candidatos a um tratamento com elevação do seio maxilar usando proteína 2 humano recombinante (rhBMP-2). O autor também mencionou que as proteínas morfogenéticas (BMP) possuem propriedades osteoindutoras que estimulam as células mesenquimais endocondrais e intramembranares. O autor indicou o procedimento indicando assim que o primeiro passo é a seleção de pacientes com 18 anos ou mais de idade com altura alveolar inadequada (inferior a 6 mm) na região posterior da mandíbula com critérios de exclusão em pacientes com doenças sistêmicas crônicas, grávidas ou com condições periodontais crônicas. Foi realizado um estudo no qual foram selecionados quarenta e oito pacientes e foram feitos dois cortes em cada um dos vinte e quatro pacientes, dos quais dezesseis receberam rhBMP-2 com uma esponja de colágeno (ACS) na concentração de 0,75 mg/ml e uma concentração de 1,50 mg/ml. O autor mencionou que a duração do tratamento foi de 52 meses divididos em fases. O autor indicou os resultados encontrados, quantificados por medidas de tomografia computadorizada em diferentes dimensões, quatro semanas antes do procedimento e quatro meses após o implante do rhBMP-2/ACS. A densidade óssea foi avaliada com a ajuda de um bloco padrão. Foi observada a quatro meses após a cirurgia, as alterações na altura do osso média eram 11,29 milímetros, 9,47 mm e 10,16 mm para o rhBMP-2/ACS 0,75 mg/ml, e observaram um aumento significativo nos dois grupos estudados, mas sem diferenças estatisticamente significantes. Resultados histológicos indução óssea inequívoca por rhBMP-2. Além disso, foi formada uma quantidade moderada a grande de osso trabecular que continha osso tecido (quantidades pequenas a moderadas) e osso laminar (quantidades moderadas a grandes). Quantidades pequenas a moderadas de osteoblastos e pequenas quantidades de osteoclastos foram apresentadas. A medula óssea continha pequenas quantidades de material fibrótico, era moderadamente vascular e apresentava muito pouca infiltração de

células mononucleares. Não foi observada evidência de infiltração celular inflamatória mista em nenhuma das amostras. O autor concluiu mencionando que o rhBMP-2/ACS induziu com segurança um osso adequado para a colocação e carga funcional de implantes dentários endógenos em pacientes que necessitam de aumento do revestimento do seio maxilar em estágios.

Santos (2005), descreveu as aplicações da proteína morfogenética humana no reparo de tecidos lesionados, através de uma revisão da literatura, também mencionou os mecanismos de ação que indicam que estes, na presença de tecido ósseo, são importantes reguladores na O processo de reparo ósseo e pode estar envolvido na manutenção desses tecidos. Ele disse que eles fazem parte da família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e inclui uma subfamília baseada em suas seções de aminoácidos. Ele afirmou que as BMPs podem se apresentar de duas formas, como proteínas morfogenéticas ósseas derivadas de ossos e proteínas morfogenéticas ósseas humanas recombinantes (rhBMP). O estudo de revisão constatou que o autor mencionou Kawai e Urist, que analisaram as proteínas extraídas dos tecidos dentários bovinos por sua atividade osteoindutora e sugeriram que essas proteínas eram comparáveis às proteínas ósseas morfogenéticas dos bovinos, além de Wang, Wozney e colaboradores, afirmaram que as duas proteínas ósseas morfogenéticas humanas recombinantes (rhBMP-2) puras, quando implantadas em altas doses, podem induzir a formação óssea. O efeito da BMP na formação de dentina restauradora foi examinado por Nakashima através da implantação das referidas proteínas ósseas morfogenéticas nas polpas dentárias amputadas de animais. O autor verificou que essas proteínas estimulavam a mitose das células mesenquimais e induziam a diferenciação dos osteodentinócitos. A osteodentina resultante pode desempenhar um papel na diferenciação dos osteoblastos. Lyons e colaboradores sugeriram que o BMP-2 desempenha múltiplas funções na morfogênese e no padrão de embriões de vertebrados. Bowers e colaboradores compararam o uso da osteogênese (BMP-3) associada ao enxerto de desminagem óssea seca e congelada com matriz óssea (DFDBA), apenas com tendão bovino e com tendão bovino combinado com osteogenina, no aumento dos processos regenerativos periodontais em defeitos infra ósseo de humanos. Eles concluíram que a osteogenina combinada com DFDBA aumenta significativamente a regeneração de dispositivos e componentes técnicos recém-inseridos, como cimento, osso alveolar e ligamento periodontal. Ele mencionou que, para Toriumi e

Robertson, um dos fatores mais importantes que podem determinar o sucesso ou falha de enxertos ósseos indutivos em cirurgias reconstrutivas é a eficiência do material transportador. O transportador ideal deve aumentar a exposição dos tecidos hospedeiros à substância em crescimento e garantir uma distribuição uniforme, sem permitir que o material implantado exceda os limites do local. O carregador deve ser absorvido à medida que ocorre a formação óssea. Além disso, deve ser seguro, biodegradável, biocompatível e formulado para permitir tamanhos com formas adequadas para enxerto. Ele observou que Graves e Cochran descreveram a família dos cinco fatores de crescimento que tinham o potencial de induzir a regeneração periodontal, quando eles contatam osteoblastos e células do ligamento periodontal *in vitro* e *in vivo*. Nesse caso, incluíram fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento do transformador beta (TGF- β), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e Proteínas ósseas morfogenéticas, listando a existência das seguintes BMP: BMP-4, BMP-5, BMP-6 e BMP-7. De BMP-2 a BMP-7. O autor concluiu que as BMPs apresentam várias possibilidades de aplicação em odontologia, ortopedia e outras áreas do conhecimento que envolvem diferenciação celular, representando um grupo diferente de fatores indutores, capazes de estimular a diferenciação de células mesenquimais de origem em células especializadas, induzindo Neoformação óssea e reparo de tecido ósseo.

Fiorellini (2005), avaliaram a eficácia da indução do osso para a colocação de implantes dentários em duas concentrações de BMP-2 humano recombinante (rhBMP-2), administradas em uma esponja de colagénio absorvível (ACS) em comparação com o placebo (apenas ACS) e não tratamento em um modelo de defeito na parede oral após a extração dentária. Ele mencionou as propriedades das BMPs, referindo-se ao fato de que um grupo de moléculas, proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), membros da superfamília do fator de crescimento transformador- β , demonstrou induzir a formação de osso heterotópico. O novo crescimento ósseo resulta da diferenciação de células mesenquimais pluripotentes ao longo das vias osteoblásticas. O autor relata que o estudo foi realizado com a inclusão de 80 pacientes que necessitaram de preservação ou aumento local da crista alveolar dos defeitos da parede oral após a extração de dentes nas mandíbulas. Dois cortes sequenciais de quarenta pacientes cada um foi aleatoriamente designado de maneira mascarada para receber 0,75 mg/ml ou 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS,

placebo (apenas ACS) ou nenhum tratamento na proporção de 2:1:1. Por si só, oitenta sujeitos, 43 homens e 37 mulheres, com idade média de 47,4 anos, participaram do estudo. Foram tratados 95 defeitos, sessenta e cinco indivíduos com um local de defeito e 15 indivíduos com dois locais de defeito. Os indivíduos não foram retirados ou perdidos durante o acompanhamento. Quatro indivíduos não receberam o tratamento ao qual foram randomizados, três foram aleatoriamente designados para outro grupo de tratamento e um recebeu um aloenxerto de osso iofilizado e desmineralizado. Os resultados mostram que a avaliação da altura óssea alveolar indicou que os indivíduos do grupo 1,50 mg/ml mantiveram a parede palatina da cavidade de extração, enquanto os outros grupos de estudo apresentaram reduções. A largura média do osso em 25% do comprimento da cavidade de extração (ESL), (próximo ao topo do local da extração) aumentou em todos os grupos de estudo, exceto no grupo não tratado. O aumento foi estatisticamente significativo nos dois grupos de tratamento com rhBMP-2 ativo. As diferenças nos aumentos entre os grupos de 0,75 mg/ml e 1,50 mg/ml também foram estatisticamente significativas. Aumentos na largura mediana em 50% da ESL (no meio do local de extração) nos grupos de 1,50 mg/ml foram estatisticamente significantes quando comparados a nenhum tratamento. Histologicamente, ele estudou mostrou que sessenta e oito biópsias centrais de 57 dos 80 indivíduos foram examinadas, sendo 14 do grupo sem tratamento; 11 sujeitos no grupo placebo; 15 sujeitos no grupo 0,75 mg/ml; 16 indivíduos no grupo 1,50 mg/ml; e o sujeito que recebeu o aloenxerto. A estrutura óssea de aproximadamente dois terços das amostras era exclusivamente trabecular, cuja espessura foi classificada de moderada a grande. A remodelação do tecido ósseo lamelar foi a observação mais comum. Os osteoblastos ativos foram observados em números pequenos a moderados e observou-se que havia poucos ou nenhum osteoclasto. A vascularização de todos os indivíduos não mostrou nenhuma particularidade particular, geralmente com um número pequeno a moderado de capilares. Ele também disse que não havia inflamação ou matriz de colágeno residual do absorvível. O autor concluiu que os dados deste estudo clínico multicêntrico, randomizado, mascarado e controlado com controle de posição mostraram que a nova combinação de rhBMP-2 e uma esponja de colágeno comumente usada teve um efeito surpreendente na formação óssea novamente para a colocação de implantes dentários.

Block (2006), listou os diferentes usos e classificação das proteínas morfogenéticas, bem como suas características e a alternativa ao uso de diferentes tipos de enxerto, além de seu uso clínico em diferentes condições craniofaciais, através de uma revisão da literatura. Mencionou que Boyne e colegas foram os primeiros a realizar um aumento do seio maxilar com proteína morfogenética (rhBMP-2) com uma esponja de colágeno reabsorvível (SCA) em humanos. Ele disse que doze pacientes foram submetidos a um aumento no seio maxilar, com doses totais de administração de rhBMP-2 implantado variando de 1,77 a 3,4 mg (média de 2,89 mg) por paciente. O autor observou que um crescimento ósseo significativo foi documentado por tomografia computadorizada (TC). A resposta média da altura média para o aumento do assoalho do seio maxilar foi de 8,51 mm após 16 semanas. Além disso, ele observou os efeitos adversos mais frequentes que foram edema facial, eritema oral, dor e rinite. Ele indicou que, dos 11 pacientes, oito tinham osso adequado para a colocação de implantes dentários do tamanho desejado após 6 meses de cicatrização, no entanto, 11 dos 12 pacientes receberam implantes dentários sem procedimentos adicionais de enxerto ósseo. Histologicamente, as biópsias nucleares obtidas no momento dos implantes dentários revelaram quantidades moderadas a grandes de osso trabecular. O autor observou ainda que vários outros estudos foram publicados em não-humanos, como Hanisch e seus colegas, realizaram aumento de mama em quatro macacos cynomolgus usando r hBMP-2 (0,19 mg por implante) /ACS. O estudo forneceu evidências de considerável ganho ósseo vertical no espaço subantral após o implante cirúrgico do rhBMP-2, mostrando que o osso recém-formado nos locais de controle e o rhBMP-2 exibiram um padrão trabecular que não pode ser distinguido do osso residual. Além disso, ele mencionou outro estudo referente à colocação de rhBMP-2 e enxerto de crista ilíaca em 30 coelhos e, após a elevação das mamas, os implantes de titânio foram instalados após 12 semanas com uma espera de osseointegração de três meses. Foi evidenciado por um estudo histológico e histométrico que houve um ganho maior no local de colocação de rhBMP-2 do que nos da crista ilíaca; além do estudo radiológico, observou-se que as densidades ósseas entre os dois enxertos eram semelhantes. O autor concluiu que, quando os implantes são colocados em uma mama enxertada com BMP, o osso pode sentir-se macio ou duro, dependendo da densidade do osso formado pelo paciente. Permitimos 4 a 6 meses para a integração do implante com base na densidade do tecido ósseo no momento da colocação do implante.

Mckay (2007), listou as diversas aplicações que são dadas para proteínas aprovados pela FDA. O autor revisou a literatura na qual são indicados os tratamentos clínicos da proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2) nos usos da fusão espinhal, ortopedia e maxilofacial. Os resultados encontrados foram que o rhBMP-2 em relação à fusão espinhal constatou que 2002 (enxerto ósseo INFUSE) foi aprovado pelo FDA e combinado com o dispositivo de fusão cônica lombar (LT-CAGE), por um estudo prospectivo que envolveu 279 pacientes com doença degenerativa do disco liga aleatorizada para receber rhBMP-2/ACS ou osso autógeno da crista ilíaca. Com base na avaliação da tomografia computadorizada (TC), Burkus et al. Relataram taxas de fusão de 94,5% em 2 anos versus 88,7% para rhBMP-2/ACS e autoenxerto, respectivamente. Não houve diferença estatística em nenhum dos intervalos de acompanhamento nos escores de Oswestry, dor nas costas e dor nas pernas, e o status neurológico melhorou nos dois grupos de tratamento com resultados semelhantes. No grupo controle do autoenxerto, ocorreu uma taxa de eventos adversos de 5,9% em relação ao local de coleta do autoenxerto e 32% relataram desconforto no local do enxerto em 2 anos. Os resultados também mostraram que, em março de 2007, o enxerto ósseo (INFUSE) foi aprovado pelo FDA como uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno para aumento do seio e para aumentos localizados na crista alveolar por defeitos associados a cavidades de extração. Essas aplicações são a terceira indicação aprovada pelo FDA para enxerto ósseo (INFUSE). Antes da aprovação do FDA, uma extensa pesquisa clínica e pré-clínica foi realizada para examinar a viabilidade, segurança e eficácia do uso de rhBMP-2/ACS no tratamento de defeitos maxilofaciais orais comuns. Como na pesquisa pré-clínica da coluna e do trauma, esses estudos foram realizados em vários animais e espécies. O autor mencionou que este trabalho mostrou que o rhBMP-2/ACS foi eficaz na indução da formação de osso recém-viável capaz de osseointegração do implante e carga funcional. Após demonstrar a viabilidade e eficácia em estudos pré-clínicos, foram realizadas investigações clínicas. Ele disse que Boyne e colaboradores conduziram um estudo de viabilidade de aumento de solda ou seio, que examinou a concentração de 0,43 mg/ml de rhBMP-2 no ACS, que foi bem-sucedido em induzir a formação óssea em um modelo de defeito segmentar primatas não humanos. As avaliações da tomografia computadorizada (TC) e histologia demonstraram uma mudança significativa na altura e na formação óssea normal com o uso de rhBMP-2/ACS. Boyne seguiu esse estudo de viabilidade do aumento do assoalho do seio com um

estudo controlado e randomizado e dose de rhBMP-2 para o aumento gradual do assoalho do seio maxilar. Neste estudo, os pacientes foram tratados com enxerto ósseo, 0,75 mg/ml de rhBMP2/ACS ou 1,5 mg/ml de rhBMP-2/ACS. Os resultados mostraram alterações na altura óssea média de 11,29 mm, 9,47 mm e 10,16 mm para os grupos de tratamento de enxerto ósseo, 0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml, respectivamente. As biópsias histológicas do núcleo ósseo realizadas no momento da colocação do implante dentário mostraram crescimento ósseo normal e as leituras de densidade óssea por TC foram comparáveis entre todos os grupos de tratamento após 6 meses de cirurgia funcional. O autor concluiu que, após observar diferentes ensaios clínicos prospectivos com (enxerto ósseo INFUSE), eles mostraram que rhBMP 2/ACS a uma concentração de 1,5 mg/ml é equivalente a osso autógeno, tanto em sua capacidade de formar osso novamente nos resultados clínicos, se forem preparados e utilizados conforme estudado. Os ensaios clínicos sobre a fratura da tíbia e da mama fresco elevador mostraram a importância da concentração de rhBMP-2, a concentração de 1,5 mg/ml que é mais eficaz e a concentração de 0,75 mg/ml. Além disso, o preenchimento excessivo de um defeito ou dispositivo com rhBMP-2/ACS pode causar aumentos inesperados na concentração de local de rhBMP-2 acima de 1,5 mg/ml e efeitos locais indesejados.

Wikeshjö (2007), descreveu as diferentes formas de preservação de defeitos na crista alveolar e exposição dos fios do implante; entre eles, indicou biomateriais como aloenxertos, xenoenxertos, membranas reabsorvíveis e suas aplicações, além de mencionar os fatores de crescimento dos quais se destaca em relação ao uso de defeitos da crista alveolar, destacando proteínas ósseas Morfogenética (BMPs) como uma das principais alternativas. O autor afirmou que as BMPs como fatores de crescimento são mediadores biológicos que regulam a atividade celular, incluindo migração, proliferação, diferenciação e sintetizador de matrizes, o autor menciona que, em 1965, o Dr. Marshall Urist relatou a descoberta de Preparações de matriz óssea que induziram a formação de cartilagem, osso e medula pela qual as proteínas BMPs foram responsáveis após sua purificação e clonagem molecular. Ele ressaltou que as BMPs continham três porções, um peptídeo, sinal de propeptídeo e uma região de maturação. Ele também descreveu que as influências das BMPs podem começar a continuar na gastrulação. Ele indicou que as BMPs atuam como fatores de crescimento e diferenciação, por sua vez, como fatores quimiotáticos. Ele indicou que as BMPs estimulam a angiogênese, migração, proliferação e

diferenciação de células mesenquimais em células cartilaginosas, como ossos na área óssea afetada. O autor disse que existem vinte tipos de BMPs identificados que induzem a formação óssea. Ele indicou que o rendimento de BMPs parcialmente extraídos e purificados é de 1 mg/kg, dificultando a obtenção de quantidades suficientes para avaliação. O autor mencionou que o rhBMP-2, a proteína osteogênica recombinante 1, o fator de crescimento recombinante humano 5, está sendo atualmente utilizado como terapias de reconstrução e reparo de defeitos esqueléticos induzidos e congênitos, além de que rhBMP-2, rhOP-1 e rhGDF-5 foram avaliados quanto a indicações craniofaciais, incluindo defeitos de ressecção segmentar, procedimentos plásticos e defeitos congênitos. Além disso, ele indicou que outros estudos exploraram o potencial clínico das BMPs em aumento alveolar, procedimento de lifting mamário, fixação de implantes e regeneração periodontal. Ele também avalia o uso de rhBMP-2 com uma esponja de colágeno reabsorvível no aumento da crista alveolar e relata que isso foi feito em dois relatos de doze pacientes tratados com rhBMP-2 na dose de 0,2 a 1,75 mg. Os pacientes foram monitorados por meio de exames orais, radiografia e amostras de sangue para avaliar a química sérica, hematologia e formação de anticorpos. As avaliações radiográficas incluídos altura, largura e densidade usando varrimento tomográfico computadorizado. Os resultados encontrados no curto prazo sugeriram que o rhBMP-2/ACS foi bem tolerado localmente como sistemicamente, sem eventos adversos significativos. O rhBMP-2/ACS foi adaptado sem dificuldade aos alvéolos de extração e crista alveolar. Os locais experimentais foram firmes à palpação na quarta semana. A perda de volume foi observada em alguns locais entre a quarta e a oitava semana. Todos os locais de extração apresentaram preenchimento ósseo satisfatório. O procedimento de aumento da crista alveolar resultou em um aumento limitado e clinicamente irrelevante no aumento da altura do osso (média de 0,2 mm). Não foram observados eventos adversos significativos ou inesperados durante os dois anos após o implante. Os eventos adversos foram principalmente benignos e compatíveis com cirurgias de rotina de implantes orais; Dez pacientes (seis locais de extração e quatro locais de pico de aumento) foram restaurados funcionalmente com implantes endosteais orais. A avaliação histológica das biópsias do núcleo obtidas na colocação do implante mostrou um osso fisiológico normal que não se distingue do osso circundante. Os exames clínicos revelaram que todos os implantes orais exibiam níveis de ossos marginais estáveis e tecidos peri-implantares saudáveis. É importante observar que essas observações devem ser consideradas sob a

perspectiva da falta de controles, principalmente para a avaliação dos resultados nos locais de extração. Como foi observado repetidamente em modelos pré-clínicos, o rhBMP-2/ACS carece de integridade estrutural para formação óssea adequada quando usado para indicações onlay (neste estudo, aumento da crista alveolar), portanto, efeitos observáveis insignificantes devem ser observados. O autor concluiu mencionando que o efeito das tecnologias BMP em estudos clínicos que avaliam as indicações de aumento alveolar parece menos promissor do que o do seio maxilar. O potencial de cura inato dos locais de extração torna essa indicação um objetivo de estudo particularmente difícil. Concluiu que estudos pré-clínicos demonstraram que o rhBMP-2 induz osso fisiológico normal em defeitos clinicamente relevantes no esqueleto craniofacial. O osso recém-formado assume as características do osso residente adjacente e permite a colocação, osseointegração, reintegração e carga funcional dos implantes endógenos.

Xiao (2007), mencionou a estrutura, função, sinalização molecular e potencial de aplicação médica de proteínas morfogenéticas através de uma revisão da literatura. Identificou-se que são cerca de 20 tipos de BMPs que são compostos de 50 a 100 aminoácidos e todos são segregados como proteínas BMP. Cada BMP contém sete cisteínas, nas quais seis dessas cisteínas formam um nó de cistina e a sétima é usada para dimerização com um segundo monômero. As moléculas de BMP são primeiro sintetizadas como precursores grandes e depois clivadas em um local dibásico para que o domínio C-terminal ativo seja liberado. Antes da secreção, as BMPs consistem em um peptídeo sinal, pró-domínio e peptídeo maduro. Após a clivagem do peptídeo sinal, a proteína precursora sofre glicosilação e dimerização. Na secreção da BMP dimérica bioativa madura pela célula, o domínio pró é clivado. A BMP madura é derivada da região carboxiterminal por clivagem proteolítica e é secretada como heterodímeros ou homodímeros. Embora os heterodímeros tenham sido gerados *in vitro* e, em alguns casos, tenham efeitos mais potentes que os homodímeros, suas funções *in vivo* não foram bem caracterizadas. O autor também mencionou a função específica das BMPs, que são capazes de induzir a formação ectópica de cartilagem e osso, um processo que imita a formação de osso endocondral embrionário. Ele também indicou aqueles com maior poder osteogênico que são BMP- 2, BMP- 4, BMP- 5, BMP- 6, BMP- 7 e BMP- 9. O autor descreveu as funções mais específicas de cada uma das BMPs, mencionando que a BMP-2 é expresso em áreas que rodeiam a condensação inicial de áreas de cartilagem

periosteal osteogénico, BMP-4, expressa em pericôndrio, BMP-6 é expresso em condrócitos hipertróficos, BMP-7 no pericôndrio, mas a sua expressão está ausente nas áreas de formação articular. O autor descreveu que as BMPs desempenham um papel importante na regulação das propriedades das células-tronco e indicou as diferentes funções que as BMPs têm em momentos diferentes, como nas células-tronco embrionárias (ESC), a sinalização de BMP parece ser necessária para a auto renovação da ESC, mas isso se deve à sua capacidade de bloquear a diferenciação neural; Nas células-tronco mesenquimais, o sinal de BMP induz diferenciação osteoblástica através do receptor de proteína morfogenética 1b (Bmpr1b), mas inibe a diferenciação osteoblástica através de Bmpr1a. As BMPs podem ter funções pleiotrópicas que incluem mutagênese ou oncogênese; portanto, estudos extensos foram publicados no campo da oncologia músculo-esquelética, especialmente com o osteossarcoma. As BMPs controlam muitas etapas importantes na formação e diferenciação do sistema nervoso dos vertebrados, que atuam em diferentes estágios do desenvolvimento neural e em diferentes regiões do SNC para regular o destino, a proliferação e a diferenciação das células. BMP-2, BMP-4 e BMP-6 foram localizados em áreas de calcificação vascular. Posteriormente, ele indicou que os estudos mostraram que a BMP-2 inibe a proliferação de células do músculo liso vascular quando estimulada com soro ou fatores de crescimento *in vitro*. Durante o desenvolvimento embrionário, as BMPs mediam a morte celular programada, ou apoptose, o processo que elimina os tecidos desnecessários, garantindo assim a morfogênese adequada. Foi demonstrado pela primeira vez que o BMP-4 induz apoptose em células da crista neural rômbrica. O autor concluiu indicando que as BMPs são citocinas multifuncionais que são membros da superfamília beta factor de crescimento transformante e nas moléculas de sinalização únicas que podem induzir a formação de osso individualmente e o seu poder osteoindutor torna clinicamente valioso como alternativas ao enxerto ósseo, além de a metodologia de pesquisa estar em estágios avançados de desenvolvimento para sua aplicação em seres humanos no tratamento de fusões espinhais selecionadas, reparos de fraturas, cirurgia craniomaxilofacial, lesão e doença periodontal, também mencionou que as BMPs também são amplamente distribuídas em tecidos não esqueléticos, como nervos, trato gastrointestinal, rim, coração, pulmões que têm um papel central na organogênese de vertebrados como não vertebrados, portanto, pode ser que os tratamentos vão além das condições ósseas.

Carter (2008) realizaram um estudo sobre a utilização não indicada no rótulo de recombinante humano proteína morfogenética óssea 2 (rhBMP-2) para o tratamento de defeitos do osso maxilar assim usando rhBMP-2 como uma alternativa aos enxertos ósseos autógenos. Citou os diferentes tipos de tratamento para defeitos mandibulares por patologias ou traumas, dentre eles, referiu-se a enxertos ósseos corticospongeos autógenos, transferência de tecido microvascular e osteogênese por distração; entretanto, mencionou que as aplicações clínicas da capacidade indutiva da As proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) mostram cada vez mais o potencial dessa tecnologia. A regeneração funcional bem-sucedida de defeitos de tamanho crítico no modelo canino foi relatada pela primeira vez em 1991. A eficácia da proteína morfogênica óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2) foi observada em três modelos de primatas em defeitos de ressecção em ambos os macacos. Jovem como na idade. O autor disse que Seto et al. Mostraram uma regeneração bem-sucedida de defeitos mandibulares segmentares em um modelo de primatas usando rhBMP-2, juntamente com quantidades variáveis de medula óssea autógena. O autor mencionou que a primeira aplicação humana relatada de BMP na mandíbula foi relatada por Moghaden em 2001. O estudo foi realizado em um total de cinco pacientes com defeitos com seguimento de vinte e dois meses após a reconstrução, nos quais Controles radiográficos e exames clínicos foram realizados. Os resultados mostraram que o primeiro caso foi de uma paciente de 42 anos que apresentava fratura do ângulo mandibular com comprometimento do terceiro molar, que foi reduzido e fixado com placa de fixação mandibular, com tratamento prévio que resultou em infecção, em que a referida fixação foi realizada utilizando rhBMP-2 e esponja de colágeno reabsorvível. O curso pós-operatório foi notável por maior inchaço dos tecidos moles do que o habitual após a reconstrução óssea autógena tradicional. A contagem de glóbulos brancos do paciente não era alta e a aspiração, pois a cultura de uma pequena quantidade de líquido coletado era negativa para os microrganismos. No segundo caso, um homem de 43 anos de idade, em avaliação clínica e radiográfica, mostrou fratura exposta do ângulo mandibular direito que afetou o segundo molar inferior direito. Ele foi tratado inicialmente com redução e fixação interna (ORIF) de sua mandíbula usando uma placa de borda superior de 2,0 mm. O paciente apresentou infecções pós-operatórias, que causaram ressecção de segmentos necróticos da mandíbula, que formaram um defeito de continuidade, após 1 mês de cicatrização sem complicações, foi planejada a reconstrução do grande defeito de continuidade com rhBMP-2, a medula. Osso autógeno e alógeno

foram combinados com as esponjas de colágeno impregnadas com rhBMP-2 para aumentar o potencial osteogênico do enxerto. Uma radiografia panorâmica aos 2 meses de pós-operatório mostrou a indução do crescimento ósseo dentro do defeito. O defeito foi superado com osso regenerado. A dor diminuiu e a reconstrução permaneceu completa 22 meses após a colocação do enxerto de tecido rhBMP-2. No terceiro caso, uma mulher de 42 anos observou um trauma que causou uma fratura minuciosa tratada com rhBPM-2 combinada com medula óssea autógena e células de enxerto alogênicas. O paciente desenvolveu um inchaço facial significativamente maior do que o normalmente observado nos enxertos ósseos autógenos, além de uma celulite leve no local da incisão, que respondeu bem aos antibióticos orais. Houve um bom preenchimento ósseo do defeito aos 18 meses no estudo radiográfico. No quarto caso, uma paciente de 41 anos vem com um caso de osteomielite que recebe seção do local infectado e o defeito ósseo foi preenchido com esponjas de colágeno impregnadas com rhBMP-2 combinadas com células da medula óssea autógenas e osso esponjoso halogênico. O defeito foi estabilizado usando o dispositivo de fixação externo e o MMF. Cinco meses após a operação, o paciente não havia desenvolvido articulação óssea. O dispositivo de fixação externo foi removido e ele foi submetido a uma reconstrução do enxerto ósseo da crista ilíaca com a colocação de uma placa de reconstrução de 2,4 mm para estabilizar seu defeito de continuidade. O quinto paciente de 81 anos masculino relatado um quisto dentígero para condicionais defeitos na mandíbula em que foram colocados, e 12 mg de rhBMP-2 absorvida sobre esponjas de colagénio (1,5 mg/ml). O colágeno microfibrilar também foi colocado nas cavidades ósseas para ajudar na hemostasia e eliminar o espaço morto. Uma semana após a cirurgia, o paciente estava bem. O paciente continuou com evolução pós-operatória sem incidentes e boa deposição óssea nas duas cavidades ósseas. O autor concluiu que os defeitos ósseos mandibulares podem ser reconstruídos com sucesso usando esponjas embebidas em rhBMP-2 com e sem a inclusão de células da medula óssea, como osso alogênico.

Bell (2009), a que se refere aos vários processos reconstrutivos incluindo retalhos livres microvascular, enxertos de ossos autógenos com ou sem abas dos tecidos moles, placas de ponte, com ou sem enxerto de tecido macio e bifocal distração osteogénica. O procedimento cirúrgico mais apropriado depende em parte do processo da doença que afeta o paciente (benigno ou maligno) e em parte da

anatomia, bem como do caráter do defeito que requer reconstrução. O autor conduziu um estudo de revisão da literatura em que encontrou resultados que mostraram que Toriumi e colaboradores primeiro estudaram a proteína morfogenética humana recombinante (BMP) como forma de reconstruir defeitos de continuidade mandibular em um modelo canino. Uma década depois, Boyne e colegas usaram um modelo de primatas para confirmar que o BMP-2 era um indutor eficaz da regeneração óssea em defeitos de tamanho crítico. O autor mencionou que Moghadam e colaboradores foram os primeiros a publicar seu uso para esse fim em humanos quando descreveram uma consolidação óssea bem-sucedida em um paciente com um defeito mandibular segmentar de 6 cm usando rhBMP-2 impregnado em uma esponja contendo colágeno. A formação óssea foi observada aos 3 meses e aumentou durante os 9 meses de acompanhamento. Uma biópsia realizada 9 meses após a operação demonstrou um osso viável com numerosos osteócitos. Ele mencionou que eles concluíram que citocinas osteogênicas, como a rhBMP-2, são uma alternativa ao enxerto autógeno tradicional da mandíbula e deram origem a um interesse renovado na técnica como um procedimento independente que utiliza um transportador de esponja impregnado de colágeno ou como complemento de um osso alogênico. Além disso, ele mencionou que Carter e colaboradores relataram o uso não indicado de rhBMP-2, com e sem enxerto ósseo alogênico, para a reconstrução de defeitos ósseos mandibulares em cinco indivíduos humanos, três dos quais haviam restaurado com sucesso a continuidade mandibular com base em avaliações clínicas e radiográficas. Ele também menciona que, mais recentemente, Herford e Boyne descreveram uma reconstrução mandibular segmentar bem-sucedida em uma série de 14 pacientes com defeitos de continuidade de 4 a 8 cm de comprimento, usando rhBMP-2 com um transportador de colágeno. O autor observou que os eventos adversos documentados relacionados ao rhBMP-2 incluem reabsorção ou remodelação óssea no local do enxerto, inchaço grave no pescoço, hematoma, seroma doloroso, formação ectópica óssea e disfagia grave. Outras preocupações teóricas potenciais incluem carcinogenicidade e efeitos teratogênicos. O autor concluiu que, com relação à restauração da continuidade mandibular, os autores acreditam que, por enquanto, o uso do rhBMP-2 será limitado pelos mesmos fatores que limitam o uso de osso autógeno.

Medina (2009), descreveu sobre a visão sobre proteínas morfogenéticas ósseas, seu potencial de iniciação como promoção da osteogênese e sua aplicação em processos regenerativos. Isso foi feito através da revisão bibliográfica de diferentes fontes. O autor afirmou que a identificação de proteínas morfogenéticas foi realizada por bioensaios funcionais que fornecem o ponto de partida para a liberação de proteínas morfogenéticas ósseas, avaliadas por clonagem molecular e expressão de proteínas humanas recombinantes. As BMPs mostram sequências homólogas com membros dos fatores de crescimento beta transformadores (TGF-Beta), amplamente distribuídos em vertebrados e invertebrados. BMP- 2, BMP- 3, BMP- 4, BMP- 5, BMP- 6, BMP- 7 e BMP- 8 são sintetizados como precursores de cadeias polipeptídicas com uma região terminal de centenas de aminoácidos e terminal carbóxico. As proteínas maduras são processadas a partir dos precursores nos carbóxilos terminais. Os resultados encontrados nesta revisão da literatura indicam que a capacidade das proteínas morfogenéticas ósseas de mamíferos (BMP) de iniciar um curso programado que resulta na indução óssea pode ser um processo funcionalmente utilizado no desenvolvimento embriológico, sintetizado em Osteogênese pós-fetal e pode ser promissora para o início terapêutico da formação óssea. Além disso, a indução ideal da formação óssea depende da ação combinada da BMP e de um substrato complementar. O composto substrato da matriz extracelular neste sólido, em associação com BMP solúvel, inicia a cascata de diferenciação óssea. O autor mencionou as aplicações clínicas indicadas em defeitos de continuidade mandibular, defeitos secundários à ressecção de tumores que resultam em morbidade significativa, mas são reconstruídos cirurgicamente, tornando os enxertos autógenos uma alternativa importante para essa reconstrução. Ele indicou que Toriumi e colaboradores usaram um modelo canino para estudar a BMP -2 para estimular o crescimento de um defeito de continuidade mandibular, constatando que 68% do defeito foi substituído por osso mineralizado. Também mencio nó Boyne encontrado que a BMP-2 foi um indutor eficaz de regeneração óssea em defeitos ósseos primatas tamanho crítico. O autor afirmou que, em 2004, Warnke et al. Usaram BMP-7 e blocos de osso mineralizado (xenoenxertos) para criar enxertos vascularizados em humanos, encontrando remodelação e mineralização óssea. O desenvolvimento de procedimentos eficazes de reconstrução utilizando fatores osteoindutores sem a necessidade de enxertos ósseos teria um forte impacto nas cirurgias reconstrutivas de cabeça e pescoço. Ele também disse que a aplicação de BMPs é indicada para aumento pré-protético

maxilomandibular, esse tipo de aumento usando enxertos ósseos e substitutos ósseos é muito frequente. Os procedimentos mais usados incluem flanges aumentadas e elevação do seio maxilar. Ele indicou que Jovanovic e colaboradores realizaram um estudo histológico em um modelo animal no qual foi realizado um aumento na borda alveolar. Eles não encontraram diferenças significativas entre os enxertos de BMP-2 osteoinduzidos, em comparação com o osso residente, estabelecendo que o BMP-2 permite a instalação, osseointegração e carga funcional de longo prazo em implantes dentários localizados em cães. Ele mencionou que Boyne e colegas publicaram recentemente os resultados de um estudo multicêntrico no qual a rhBMP foi avaliada no seio maxilar, concluindo que a BMP induziu o osso de maneira previsível e segura, adequada para a carga funcional dos implantes endosteais nos pacientes que Eles requerem aumento do seio maxilar. O autor concluiu que a expressão de receptores de clonagem de BMP será uma ajuda importante para o desenho de abordagens terapêuticas que geram formação óssea e que a disponibilidade de BMP oferece desafios como oportunidades para aprimorar o conhecimento que regulam a regeneração óssea, a fim de otimizar os resultados no paciente.

Triplett (2009), mediu as propriedades das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) e seu uso no aumento do piso de seno maxilar através de um estudo prospectivo para avaliar a segurança e eficácia da proteína morfogenética humana recombinante 2 (rhBMP-2) em uma esponja absorvível de colágeno (SCA) em comparação com um enxerto ósseo autógeno quando usado para aumentar o assoalho do seio maxilar. Conduziu um estudo em indivíduos com 18 anos de idade ou mais, com altura óssea alveolar inadequada, com determinados critérios de exclusão, como doença periodontal avançada, tratamentos prévios de lifting de mama, patologias do seio maxilar aguda e crônica, doenças sistêmicas, pacientes com hábitos de Consumo de nicotina, pacientes com doenças oncológicas ou reações alérgicas, como acrílicos. Tudo isso em um total de cento e sessenta sujeitos em dois cortes, rhBMP-2/ACS ou enxerto ósseo, consistindo em oitenta sujeitos cada. A estatura após o tratamento foi a medida de 6 meses, em que o volume total médio do estudo implantado pela mama foi de 8,3 ml no grupo de enxerto ósseo e 12,9 ml no grupo rhBMP-2/ACS. Observou que a densidade óssea recém-induzida foi avaliada por tomografia computadorizada (TC) com a ajuda de um bloco de densidade padrão. Essas medidas foram tomadas a partir de tomografias obtidas no início do estudo, 6 meses

após o tratamento e 6 meses após a colocação do implante dentário na área de tratamento do estudo (ou seja, onde os implantes dentários foram colocados) e em uma área adjacente do osso nativo. A localização do implante dentário foi identificada a partir das tomografias realizadas após a colocação do implante dentário. Durante a colocação dos implantes dentários endógenos, foram obtidas biópsias do núcleo ósseo de espessura total na área de tratamento do estudo. As biópsias foram coletadas com trefina (diâmetro interno 2,0 e diâmetro externo 2,7 mm), através da perfuração da crista alveolar até o seio maxilar na posição planejada do implante dentário; esse osso foi utilizado para análise histológica. O autor mencionou que os resultados deste estudo foi que um total de 160 indivíduos foram randomizados, matriculados e acompanhados de janeiro de 1999 a fevereiro de 2004, em 21 centros nos Estados Unidos. Dos 160 pacientes, 78 e 82 foram randomizados para o grupo de enxerto ósseo e rhBMP-2/ACS, respectivamente; 127 indivíduos completaram o estudo 24 meses após o carregamento, incluindo 69 no enxerto ósseo e 58 no grupo de tratamento rhBMP2/ACS. As características demográficas e de referência dos sujeitos inscritos foram semelhantes entre os 2 grupos de tratamento, com exceção de diferenças significativas no sexo e naqueles com 65 anos ou mais. Os resultados dos 83 indivíduos do grupo rhBMP-2/ACS, 37 (45%) foram tratados unilateralmente e 46 (55%) bilateralmente. Não foram encontradas diferenças na altura basal do osso entre os dois grupos de tratamento, com uma altura média do osso basal (5,44 e 5,51 mm) para as rupturas do enxerto ósseo rhBMP-2/ACS, respectivamente. Uma quantidade significativa de osso novo se formou 6 meses após a operação em cada grupo. A alteração média da altura óssea no grupo rhBMP-2/ACS foi de 7,83 mm e a alteração média na altura óssea no grupo de enxerto ósseo foi de 9,46 mm. Este resultado indicou que houve um aumento significativo na altura óssea nos dois grupos de tratamento. O autor concluiu que os resultados do ensaio clínico prospectivo, multicêntrico e randomizado demonstraram a eficácia e a segurança do rhBMP 2/ACS em comparação ao enxerto ósseo para aumento do assoalho do seio maxilar.

Falluco (2009), escreveu a utilidade do uso da proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2) na aplicação contra a fenda primária alveolar. O autor mencionou as características do rhBMP-2 apontando que é a citocina mais amplamente estudada existente; portanto, quando o rhBMP-2 se une a uma esponja de colágeno absorvível de origem bovina, o portador ACS mantém o rhBMP-2 em

uma concentração supra fisiológica fixa, 1,5 mg/ml, que permite a migração de células mesenquimais e a diferenciação de osteoblastos no local da implantação. À medida que esse novo osso é formado, a neovascularização ocorre, permitindo que os monócitos circulantes entrem no implante e se tornem osteoclastos, controlando a formação óssea, resultando em um ambiente homeostático. A aplicação do rhBMP-2 foi inicialmente ortopédica por natureza, como resultado do trabalho do marechal Urist na Universidade da Califórnia, Los Angeles. O autor também conduziu um estudo retrospectivo que incluiu sujeitos para reconstruir as fendas alveolares, todas com largura superior a 3 mm. Havia 22 homens e 11 mulheres que foram submetidos a uma reconstrução primária do recesso envolvendo o lábio, nariz e palato anterior. Desses pacientes, os 42 locais resultantes da fenda alveolar estavam distribuídos da seguinte forma: 16 unilaterais no lado direito, 21 unilaterais no lado esquerdo e cinco bilaterais. O implante rhBMP 2/ACS utilizado foi um kit pequeno (2,6 ml) para unilateral e um kit médio (5,8 ml) para reparos bilaterais. Em 2 locais de fenda, uma matriz dérmica acelular foi usada para reforçar o reparo de tecidos moles; não fazia parte do próprio implante. A avaliação dos pacientes através do protocolo do estudo incluiu uma tomografia pré-operatória e pós-operatória. Um grupo inicial de pacientes (25 locais de fenda) foi avaliado aos 3 meses de pós-operatório. Foi observada uma formação óssea alveolar rápida e eficaz. Devido à possibilidade teórica de atividade prolongada de rhBMP-2, o tempo da TC no pós-operatório foi alterado para uma média de 6 meses para avaliar o osso em sua maior densidade possível. Este segundo grupo (17 locais de fenda) é a base do estudo atual. Para avaliar os resultados radiográficos, foi utilizada uma tomografia em espiral de baixa dose com cortes de 1 mm limitados à mandíbula superior, observando um aumento na densidade na avaliação. O autor concluiu que a estimulação de células estaminais utilizando rhBMP-2/esponja de colágeno absorvível fornece uma unificação radiográfica altamente eficaz e arcada dentária clínica sem morbidade no local dador e sendo feita a longo - acompanhamento termo - -se estudos para este Coorte inicial para examinar informações sobre relações ortodônticas e cefalométricas usando a tecnologia de tomografia computadorizada de feixe cônico.

Wikesjo (2009), avaliou o potencial biológico das proteínas morfogenéticas ósseas da BMP e de outros produtos biológicos candidatos, biomateriais ósseos entre outros dispositivos para aumento da crista alveolar com fixação de implantes usando

grandes modelos animais, revisando a literatura, Além disso, ele explicou os méritos com as deficiências do atual protocolo de tratamento, incluindo biomateriais ósseos e regeneração óssea guiada, demonstrando que o rhBMP-2 tem um potencial incomparável de aumentar o osso alveolar, apoiando a osseointegração do implante e a carga funcional a longo prazo. O autor também mencionou que, desde a descoberta, eventual purificação, clonagem e caracterização de BMPs, conceitos de tratamento que incluem BMPs purificadas ou recombinantes em apoio à formação óssea, incluindo indicações ortopédicas e orais, foram avaliados. Ele mencionou que vários estudos em contextos pré-clínicos e clínicos se referem ao aumento alveolar e osseointegração do implante endógeno após o implante cirúrgico da BMP-2 humana recombinante em particular (rhBMP-2), rhBMP-7 (também conhecida como proteína osteogênica-1 humano recombinante 1) e fator de diferenciação do crescimento humano recombinante 5 (rhGDF-5) (também conhecido como proteína morfogenética-1 derivada da cartilagem humana recombinante (rhCDMP-1)) combinada com uma variedade de candidatos a biomateriais usados como sistemas Entrega ou veículo. O autor mencionou que o estudo de Sigurdsson e colaboradores foi realizado aplicando rhBMP-2 (0,4 mg/ml) em um transportador de esponja de colágeno absorvível (ACS) ou tampão/ACS (controle) implantado em defeitos do implante perilateral em cinco cães Beagle. Os resultados histológicos obtidos pelas biópsias em bloco foram coletados após um intervalo de cicatrização de 16 semanas. Locais com defeitos implantados com rhBMP-2/ACS mostraram um aumento alveolar vertical significativo e clinicamente relevante em comparação com o controle ($4,2 \pm 1,0$ mm versus $0,5 \pm 0,3$ mm). O osso recém-formado mostrou uma óssea integração ao implante de titânio; no entanto, o contato com o implante ósseo foi, como esperado, menor do que no osso residente após o curto intervalo de cicatrização. Em particular, o osso induzido frequentemente constituía apenas uma fina camada na superfície do implante. Obviamente, o ACS foi ineficaz em fornecer espaço adequado para a formação óssea induzida pelo rhBMP-2. O autor menciona outro estudo em que um espaço que proporciona um dispositivo de regeneração óssea guiada (GBR) foi avaliada macroporosa (ePTFE) para suportar a formação de osso de rhBMP-2/ACS utilizando o modelo de defeito periimplantar supra - tamanho crítico. O dispositivo GBR foi projetado para impedir a compressão da construção rhBMP-2/ACS e permitir a vascularização do tecido conjuntivo gengival para apoiar a formação óssea induzida por rhBMP-2. Foram utilizados oito cães Hound-Labrador mestiços; quatro animais receberam GBR sozinho contra rhBMP-2 0,4 mg/ACS

combinado com GBR em defeitos peri-implantes supraalveolares contralaterais e quatro animais receberam rhBMP-2 0,4 mg/ACS sozinho contra rhBMP-2 0,4 mg/ACS combinado com GBR. As biópsias em bloco foram coletadas para análise histométrica após um intervalo de cicatrização de 8 semanas. O autor observou que Caplanis et al., Em seu estudo, mostraram que o dispositivo GBR melhorou a formação óssea de maneira limitada, o ganho ósseo vertical foi em média de $1,8 \pm 2,0$ mm e a área do novo osso de $1,8 \pm 1,3$ mm quadrado no implantes rotativos Corroborando Sigurdsson , Tatakis et al., Os quadrantes da mandíbula implantados com rhBMP-2/ACS mostraram apenas um aumento significativo na crista alveolar; no entanto, a geometria do osso induzido era altamente irregular; Ganho ósseo vertical em implantes rotacionados com média de $3,5 \pm 0,9$ mm e área óssea induzida de $7,5 \pm 6,2$ mm quadrados. Por outro lado, a combinação de GBR-rhBMP-2/ACS resultou previsivelmente na formação óssea preenchendo o dispositivo em forma de cúpula GBR; Ganho ósseo vertical em implantes rotacionados com média de $4,7 \pm 0,2$ mm e área óssea induzida $9,6 \pm 0,7$ mm quadrado, gerando uma correlação altamente significativa entre a área óssea induzida e o espaço fornecido pelo dispositivo GBR. O osso recém-formado proporcionou osseointegração com pequenas diferenças entre os implantes endógenos de titânio. O autor também listou as diferentes tecnologias de veículos para a aplicação de rhBMP-2, mencionadas entre elas no osso descalcificado liofilizado (DFDBA), indicando que poderia ter uma utilidade clínica substancial para aumentar os defeitos da crista alveolar difíceis de tratar com a aplicação de rhBMP-2 também a uma concentração de 0,2 mg/ml, ele observou a eficácia do cimento sintético de fosfato de cálcio como transportador de rhBMP-2. O autor concluiu que estudos pré-clínicos demonstraram que o rhBMP-2 induz ossos fisiológicos normais em defeitos clinicamente relevantes no esqueleto craniofacial. O osso recém-formado assume as características do osso residente adjacente e permite a colocação, osseointegração, re osseointegração com a carga funcional dos implantes de titânio. O autor sugeriu que os estudos clínicos que otimizam a dose, as tecnologias de administração e as condições para estimulação do crescimento ósseo trarão uma nova era de capacidade de promover previsivelmente a osteogênese usando as tecnologias BMP que atualmente são uma realidade aplicação clínica

Davies (2010), mencionou a história da descoberta de BMPs, usando ratos e coelhos, citando Urist como precursor de tal fato, atribuindo assim que a matriz da

referida proteína, por seu poder quimiotático, atraísse células mesenquimais pluripotenciais, também notou os diferentes tipos de enxertos utilizados em cirurgias maxilofaciais, como enxertos aloplásticos, xenoenxertos e autoenxertos, citando-os como padrão-ouro. Ele mencionou que as BMPs são membros da superfamília beta do fator de crescimento transformador e causam efeitos celulares através da indução de complexos heteroméricos de receptores de serina/treonina tipo I e tipos II, além da formação óssea, além de formação óssea no desenvolvimento de praticamente todos os órgãos próximos aos tecidos, incluindo o sistema nervoso, as somitas, os pulmões, os rins, a pele, as gônadas e estabelecer o plano do corpo embrionário. O autor também mencionou a atividade celular produzida após o implante ectópico que as rhBMPs estimulam uma sequência de eventos típicos da formação óssea endocondral, recrutamento de células mesenquimais, diferenciação de condrócitos, hipertrofia de condrócitos, calcificação da matriz cartilaginosa, diferenciação dos osteoblastos, formação óssea, eventual remodelação da formação óssea e medular recém-formada. O autor também observou que as doses terapêuticas recomendadas para o homem (0,8 8 mg / ml de água estéril para rhBMP-7 e 1,50 mg/ml de água estéril para rhBMP -2) foram derivadas de estudos de primatas não humanos e foram eles verificaram em estudos clínicos ortopédicos, de modo que as doses de rhBMP necessárias para induzir a formação óssea em humanos são ordens de magnitude maiores que as concentrações endógenas de BMP. Os requisitos para doses suprafisiológicas podem ser secundários às vias de sinalização fortemente reguladas e à depuração energética local e sistêmica da BMP em espécies mais altas, além disso, a potência da variedade de BMP residente pode ser maior que a rhBMP aplicada individualmente. O autor observou que, como o BMP atua localmente, a proteína deve ser transferida para o local de implantação através de uma matriz transportadora, o que impede a eliminação precoce do rhBMP. O autor mencionou que Hollinger e colaboradores relataram que menos de 5% do rhBMP permanecem no local da implantação quando apenas um sistema de administração de tampão é usado, mas a combinação de rhBMP com pastas de espuma de gelatina, colágeno ou fosfato de cálcio aumente a retenção de 5% a 15%. Idealmente, uma matriz permite uma taxa previsível de liberação de fatores e continua emitindo proteínas por um tempo adequado. O autor indicou que o enxerto ósseo (INFUSE) tem aprovação da FDA para fusão da coluna vertebral em pacientes esquelicamente maduros com doença degenerativa do disco no nível de L2 a S1. O INFUSE também possui aprovação de pré-comercialização para uso no

tratamento de fraturas agudas abertas do eixo tibial. O autor observou que o uso de INFUSE é contraindicado em gestantes, alérgicas a qualquer material contido no enxerto, com infecção presente próxima à incisão cirúrgica, remoção do tumor na área de implantação ou esquelético imaturo, também menciona para uso em aumento dos seios e aumento da crista alveolar. Ele observou que a aprovação para aplicações maxilofaciais se baseava em cinco estudos clínicos, incluindo 312 pacientes. O autor observou que Cochran e seus colegas relataram 12 pacientes que receberam rhBMP-2/ACS a 0,43 mg/ml em alvéolos de extração ou aumento da crista alveolar. Eles foram tratados com implantes endógenos nas áreas ampliadas e amostras do núcleo ósseo da região enxertada foram obtidas para análise histológica. Os resultados de acompanhamento de três anos descobriram que todos os implantes colocados eram estáveis e sem complicações clínicas ou radiográficas, e as biópsias ósseas mostraram formação óssea normal, indicando que os pesquisadores concluíram que o rhBMP-2/ACS poderia ser usado de maneira seguro nos locais de extração e para o aumento localizado da crista alveolar e que os implantes dentários colocados nas regiões enxertadas sejam estáveis e funcionais. O autor observou que Fiorellini et al., em 2005, examinaram dois cortes sequenciais de 40 pacientes (com um total de 95 defeitos). Os pacientes necessitaram de aumento e preservação da crista localizada dos dentes superiores (pré-molares e anteriores) com perda do osso vestibular maior ou igual a 50% da cavidade extratora. Cada paciente foi alertado para receber 0,75 mg/ml ou 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS, placebo (somente ACS) ou nenhum tratamento na proporção de (2: 1: 1). O procedimento cirúrgico incluiu as seguintes etapas, retalhos periódicos de espessura total, extração dentária, perfuração das paredes da cavidade com um cortador redondo, colocação de tiras de placebo ou rhBMP-2 na cavidade e uma peça maior colocada na Todo o site. Os parâmetros de eficácia incluíram a medição com base na TC da altura e largura do osso alveolar de vários níveis da cavidade de extração no início do estudo e 4 meses após o tratamento, em segundo lugar, se um volume adequado foi ou não alcançado de osso para colocar implantes dentários. Além disso, as densidades ósseas dos ossos nativos e as áreas de tratamento foram calculadas com referência a um bloco de densidade padrão. Os resultados indicaram que as cavidades tratadas com 1,5 mg/ml de rhBMP-2/ACS alcançaram um aumento ósseo significativamente maior em comparação aos controles. A suficiência óssea para a colocação de implantes dentários foi quase o dobro nos grupos rhBMP-2 em comparação com o placebo e nenhum local de

tratamento. O autor concluiu que pesquisas futuras analisando portadores aprimorados, concentração e dosagem ideal em diferentes locais e enxertos combinados definirão melhor os usos atuais aprovados pelo FDA. A disponibilidade potencial de BMPs recombinantes adicionais com a capacidade de induzir ossificação mais robusta e madura pode melhorar ainda mais as aplicações clínicas atuais.

Pacheco (2010), descreveu as propriedades da proteína morfogenética, principalmente a BMP-2 e a BMP-7, que possuem alto poder terapêutico nas células ósseas. Ele mencionou que existem até 18 tipos de BMPs encontrados. Além disso, avaliou as condições de densidade de cicatriz bio ativa revestida com rhBMP-2 para determinar o potencial de transformação óssea ao redor do implante através de um estudo no qual utilizo 24 tipos de implantes HE de diâmetro regular e plataforma 4.1, com diferentes tratamentos de superfície, a implante de controle e o outro experimental que foi tratado com BMP-2 e posteriormente embalado e esterilizado para uso. Posteriormente, 12 pacientes foram selecionados com indicação em áreas posteriores. Os implantes foram instalados continuamente expostos à temperatura ambiente no momento da colocação livre de irrigação para preservar o revestimento com BMP adicionado. Em seguida, as radiografias de controle foram realizadas em diferentes momentos, com diferentes técnicas radiográficas, e foram realizadas em três etapas, uma na avaliação do paciente, outra após a colocação do implante e três meses após. O autor constatou como resultados entre 3 a 8 meses que os implantes tratados com BMP melhoram a densidade óssea pós-operatória, em comparação com outros implantes. Da mesma forma, o aumento da estimulação de densidade nas regiões ósseas em regiões menos previsíveis foi importante para o aumento do índice de eventos de fixação, como a melhoria das condições de suporte ósseo. O autor concluiu que, de acordo com os resultados obtidos, no acompanhamento de 8 meses há uma tendência a ganhar densidade óssea como presença de aspectos clínicos e radiográficos favoráveis sem aspectos negativos após esse período.

Zhang (2011), observaram que a combinação de VEGF e BMP-2 proporciona uma sinergia para regeneração óssea, o referido angiogênese é o primeiro passo no processo de regeneração tecidual e oxigênio redes de abastecimento microvascular, nutrientes, e, Eles também facilitam a invasão de células no osso projetado. Entre os vários fatores de crescimento envolvidos na angiogênese, o fator de crescimento

endotelial vascular (VEGF165) tem sido extensivamente investigado como um potente fator de crescimento para aumentar o comportamento endotelial e melhorar a osteogênese. Além disso, o VEGF pode promover a osteogênese, direcionando a função das células relacionadas às proteínas morfogenéticas 2 (BMP-2), que desempenham um papel central em várias etapas durante a regeneração óssea. Durante a cicatrização óssea, a BMP-2 estimula a proliferação e diferenciação de osteoblastos, recruta células mesenquimais indiferenciadas de tecidos periféricos e facilita a diferenciação de células precursoras em células formadoras de ossos. O BMP-2 demonstrou uma poderosa capacidade osteogênica in vivo quando aplicado localmente e foi reconhecido como um dos fatores de crescimento osteoindutivo mais potentes. Ele disse que conduziu um estudo que consistiu em avaliar a utilidade dos hidrogéis de seda como veículo para fornecer um fator de crescimento duplo para a regeneração óssea na elevação do seio maxilar. O autor indicou que o VEGF165 e o BMP-2 eram administrados por géis de seda induzidos por sonificação para elevar o assoalho do peito de um coelho. Observações sequenciais foram realizadas para avaliar os efeitos do hidrogel de seda como veículo para a administração do fator de crescimento duplo e para o preenchimento de cavidades ósseas irregulares no peito do coelho. Foram coletados 24 coelhos nos quais a solução de fibroína de seda foi enxertada na qual foi realizado um processo de desionização da água, que foi então misturado com VEGF 165 e rhBMP-2 respectivamente e também uma combinação dos dois que sofreram um processo de melificação. Os momentos de observação deste estudo foram estabelecidos na quarta e décima segunda semana. As imagens radiográficas foram obtidas imediatamente na quarta, oitava e décima segunda semanas após a cirurgia de elevação do seio maxilar; além disso, foi realizado um método de marcação fluorescente para observar a formação de novo osso e mineralização; também foram realizados estudos topográfica e histológica. O autor mencionou que os resultados radiográficos encontrados foram que todas as áreas de elevação dos seios eram radiolúcidas. Uma diferença óbvia entre os quatro grupos não pôde ser detectada. Pela inspeção visual, o grupo de gel de seda mudou pouco às doze semanas após a operação. No grupo VEGF, uma área radiopaca leve pode ser detectada oito semanas após a operação e, às doze semanas, havia uma pequena sombra no topo da área de elevação dos seios. No grupo BMP-2, a densidade óssea radiográfica foi maior em quatro semanas e a área opaca foi maior que no grupo VEGF em doze semanas. No grupo combinado, a imagem opaca pode ser distinguida assim que

quatro semanas após a operação. Além disso, a densidade óssea radiográfica foi relativamente maior do que no grupo BMP-2 na oitava e décima segunda semana, respectivamente. Histologicamente 4 semanas após o implante, houve pouca formação óssea no grupo do gel de seda. Toda a mama ainda estava quase cheia de gel e a porcentagem de nova área óssea entre a área aumentada era de apenas 1,75 e 0,34%. O grupo combinado (V + B) demonstrou uma formação significativa de osso novo, significativamente maior que a dos grupos BMP-2 (17,12 e 3,40%) e VEGF (5,57 e 1,30%). No grupo combinado (V + B) e no grupo VEGF, a porcentagem de área remanescente do gel desses dois grupos foi de 50,97%, 8,58%, 50,24% e 7,40%, respectivamente, que foram inferiores aos do grupo BMP-2 (64,01 e 4,98%) e ao grupo de gel de seda (73,93 e 4,40%). Comparado a quatro semanas, o osso recém-formado nos quatro grupos aumentou em doze semanas. A porcentagem de nova área óssea no grupo VB foi de 42,45 e 4,93%, significativamente maior do que no grupo BMP-2 (32,97 e 5,53%), no grupo VEGF (18,52 e 5,64%) e o grupo gel de seda (8,70 e 2,92%). O gel de seda se degradou mais rapidamente no grupo VB e no grupo VEGF. A porcentagem de área remanescente do gel no grupo VB e no grupo VEGF em doze semanas foi de 30,14%, 5,95% e 32,13%, 5,64%, respectivamente, que foram inferiores aos do grupo Grupo BMP-2 (40,22 e 6,23%) e gel de seda (52,81 \pm 5,51%). O autor concluiu que os hidrogéis de seda induzidos por sonicação serviram como veículos úteis para encapsular e liberar lentamente VEGF165 e BMP-2 e que a combinação de fatores de crescimento angiogênico e osteogênico causou efeitos aditivos na formação óssea, além de géis de seda encapsulados. O fator duplo promoveu a regeneração óssea e manteve a altura aumentada no modelo de elevação do peito de coelho e acrescentou que os resultados oferecem um possível material alternativo de enxerto ósseo para o aumento desdentado do assoalho do seio maxilar e reparo de outras cavidades ósseas na clínica.

Spagnoli (2011), descreveu as características das proteínas morfogenéticas, além de apontar a aplicação clínica, revisando a literatura. Ele observou que os princípios básicos dos mecanismos de ação da BMP são semelhantes para as BMPs derivadas de um hospedeiro ou implantado e são tratadas como um tema comum. As BMPs são membros do fator de crescimento que transforma a superfamília do fator de crescimento. São reguladores chave do crescimento e diferenciação celular e regulam a formação de tecidos nos organismos em desenvolvimento e maduros.

Aponto os componentes moleculares indicando que vinte ligantes BMP únicos foram identificados e categorizados em subclasses de acordo com a similaridade da sequência de aminoácidos. 28-33 BMPs são sintetizadas dentro das células como proteínas precursoras com sítios glicosilação ligada comando de secreção e uma sequência de hidrofóbica propéptido ligado a uma região madura que formam dímeros com outras BMP. O segmento BMP maduro está localizado no terminal carbóxico e contém sete resíduos de aminoácidos da cisteína. Seis dos aminoácidos estão envolvidos na formação de ligações dissulfeto intra-cadeia que formam uma estrutura molecular rígida do nó de cisteína. O sétimo resíduo de cisteína está envolvido na formação de dímeros através de uma ligação dissulfeto entre as cadeias. Observou que a única BMP atualmente disponível para enxerto locais de implantes maxilofaciais é recombinado humano BMP-2 (rhBMP-2). O BMP-2 é comercializado pela Medtronic Biologics como (INFUSE), um dispositivo disponível em vários tamanhos de kits que inclui rhBMP2 liofilizado, um diluente e um transportador de matriz de esponja de colágeno acelular (ACS). O rhBMP-2 é reconstituído com o diluente e depois aplicado ao ACS a uma concentração de 1,5 mg/ml com um tempo de ligação ao colágeno de 15 minutos antes do uso. O autor observou a atividade biológica apresentada pelas BMPs, dizendo que o uso clínico do complexo mecanismo de regeneração óssea do rhBMP-2 é destilado até a conclusão do triângulo clássico da engenharia de tecidos, que consiste em uma fonte celular, um sinal e uma matriz (andaimes) no qual o osso pode ser formado. Em outras palavras, o rhBMP líquido que escapa em um local não se regenera muito e provavelmente não terá osso, e mesmo o rhBMP 2/ACS mostrou apenas pouca regeneração óssea nos principais defeitos porque o ACS é 90% de ar, o que é andaime inadequado em defeitos de maior volume. O autor apontou vários casos mencionando o primeiro que indicava um homem de 61 anos com uma perda severa da altura e largura do osso alveolar superior que resulta da perda de dentes maxilares precoces, mas com retenção de seus dentes mandibulares nativos, apresentou uma síndrome de combinação completa do arco. Foi feito de uma malha de titânio para conter e proteger o enxerto, assim, para moldar um flange ideal. 12 mg de rhBMP-2/ACS a uma concentração de 1,5 mg/ml foram colocados no ACS em combinação de osso liofilizado e plasma rico em plaquetas. O autor afirmou que, após 6 meses de maturidade óssea, o enxerto mostrou uma consolidação significativa em uma tomografia computadorizada de feixe cônico. Na reentrada, uma crista ideal foi observada com mais de 1 cm de ganho vertical e 1 cm de

horizontal que abrigava nove implantes dentários. Os implantes foram descobertos 6 meses depois, durante um procedimento de extensão vestibular, que se tornou uma prótese em barra retida. O segundo caso foi uma mulher de 46 anos que recebeu um enxerto livre de fíbula vascular para um osteossarcoma. As radiografias mostraram um pequeno pedaço reto de osso que não estava no plano ou curvatura normal da mandíbula e com uma altura vertical extremamente ruim, além de reposicionar o segmento proximal, observou-se que a fíbula estava significativamente deslocada. A única opção era secar a fíbula não funcional e deficiente e proceder ao enxerto de um defeito de continuidade de 9 cm. Foram utilizados 12 mg de rhBMP -2/ACS, bem como CCFDAB e 10 ml de concentrado de aspirado de medula óssea (BMAC). O enxerto foi colocado e preenchido com defeito, com placa de titânio e malha para estabilidade. O enxerto amadureceu por 6 meses em uma oscilação sólida da altura óssea ideal e do contorno mandibular nos quais foram colocados cinco implantes. Esses implantes foram deixados osseointegrados por 6 meses e foram capazes de suportar uma prótese e produziram uma melhora acentuada nos contornos faciais. O autor concluiu que a disponibilidade de (INFUSE) fornece aos cirurgiões um método de enxerto que permite a engenharia óssea antes da colocação do implante que atenda aos requisitos mencionados acima para o próprio osso vascular celular sem componentes inertes residuais. Ossos viáveis com medula e trabéculas normais não apenas fornecem uma matriz natural para a estabilidade do implante, mas também permitem o estabelecimento de uma matriz extracelular, integrina e relação celular essencial para a manutenção óssea.

Canan (2012) realizaram um estudo onde os pacientes foram selecionados com fendas alveolares e foram tratados com proteína morfogenética (BMP), também descritas as várias alternativas de tratamento para a fissura lábio indicando alguns como enxertos ósseos estressores de crista ilíaca com uma grande percentagem de eficácia, como também periosteoplastia e entre estes tratamentos o uso de carrinhos BMPs. O estudo foi realizado com a seleção de 18 pacientes entre 8 e 15 anos de idade, que apresentavam fissura labial ou palatina unilateral com defeito na fenda alveolar superior. Todos os pacientes receberam tratamento completo no centro de atendimento, incluindo cirurgia prévia e tratamento ortopédico. Os pacientes foram preparados no pré-operatório com expansão ortopédica da maxila. Foram randomizados em 3 grupos de 6 pacientes, chamados de acordo com o tratamento

de reconstrução alveolar da maxila, realizado da seguinte forma: grupo periosteoplastia (PPG), grupo enxerto ósseo (BGG) e grupo rhBMP-2 (BMPG). Dos 18 pacientes incluídos no estudo (12 homens e 6 mulheres), 14 pacientes apresentaram fissuras unilaterais de lábio e palato e 4 pacientes tiveram fissura labial unilateral com defeito alvéolo. A idade média dos pacientes no BGG foi de 10,8 a 2,3 anos, no BMPG foi de 8,7 a 0,5 anos e no PPG foi de 9,5 a 1,4 anos. Não houve diferença entre os grupos. Os resultados obtidos foram que o volume de osso formado em cada grupo durante o tempo de medição foi. O PPG apresentou menor volume de formação óssea na avaliação de 3 e 6 meses. Por razões clínicas e éticas, a continuidade dos pacientes com PPG no estudo foi cancelada após a medição de seis meses, e os pacientes foram submetidos a enxerto ósseo convencional e o tratamento de acompanhamento foi assegurado. Os resultados percentuais de formação óssea mostraram que 3 pacientes tratados com BGG apresentaram percentuais de 75,6% 76,0% e 78,0%, os 3 pacientes tratados com BMPG apresentaram percentuais de 72,6%, 73,7% e 75,1% Os pacientes tratados com PPG adquiriram porcentagens de 16,4% e 25,3%. Por fim, o autor concluiu que a quantidade de osso formada no grupo da periosteoplastia era insuficiente. Não houve diferenças entre o enxerto ósseo e a terapia com rhBMP-2, considerando os parâmetros analisados.

Hart (2012), observou uma série de casos clínicos que descrevem o uso de polietileno poroso reforçado com titânio como dispositivo de contenção para defeitos alveolares enxertados com proteína morfogenética humana recombinante 2 (rhBMP-2), referindo - se ao seu uso em Um transportador de colágeno é uma alternativa comprovada ao enxerto ósseo autógeno em certos casos, mas uma das principais limitações do rhBMP-2 atualmente é a falta de um sistema rígido e confiável de contenção para impedir o colapso da esponja por partes moles transportador de colágeno. O autor mencionou que o estudo foi realizado em oito pacientes com dez locais cirúrgicos incluídos. Todos os pacientes foram tratados com rhBMP-2 com polietileno poroso reforçado com titânio como barreira aos tecidos moles. Em um caso, osso autógeno foi adicionado ao rhBMP-2. Os demais casos tiveram apenas rhBMP-2 sem material de enxerto adicional. Em todos os casos, o lado mais suave do implante foi colocado em direção ao tecido mole e foi alcançado um fechamento sem tensão. Foram utilizadas três placas reforçadas com titânio, com 0,8 mm de espessura e sete implantes cirúrgicos com 1,0 mm de espessura. Os resultados

encontrados foram que oito pacientes com 10 defeitos alveolares foram submetidos a enxerto com rhBMP-2 e polietileno poroso reforçado com titânio. Em um defeito, foi utilizado enxerto autólogo de ramo mandibular, além do rhBMP-2. Dos 10 defeitos, sete (70%) foram curados sem exposição e resultaram em excelente formação óssea. Três dos enxertos (30%) resultaram em formação óssea mínima ou inexistente e não foram aceitáveis para a colocação do implante. Desses três defeitos, uma barreira foi exposta dentro de 2 semanas após a operação, foi removida e não resultou em formação óssea. Um defeito foi exposto 3 meses após a operação, permaneceu por um total de 6 meses e resultou em um aumento horizontal moderado, mas sem formação óssea vertical. O terceiro defeito foi exposto 2 semanas após a operação, foi mantido por 6 meses e não causou aumento ósseo. Radiologicamente, a formação óssea foi observada com controles periódicos por até 6 meses. O autor concluiu que o polietileno poroso reforçado com titânio poderia ser um dispositivo de contenção alternativo útil para defeitos alveolares enxertados com rhBMP-2. O autor sugere que alterações na forma e espessura do material poderiam melhorar seu uso na reconstrução alveolar e reduzir ainda mais a incidência de exposição; no entanto, menciona que são necessários mais estudos, mas que o polietileno poroso reforçado com titânio pode tornar-se uma nova adição ao arsenal de médicos que enxertam defeitos alveolares.

Lo (2012), mencionou que, nas últimas décadas, osso recombinante proteínas morfogenéticas humanas têm sido os agentes mais osteoindutores extensivamente estudadas e utilizadas para a reparação do osso clínico como bem que uma vez que a rhBMP-2 e rhBMP-7 foram aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para certos usos clínicos, milhões de pacientes em todo o mundo foram tratados com rhBMP para vários distúrbios musculoesqueléticos. O autor referiu-se às aplicações clínicas que ocorrem como fraturas de ossos longos, fusão espinhal e cirurgias maxilofaciais e orais. Ele mencionou que o INFUSE foi aprovado pelo FDA em 2009 para certos procedimentos cirúrgicos orais e maxilofaciais. É utilizado quando é necessário mais osso na região sinusal, ou seja, elevação do seio até o local dos implantes dentários endógenos na mandíbula superior. Também é usado para aumentar a formação óssea nos locais de extração antes da cirurgia de colocação do implante. O autor mencionou que os primeiros estudos clínicos foram realizados pelo grupo Nummikoski em 12 pacientes submetidos a aumento do seio maxilar. Esses pacientes receberam rhBMP-2 administrado em uma esponja

absorvível de colágeno, onde a dose total administrada de rhBMP-2 implantada variou de 1,77mg a 3,40mg por paciente, onde foi evidenciado um crescimento ósseo significativo em todos os pacientes avaliados por tomografias computadorizadas e a resposta média total em altura para o assoalho do seio maxilar, o aumento foi de 8,51 mm. Ele disse que Triplett e seus colegas relataram um estudo prospectivo sobre a segurança e eficácia do rhBMP-2 carregado em uma esponja de colágeno absorvível. Neste estudo, um total de 160 pacientes com aumento do assoalho do seio maxilar foram randomizados para um grupo controle (auto enxerto) ou um grupo de tratamento com rhBMP-2 (1,5 mg/ml). Os resultados foram medidos com base na altura e densidade óssea utilizando tomografias computadorizadas no período de estudo de 5 anos. Os dados demonstraram a eficácia e segurança do rhBMP-2 em comparação com o auto enxerto para aumento do assoalho sinusal. Observou-se que eventos adversos relacionados ao tratamento com rhBMP-2 foram encontrados e não houve diferenças estatisticamente significativas no resultado entre os dois grupos, no entanto, eles concluíram que os grupos rhBMP-2 e auto enxerto se comportaram de maneira semelhante. O autor indicou que as concentrações de rhBMP necessárias para acelerar a cicatrização de fraturas variam de 0,01 mg/ml em roedores a 1,5 mg/ml em modelos de primatas não humanos, e concentrações ainda maiores foram usadas para aplicações de fusão da coluna vertebral em ensaios clínicos em seres humanos. O autor apontou os efeitos adversos que podem ser adquiridos em altas doses de rhBMP, podendo assim aumentar a difusão para os tecidos próximos, de modo que a formação óssea se estenda além do condicionador do material transportador, podendo ocorrer a difusão dessa proteína pleiotrópica resultam em formação óssea ectópica indesejada, reabsorção óssea nativa, inflamação dos tecidos moles e osteólise. O autor indicou que o uso da dose de aproximadamente um milhão de vezes demonstrou que a concentração encontrada endogenamente tornou as terapias com rhBMP clinicamente muito caras. O autor concluiu mencionando que aplicações de BMP em reparos de ossos longos, fusões espinhais e cirurgias orais são cada vez mais comuns.

Triplett (2012) referiram a eficácia da aplicação de proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2) realizando uma ponderação de eficácia em uma gama de 89 a 99%, ainda salientado que se clinicamente demonstrado para formar osso em Locais ortopédicos (coluna, tíbia) e região maxilofacial, como defeitos no

assoalho do seio maxilar e osso alveolar superior, tudo isso através de uma revisão da literatura. Ele mencionou que os pesquisadores recentemente se concentraram no uso desse fator de indução óssea juntamente com implantes dentários e ortopédicos como um meio de acelerar a cicatrização óssea ao redor dos implantes (osseointegração). O autor mencionou as propriedades quimiotáticas, que resultam na atração de uma variedade de elementos celulares para o local de implantação e que são um agente mitogênico, de modo que a população celular de importantes células formadoras de ossos aumenta. A BMP-2 também pode influenciar a diferenciação e proliferação de células progenitoras mesenquimais em células da linhagem condroblástica e osteoblástica. O autor me disse que Sykaras e colaboradores realizaram um estudo criando uma região sem dentes na mandíbula dos cães e colocaram o rhBMP-2/ACS nas áreas desdentadas e implantes dentários sob pressão. Se utilizaram quatro implantes de 3,5 por 8 mm e os animais foram divididos em dois grupos para comparar a resposta de formação de osso em 2, 4, 8 e 12 semanas. No grupo de tratamento, uma concentração de 0,4 mg/ml de rhBMP-2 foi colocada na câmara oca apical de um implante imediatamente antes da inserção. O grupo controle recebeu apenas o implante sem esponja ou rhBMP-2, o que resultou na perda de 23 implantes (22%) no momento do sacrifício. As observações histológicas confirmaram a regeneração óssea nos implantes tratados e nos controles. Observou-se uma formação óssea mínima em 2 semanas em ambos os grupos, e a esponja de colágeno parecia ocupar a maioria dos alvéolos vazios no grupo experimental (rhBMP-2/ACS) sem sinais de degradação ou infiltração pelo tecido conjuntivo. Ramos de trabéculas organizadas de osso tecido foram observados preenchendo o defeito em ambos os grupos. Nas 4 e 8 semanas, observou-se que o tecido conjuntivo fibroso envolvia a esponja de colágeno e os fibroblastos se infiltravam na periferia e não havia evidências de inflamação local. Fragmentos de esponja de colágeno ainda eram evidentes em 12 semanas, sugerindo uma lenta degradação da matriz e uma substituição gradual pelo osso. Ao longo da parede lateral do local receptor do implante, foram observadas maiores quantidades de osso hospedeiro nas áreas que apresentam perfuração apical (implante) nos locais tratados com rhBMP-2. O autor conclui que o rhBMP-2 é uma molécula potente de sinalização óssea para a qual existem fortes evidências científicas de sua capacidade de induzir osteogênese no esqueleto maxilofacial. Seu potencial para melhorar a formação óssea em associação com implantes dentários é intrigante, no entanto, até o momento, a tecnologia ideal para adsorver ou incorporar

rhBMP-2 na superfície do implante não foi determinada. A adsorção mais a incorporação da molécula na superfície do implante ou em um revestimento também proporcionou resultados mistos. A introdução do rhBMP-2 em um espaço isolado adjacente a um implante dentário clinicamente estável, mas sem carga, provou ser uma alternativa promissora.

Woo (2012), mencionou as várias complicações e as adversidades que possam ocorrer nos procedimentos de cirurgia maxilo-facial tais como o aumento andar do seio maxilar ou aumento da crista alveolar associada a extração dentária utilizando proteína morfogenética recombinante 2 (rhBMP-2). O autor conduziu o estudo revisando o banco de dados de gerenciamento de dispositivos das instalações de usuários e fabricantes da Food and Drug Administration dos EUA. UU. Ele contém relatórios de eventos adversos relacionados a dispositivos médicos. Além disso, ele observou na versão publicamente disponível do banco de dados, foram pesquisados relatórios para a marca (Infuse Bone Graft) e estatísticas descritivas foram usadas para resumir procedimentos e eventos adversos. O autor identificou as contraindicações quanto ao uso de rhBMP-2 nos procedimentos acima mencionados, é contraindicado na hipersensibilidade a rhBMP-2, colágeno bovino tipo I ou outros componentes da formulação; em pacientes com qualquer malignidade ativa ou em tratamento por malignidade; em pacientes esqueleticamente imaturos; em mulheres grávidas; ou em pacientes com infecção ativa no local da cirurgia. O autor indicou que não deve ser utilizado próximo a um tumor ressecado ou existente. Ele mencionou que o folheto do fabricante também inclui avisos sobre possíveis efeitos adversos durante a amamentação; avisos sobre reabsorção óssea, formação de fluidos e edema; precauções relativas ao potencial de formação óssea ectópica, heterotrófica ou exuberante; e declaração de que o produto não foi estudado em locais de extração associados a molares ou na mandíbula. O autor mencionou os resultados indicando que, até 30 de abril de 2011, o MAUDE recebeu 929 notificações de eventos adversos relacionados ao rhBMP-2, dos quais 83 (8,9%) descreveram operações orais e maxilofaciais. Desses, 28 (33,7%) descreveram procedimentos nos quais o rhBMP-2 foi utilizado de acordo com a indicação aprovada. Os usos não incluídos no rótulo incluíam reconstrução da mandíbula após uma fratura ou câncer (25 relatos) e reparo da fenda alveolar (19 relatos). Três categorias clínicas juntas representaram 76% dos eventos adversos relatados: reações locais, infecções no local cirúrgico e outras complicações da

ferida e falha do enxerto. De todos os relatos, 25 (30,1%) afirmaram que um paciente necessitava de cirurgia adicional para tratar o evento adverso relatado. Sete relatórios descreveram o uso de rhBMP-2 no local de um tumor ressecado. Não houve relatos de uso do rhBMP-2 em mulheres grávidas, lactentes ou pessoas com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do dispositivo. Não foram relatadas mortes após cirurgia oral e maxilofacial com rhBMP-2. O autor concluiu mencionando que eventos adversos graves, alguns dos quais podem exigir uma segunda operação, podem ocorrer após o uso do rhBMP-2 em procedimentos orais e maxilofaciais.

Jensen (2013), apresentou um relato de caso clínico em que várias extrações foram realizadas, deixando cavidades alveolares vazias nas quais a proteína morfogenética recombinante humana (rhBMP-2) foi aplicada e a elevação do seio maxilar foi realizada nos locais de extração antral. O autor mencionou que o estudo foi realizado em 3 pacientes, que receberam a instalação do implante 4 meses após o procedimento. O primeiro caso foi de um paciente de 46 anos do sexo masculino que tiveram fraturas do pré-molar e primeiro molar na área da maxila posterior esquerda. Os dentes foram extraídos e uma divisão alveolar do segmento do local de extração foi realizada para incluir os dentes pré-molares e os primeiros locais de extração molar. Cortes verticais limitantes foram feitos na parte anterior e posterior do local dividido para proteger o osso subpapilar. O assoalho sinusal foi então introduzido por uma técnica sequencial, primeiro elevando o assoalho do seio ósseo de 3 para 4 mm com um osteótomo e depois elevando a membrana sinusal de 7 para 8 mm. A placa bucal foi articulada no local da fratura da madeira verde, de modo que o aumento da largura alveolar foi de aproximadamente 5 mm. Todo o procedimento foi realizado sem decoração mucoperiostica. Um kit extra pequeno de rhBMP-2 em uma esponja de colágeno bovino foi usado com um volume igual de aloenxerto mineralizado, todos misturados com tesoura cirúrgica para fragmentar o enxerto. L NCE a cavidade nasal, a cavidade de extração e o defeito de divisão alveolar tinha sido bem cheio com material de enxerto de um filamento de colágeno foi suturada em torno do local para limitar os enxertos em qualquer tentativa para fechar a h tecido mole ereto. A ferida foi posteriormente curada por segunda intenção em 10 dias. Enxaguatórios bucais foram utilizados com água salgada por 10 dias, juntamente com 500 mg de amoxicilina 3 vezes ao dia. Quatro meses depois, foram realizados estudos radiográficos com injeção periapical e observou-se

a consolidação óssea. Os implantes dentários foram colocados em um osso do tipo II-III. As restaurações da coroa foram feitas 4 meses depois. Um exame de acompanhamento de 30 meses mostrou níveis ósseos estáveis e osseointegração contínua. A forma alveolar permaneceu estável sem perda óssea oral aparente após esse período. O segundo caso mencionado pelo autor indica que um paciente do sexo masculino, 60 anos, possuía uma ponte superior posterior esquerda de três dentes que fraturava o pilar distal. A extremidade desdentada era estreita e o local da extração havia perdido a altura do osso vestibular. Após a extração, foi realizada uma divisão alveolar da área desdentada e do local da extração. Um aloenxerto de BMP-2 com esponja de colágeno (SCA) foi colocado e 4 meses depois, consolidação óssea foi observada radiograficamente e 2 implantes foram instalados e depois restaurados. O nível ósseo no local da extração permaneceu estável 3 anos após a restauração final. O último caso relatado pelo autor indica que um paciente de 58 anos apresentou uma ponte defeituosa que se estendia do primeiro molar até três pilares, incluindo o canino, um pré-molar e um molar. Os dentes foram extraídos e o processo alveolar foi dividido por enxerto de livros e intrusão no assoalho do seio. Um aloenxerto BMP-2/ACS foi usado para o material do enxerto. Quatro meses depois, os implantes foram colocados, seguidos de restauração após mais 4 meses. A consolidação óssea foi observada na imagem. O autor concluiu que os locais maxilares posteriores segmentares que incluem extrações e elevação do assoalho sinusal são candidatos a um procedimento com aplicação de BMP-2/ACS, o que leva a consolidação óssea satisfatória para a osseointegração do implante dentário.

Marx (2013) comparou os parâmetros histológicos e os resultados de dois tipos de enxertos em grandes defeitos verticais superiores, um enxerto composto de esponja de colágeno acelular com proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2 / ACS), osso alogênico liofilizado esponjoso esmagado (CCFDAB) e plasma rico em plaquetas (PRP); e 100% de enxertos de igual tamanho. Ele também mencionou que a proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 em uma esponja de colágeno acelular (rhBMP 2/ACS) provou ser um sinal adequado para indução óssea novamente em fusões vertebrais lombares ortopédicas, indicações de fraturas da tíbia, bem como na preservação de cristas e aumento dos seios na mandíbula superior. Além disso, o rhBMP-2/ACS possui uma quimioatração conhecida para células-tronco e células osteoprogenitoras, portanto também serve

como fonte de células formadoras de ossos. O tecido do enxerto ósseo liofilizado como esponja esmagado (CCFDAB) tem uma história e são comumente usados como uma matriz condutora. Sabe-se também que o plasma rico (PRP) contém sete fatores de crescimento e moléculas de adesão celular (fibrina, fibronectina e vitronectina), bem como a localização de células-tronco mesenquimais do fator de ativação estroma 1- alfa. Este composto de (rhBMP-2), (CCFDAB e PRP) satisfaz todo o triângulo da engenharia de tecidos (célula, sinal, matriz). O autor mencionou que o estudo foi realizado com o enxerto composto de 1,05 mg de rhBMP-2/ACS para cada segmento de dois dentes a serem ingeridos, 50% em volume de CCFDAB e 7 ml de PRP ativado. Especificamente, 40 pacientes com um defeito maxilar qualificado com uma deficiência vertical de 1 cm e uma deficiência horizontal de 1 cm, que abrangeu pelo menos quatro dentes na maxila, foram randomizados para receber o enxerto composto ou 100% da medula óssea Autógeno dentro da malha de titânio. Todos os enxertos foram deixados amadurecer por 6 meses, quando a cirurgia de reentrada foi realizada e a tela de titânio foi removida juntamente com os parafusos. Os implantes dentários foram colocados em enxertos maduros, conforme determina o plano de tratamento dentário restaurador. Radiografias panorâmicas e tomografias cônicas foram obtidas antes da cirurgia de reentrada, usando tempos de exposição idênticos para obter uma medida comparativa da densidade óssea. Quando os implantes foram colocados, amostras de biópsia foram obtidas de áreas representativas diretamente ou com um moinho de trefina. As amostras de osso foram descalcificadas em ácido fórmico a 5% e seccionadas a 6 µm. Os resultados mostraram que a idade média dos pacientes com enxerto composto foi de 58 anos e a dos pacientes com enxerto autógeno foi de 62 anos. Havia 15 mulheres e cinco homens em cada grupo. Dois enxertos foram perdidos em cada grupo como resultado de deiscência precoce da ferida e infecção subsequente na primeira semana após a cirurgia. Cada enxerto exigiu desbridamento e remoção da malha de titânio e material do enxerto, juntamente com uma cobertura antibiótica adequada para resolver a infecção da ferida. Os 36 enxertos restantes (18 em cada grupo) foram curados sem evidência de infecção. No entanto, três enxertos adicionais em cada grupo mostraram exposição à malha de titânio que ocorreu mais de 1 mês após a colocação do enxerto. Em todas essas seis exposições tardias da tela de titânio, nenhuma evidência clínica de infecção foi observada e, após a reinserção no local dos implantes dentários, foi observada uma regeneração óssea viável e os implantes dentários foram colocados sem comprometimento. Dezoito dos 20

enxertos (90%) em cada grupo foram determinados como tendo um osso adequado regenerado para a colocação de implantes dentários. Sessenta e um implantes (média de 3,4 por enxerto) foram colocados no grupo (rhBMP-2 - CCFDAB - PRP) e 58 implantes (média de 3,2 por enxerto) foram colocados no grupo de enxerto autógeno. Quatro dos sessenta e um implantes (6,5%) colocados no grupo composto falharam em ósseo integrar (falhas descobertas em cirurgia no estágio dois e três dos 58 implantes (5,2%) colocados no grupo de enxerto autógeno. Os implantes remanescentes de cada grupo procederam à restauração e à carga funcional sem perda adicional. Dezesete dos 18 pacientes (97,4%) do grupo de (rhBMP-2/ACS - CCFDAB - PRP) foram restaurados sem mais enxertos em um paciente, dois implantes não alcançaram osseointegração e um segundo enxerto do mesmo tipo foi necessário para realizar o tratamento restaurador planejado. Todos os pacientes (100%) no grupo de enxerto autógeno prosseguiram com seu plano de tratamento restaurador sem a necessidade de enxertos adicionais. Os dois resultados histológicos mostraram que o tecido nos enxertos compostos apresentava osso trabecular maduro com evidência mínima ou nula de partículas ósseas alo gênicas ou resíduos não viáveis. Observou-se que o osso apresentava uma borda osteoblástica e uma lamela intersticial. Houve também uma vascularização proeminente dentro do canal medular. Os enxertos autógenos mostraram algumas partículas ósseas não viáveis residuais que permaneciam no enxerto original, em cuja superfície o novo osso viável podia ser visto. O osso trabecular também era um pouco maduro, com borda osteoblástica e lamela intersticial. Assim como nos enxertos (rhBMP-2/ACS-CCFDAB - PRP), o osso autógeno apresentou vascularização menos significativa, porém ainda significativa, entre as hastes do osso trabecular. O autor concluiu que um enxerto composto por (rhBMP-2/ACS CCFDAB-PRP) regenera o osso em uma grande crista vertical aumenta previsivelmente como um enxerto 100% autógeno com menos morbidade, custo igual e formação óssea nova mais viável sem partículas ósseas não viáveis, mas com mais edema. Este enxerto composto representa um conceito de engenharia de tecidos in situ que pode obter resultados equivalentes a enxertos autógenos em grandes aumentos verticais da crista sem a remoção do osso doador.

Meovius (2013), descreveu a utilização de fatores de crescimento osteoindutores pode ser preferível para a reparação de fenda alveolar, uma vez que elimina a necessidade de remoção óssea através de um estudo piloto prospectivo,

randomizado, no qual os pacientes foram tratados com fendas alveolares foram tratados com proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2) administrada por hidrogel à base de hialuronano ou osso autólogo da crista ilíaca. Além disso, ele mencionou que a eficácia da BMP-2 em um ambiente clínico é notavelmente baixa e são necessárias doses em miligramas do fator de crescimento para obter resultados terapêuticos, sugerindo assim que o veículo para a BMP-2 é essencial, portanto, uma Transportador de hidrogel para melhorar a eficácia do BMP-2, o que permite reduzir doses de BMP-2 em um ambiente clínico. O hidrogel à base de hialuronano fornece liberação prolongada de BMP-2, em comparação com o colágeno tipo I, provavelmente devido à interação eletrostática entre o hialuronano e a BMP-2. A retenção de BMP-2 intacta no local do implante e a liberação adequada influenciarão a quimiotaxia e a proliferação de células-tronco mesenquimais (CTM) e subsequente diferenciação nos osteoblastos, o que levará a uma melhor formação óssea. Ele também observou que o hialuronano demonstrou induzir a expressão de seu próprio receptor, CD44, especificamente em MSC. A interação do hialurônio CD44 foi sugerida para facilitar a migração do MSC. O estudo foi realizado identificando os critérios de inclusão que eram um defeito da fenda alveolar unilateral com incisivo lateral ou o canino adjacente ao defeito. Os critérios de exclusão foram: síndromes, deficiências mentais, distúrbios de coagulação e imunodeficiência. O consentimento informado por escrito foi obtido dos pacientes e de seus pais. Os pacientes incluídos foram randomizados para um tratamento com BMP-2 em hidrogel (grupo experimental) ou transplante ósseo autólogo da crista ilíaca (grupo controle). Os resultados mencionados pelo autor indicam que foram incluídos sete pacientes, seis meninos e uma menina, com idade média de 9 anos e 11 meses. Quatro pacientes com idade média de 10 anos e 6 meses foram randomizados para o grupo BMP-2 e três pacientes com idade média de 9 anos e 10 meses no grupo controle. O hidrogel com 50 mg de BMP-2 por ml foi escolhido nos dois primeiros pacientes para evitar possível crescimento ósseo. Embora o composto tenha sido bem tolerado, essa concentração de BMP-2 não induziu quase nenhum osso, como observado nas tomografias computadorizadas após 6 meses. Portanto, a dose de BMP-2 foi ajustada para 250 mg em 1 ml de gel, o que induziu volumes ósseos suficientes com proporções de volume de 59% e 33% (média de 46%) após 6 meses. No grupo controle, as proporções de volume foram 29%, 48% e 69% (média 49%). Houve uma diferença estatisticamente significativa em relação às razões de volume entre o grupo (BMP -2) 50 mg/ml e o grupo controle, mas não entre o grupo (BMP-2) 250

mg/ml e o grupo controle. Em ambos os pacientes tratados com a dose mais alta de (BMP-2) 250 mg/ml, observou-se um desenvolvimento normal da raiz e erupção cutânea, avaliado por radiografias dentárias 6 e 12 meses após a operação. O autor concluiu mencionando que o uso de hidrogel como veículo de administração de BMP-2 pode reduzir a quantidade de fator de crescimento necessário para obter cura óssea terapêutica em pacientes com fissuras alveolares e os efeitos são comparáveis aos valores induzidos por transplantes ósseos. Além disso, autólogos de que os eventos adversos induzidos pela BMP-2 dependem não apenas da concentração de BMP-2 usada, mas também da idade do destinatário e do local do implante anatômico e, portanto, as aplicações da BMP-2 devem ser estudadas com mais detalhe.

Katanec (2014), fez um relato de caso em que aplica a proteína morfogenética humana recombinante (rhBMP-2), também mencionou as diferentes alternativas disponíveis para o tratamento de defeitos alveolares. Ele mencionou que as BMPs são membros da família de proteínas do fator de crescimento transformador b (TGF- β). Sua atividade relacionada à indução óssea permaneceu desconhecida até 1988, quando os primeiros BMPs recombinantes foram clonados. Ele observou que a BMP-2 demonstrou ter o maior potencial osteoindutor entre as BMPs e, portanto, desempenha um papel importante na fase inicial da proliferação e diferenciação das células progenitoras mesenquimais nos osteoblastos. O estudo que ele conduziu foi em um paciente de 61 anos que mostrou 5 a 6 mm de osso superior ao canal mandibular em relação ao estudo tomográfico anterior, insuficiente para permitir a colocação de implantes dentários sem procedimentos de aumento. O paciente foi submetido a terapia periodontal inicial antes da cirurgia. O aumento ósseo da crista alveolar mandibular foi realizado usando rhBMP-2 (1,5 mg/ml) em combinação com um transportador de esponja de colágeno absorvível (SCA). Aplicaram-se 2,5 ml da solução ao transportador para o tratamento do lado direito e 1,5 ml para o lado esquerdo, de acordo com o protocolo prescrito pelo fabricante. Os locais aumentados foram cobertos com uma membrana rígida de titânio, com 0,1 mm de espessura. Os resultados clínicos observados foram edema moderado e eritema foram observados no segundo dia após a cirurgia e persistiram por duas semanas. As suturas foram removidas dez dias após o procedimento cirúrgico. Seis meses após a cirurgia, a reabertura dos locais aumentados foi realizada quando a membrana de titânio e os parafusos de estabilização foram removidos. O osso

recém-formado parecia imaturo, de aparência trabecular e não apresentava uma camada cortical externa densa em comparação com o osso nativo adjacente e sentia consistência suave em relação ao osso nativo subjacente quando perfurado durante a preparação dos locais do implante. A avaliação radiográfica com tomografia computadorizada cone feixe (TCCB) foi obtido antes e 1 mês depois da instalação de implantes dentários, bem como a retirada de 24 meses. As radiografias panorâmicas foram obtidas antes e 6 meses após o aumento da crista e depois aos 12 e 24 meses após a colocação do implante. Os valores de estabilidade do implante (ISQ) variaram entre 69 e 74 para os três implantes durante o acompanhamento por um período de 12 meses. A análise histológica revelou a arquitetura do tecido ósseo colhido que compreende principalmente osso laminar e uma menor quantidade de osso fibroso. O osso fibroso mostrou sinais de remodelação trabecular de acordo com a diferenciação do padrão osteoclástico e proliferação osteoblástica moderada. O osso recém-formado era mais semelhante ao osso trabecular típico da maxila e era representado por uma porcentagem maior de fragmentos ósseos ao redor da medula óssea. Fragmentos ósseos com sinais de estrutura mecanicamente danificada (áreas basofílicas) apresentaram-se aleatoriamente no espaço medular com sinais de dano mecânico devido ao uso da broca de trefina. Não foram encontradas células inflamatórias e não foram detectados vazios ósseos. O autor concluiu que o aumento ósseo vertical com rhBMP-2 é uma modalidade de tratamento opcional que deve ser levada em consideração no planejamento da colocação de implantes dentários em locais onde há insuficiência vertical grave. O autor sugeriu a realização de pesquisas adicionais para melhor entender e determinar a dose ideal de rhBMP-2, no momento de sua liberação por meio de um veículo transportador, para produzir regeneração óssea previsível e confiável.

Kim (2014), conduziu um estudo controlado randomizado que teve como objetivo determinar a eficácia e segurança do gel desmineralizado da matriz óssea desmineralizada (DBM) combinado com a proteína morfogenética humana recombinante (rhBMP-2) na preservação alveolar após a extração dentária também descreveu as propriedades do DBM, indicando que a função osteoindutividade do mesmo ainda está em dúvida. O estudo foi realizado em pacientes de um total de setenta e oito pacientes de 20 a 70 anos de idade que necessitaram de extração de um único dente na região anterior e preservação da crista alveolar. Na primeira

visita, solicitou-se o consentimento informado dos pacientes antes de se matricular em nosso estudo. Os critérios de inclusão foram indivíduos sistemicamente saudáveis que exigiram a extração de um dente de raiz única não molar e cavidades de extração residuais com perda óssea menor que 50% em todas as dimensões. Os critérios de exclusão foram presença de periodontite grave ou infecções agudas na extração dentária, gravidez ou você planeja engravidar dentro de um ano do experimento, infarto do miocárdio recente ou distúrbio hemorrágico descontrolado, presença de doença mental ou seios doenças mentais, hipersensibilidade a enxertos ósseos e presença de doenças sistêmicas clinicamente significativas ou instáveis que afetam o crescimento de ossos ou tecidos moles ou outras doenças renais, hepáticas, endócrinas, hematológicas e autoimunes. A randomização foi realizada usando uma lista de randomização gerada por computador. O código de randomização foi aberto apenas na cirurgia e os pacientes foram randomizados para o teste ou para o grupo controle. O grupo de teste recebeu rhBMP 2/DBM. O grupo controle recebeu DBM apenas no soquete de extração imediatamente após a extração do dente. Os resultados mostraram que, de um total de 78 pacientes e 69 pacientes elegíveis, foram randomizados em cirurgia para o grupo teste (n = 35) ou o grupo controle (n = 34). Seis sujeitos foram retirados ou perdidos durante o período de acompanhamento. O autor disse que clinicamente não foram encontradas alterações significativas nos resultados do hemograma, química do sangue ou análise de urina. Os resultados de imagem mostraram que a alteração média da altura óssea alveolar, avaliada pela comparação da tomografia computadorizada imediatamente e 3 meses após a cirurgia, foi de (-1,50, +/- 1,07 mm) no grupo controle e (-1,17, +/- 0,82 mm) no grupo experimental. Ambos os grupos apresentaram uma redução vertical significativa da altura do início ao exame final, e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Alterações na largura do osso alveolar também foram medidas para determinar os efeitos menores dos enxertos ósseos na preservação do osso alveolar. A 1 mm abaixo da linha de base, foi observada uma alteração de (-1,21, +/- 1,31 mm) na largura óssea do grupo controle e (-1,06, +/- 1,26 mm) no grupo experimental. Os valores correspondentes foram (-0,58, +/- 0,68 e -0,43, +/- 0,71 mm) 3 mm abaixo da linha de base e (-0,37, +/- 0,61 e -0,23, +/- 0,45 mm) 5 mm abaixo da linha de base. Portanto, ambos os grupos apresentaram uma redução significativa da largura horizontal entre a linha de base e o exame final, sem diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. O autor concluiu

mencionando que esse novo biomaterial combinado e injetável pode ser usado com facilidade e segurança em aplicações clínicas.

Bowler (2015) mencionou as diferentes opções de procedimentos para o tratamento ou reabilitação com implantes em pacientes, com acentuadas condições de reabsorção alveolar, contraindicadas para a instalação do implante. Entre esses procedimentos, ele mencionou o uso de auto enxerto como uma escolha ideal, no entanto, ele diz que o autoenxerto na idade adulta pode produzir graus de morbidade e complicações pós-operatórias, ele também mencionou enxertos aloplásticos que, embora tenham propriedades osteoindutivas, não se aproximam do ideal, pois teriam que possuir a propriedade da osteoindutividade. Ele disse que tudo isso levou a comunidade odontológica a se concentrar em fatores de crescimento, como a proteína morfogenética. Ele descreveu as propriedades da proteína morfogênica potencialmente osteoindutora, que atua como fatores de crescimento e diferenciação, bem como agentes quimiotáticos, estimulando assim a angiogênese e a migração, a proliferação e a diferenciação de células-tronco mesenquimais na cartilagem e tecidos duros, formando células em uma área de lesão óssea. O autor refere-se a Boyne et al, realizados estudos realizaram um estudo prospectivo randomizado controlado usando proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2) por meio de uma esponja de colagénio absorvível (ACS), além de aumentar o seio maxilar, também se refere que Fiorellini e colaboradores realizaram estudos controlados randomizados prospectivos sobre o uso de rhBMP-2/ACS na preservação e aumento do local de extração. Ambos os estudos demonstraram que rhBMP-2/ACS a 1,5 mg/ml induziu formação óssea significativa adequada para a colocação do implante. Verificou-se que o osso induzido pelo rhBMP-2/ACS é biologicamente semelhante ao osso nativo, capaz de produzir osseointegração e suportar a carga funcional de uma prótese dentária. O autor mencionou que alguns efeitos adversos foram encontrados com severidade e incidência variadas. Edema e seroma foram observados clinicamente após a colocação do rhBMP-2 em um estudo clínico anteriormente ou mantido por Boyne et al. Eles observaram que os pacientes no grupo de tratamento com rhBMP-2/ACS experimentaram uma quantidade significativamente maior de edema facial do que aqueles no grupo de tratamento com enxerto ósseo. O autor mencionou que a identificação e o desenvolvimento do rhBMP levaram à disponibilidade comercial de um osteoindutor. Ele disse que, em março de 2007, o enxerto ósseo (INFUSE) foi

aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos como uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno para uso crescente os seios e o aumento localizado da crista alveolar (preservação das cavidades de extração). O autor concluiu que o desenvolvimento de materiais de enxerto ósseo aloplástico infundidos com proteínas ou células-tronco purificadas para induzir osteogênese é uma contribuição significativa para o atendimento ao paciente. O autor concluiu mencionando que pacientes que de outra forma não seriam candidatos adequados para os principais procedimentos de enxerto ósseo autólogo podem continuar a se beneficiar da reconstrução do implante, com um procedimento de reconstrução óssea menos debilitante.

Misch (2015), realizou um estudo retrospectivo que avalia um enxerto composto de proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2) e partículas de alo enxerto mineralizado cobertas por uma malha de titânio para aumentar a dimensão vertical do tecido ósseo. Além disso, ele descreveu as características do rhBMP-2 mencionado que funciona como um fator de crescimento que atua induzindo a formação de tecido ósseo no local aplicado, sendo assim uma proteína que atua quimiotaticamente para a estimulação de células mesenquimais que possuem a propriedade osteoindutora para a proliferação e diferenciação de osteoblastos. Ele também mencionou que o veículo adequado para a aplicação do rhBMP-2 é a esponja de colágeno reabsorvível (ACS), no entanto, possui limitações em não resistir à compressão do enxerto e à substituição do retalho. A malha de titânio foi usada como um método que fornece manutenção de espaço e proteção do rhBMP-2/ACS. Além disso, o uso de osso particulado fornece uma propriedade de andaime que contribui para a ação do rhBMP-2. O autor mencionou que o estudo foi realizado em 15 pacientes, 6 homens e 9 mulheres, que necessitaram de um aumento vertical da crista alveolar para permitir a instalação de implantes aos quais o rhBMP-2 foi aplicado na dose de 1,05 mg por cada lapso de dois espaços edêntulos com a combinação de SCA. Onze pacientes foram suplementados com plasma rico em plaquetas e com enxerto de partículas, que foram reforçados com uma placa de titânio de 0,2 mm. Os resultados encontrados mostraram que as malhas de titânio não foram expostas durante a cicatrização. A faixa máxima de ganho ósseo vertical ficou entre 4,4 e 16,3 mm e a média obtida foi de 8,53 mm. O aumento vertical permitiu a instalação de 40 implantes em todos os casos após 6 meses e todos estes foram osseointegrados e reabilitados. O autor concluiu que o uso de rhBMP-

2/ACS com osso particulado mineralizado contido em uma malha de titânio é uma alternativa para gerenciar a deficiência de crista vertical na mandíbula e na maxilar. O autor sugeriu que os médicos pesassem o custo do uso deste material para obter melhores resultados e contribuir para a redução da morbidade nesses procedimentos.

Ribeiro Filho (2015) realizaram um estudo prospectivo que avaliou o uso da malha de titânio combinados com a utilização de proteína morfogenética do osso humano recombinante (rhBMP-2) para a reparação de defeitos ósseos de relevância. Ele também mencionou as propriedades osteoindutoras que a proteína morfogenética apresenta, indicando que elas produzem a estimulação de células mesenquimais que induzem a formação óssea clinicamente observável. O autor mencionou que o estudo foi realizado em cinco pacientes que apresentaram indicação de instalação de implantes na região anterior. Os pacientes selecionados apresentaram critérios de inclusão, como defeitos ósseos alveolares induzidos por trauma ou patologia nas três dimensões da região anterior, ausência de dois dentes contíguos e estavam em bom estado geral no momento da cirurgia. Os pacientes foram excluídos se atenderem a um dos seguintes critérios, como tratamento endodôntico necessário para um dente adjacente ao local avaliado, fumar mais de 10 cigarros por dia, hábitos parafuncionais, gravidez, hipersensibilidade conhecida ao rhBMP-2, colágeno bovino tipo I ou qualquer outro componente do kit de enxerto ósseo infuse, malignidade ativa ou suspeita e em tratamento. Os controles radiográficos foram realizados pelo menos toda semana entre radiografias periapicais, como tomografias por 48 meses. Histologicamente, as amostras de biópsia foram fixadas em formalina tamponada neutra a 10%, desidratadas em etanol, embebidas em parafina e seccionadas (4 mm). Essas seções também foram coradas com hematoxilina e eosina, incluindo observações da formação e reabsorção de osso novo, osso e tecido laminar, formação do córtex, seroma, tecido fibrovascular, medula óssea e respostas inflamatórias. Morfologias celulares e teciduais também foram identificadas. O autor mencionou que os resultados obtidos foram que cinco pacientes foram tratados com rhBMP-2 e malha de titânio, todos conseguiram a regeneração bem-sucedida de seus defeitos alveolares. Todos os locais de regeneração mostraram inchaço e leve eritema de partes moles na cicatrização, no entanto, o período de recuperação para cada paciente foi praticamente sem incidentes. Todos os pacientes evoluíram para colocação de implantes e

reconstrução protética final. Nenhuma exposição da tela foi observada durante o processo de cicatrização e nenhum dos locais do implante exigiu aumento ósseo adicional. Após 6 meses de cicatrização, todos os implantes alcançaram estabilidade primária, embora a qualidade óssea do tecido regenerado tenha sido classificada como mole (classe 4 Lekholm e Zarb) para todos os locais. As biópsias ósseas revelaram grandes quantidades de novos ossos e medula óssea (tecido conjuntivo). Quantidades moderadas a grandes de osteoblastos e capilares foram observadas na medula óssea do osso recém-induzido. Os leucócitos foram observados no tecido conjuntivo e intercalados entre o osso trabecular. O autor concluiu que a combinação de rhBMP-2 e titânio malha proporcionou um aumento eficaz na atrófica maxila área anterior antes da colocação do implante, no entanto não tem um grupo de controlo limita a investigação, no entanto, a concepção de O estudo permitiu identificar hipóteses que serão úteis para o desenho de futuros estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, e o autor mencionou que outra limitação dessa série de casos clínicos preliminares é o pequeno tamanho da amostra. Para confirmar esses resultados, é necessário um ensaio clínico que inclua um longo período de observação e um tamanho de amostra maior.

Ayoub (2016), ele mencionou a aplicação da proteína morfogenética recombinante humana 7 (rhBMP-7) em defeitos de fissura óssea palatina. O autor indicou que este estudo foi conduzido como um ensaio clínico prospectivo de fase II, mas foi fechado antes que a meta inicial de recrutamento de 30 pudesse ser alcançada. No total, 11 pacientes, nove com unilateral e dois com lábio Fissura óssea e fenda palatina foram incluídas no estudo. O autor destacou que o estudo foi realizado nos referidos pacientes, com RhBMP-7 (OP-1) em uma clínica multidisciplinar, em uma faixa etária que variou de 8,8 a 11,6 anos, com idade média na época da operação de 10,4 anos. A duração do seguimento variou de 5 anos e um mês a 8 anos, com oito meses, com média de 6,6 anos. Seis dos nove pacientes com fissura labial e palatina unilateral (três pacientes do sexo masculino e três do sexo feminino) foram submetidos a uma expansão do arco ortodôntico pré-cirúrgico antes da reconstrução da fenda alveolar com rhBMP-7, para cada caso, um frasco de (Osigraft) com 3,5 mg de eptotermína alfa (proteína osteogênica humana recombinante 1 (OP-1) no colágeno bovino (um andaime bioabsorvível) no defeito alveolar. Aditivo à massa (Stryker Biotech) contendo carboximetilcelulose foi adicionado ao Osigraft, e esta mistura foi reconstituída com 2 a 3 ml de solução estéril de cloreto de sódio (0,9%)

antes do uso. O Osigraft foi misturado com o aditivo de massa e a solução salina para obter a consistência desejada para a aplicação. O enxerto foi embalado localmente na região da fissura, os pacientes foram tratados com antibióticos por cinco dias e as instruções pós-operatórias incluem mantiveram a manutenção da higiene bucal (enxaguatório bucal e escovação de dentes), apenas dieta líquida macia e sem bebidas alcoólicas. Durante a primeira semana, os pacientes foram examinados clinicamente para avaliar a extensão do inchaço facial, desconforto e quaisquer sinais e sintomas de infecção (vermelhidão, inchaço, pus, calafrios ou febre). Radiografias pós-operatórias imediatas foram realizadas para avaliar a forma e a aparência dos enxertos, além da posição dos dentes impactados associados. Um mês após a cirurgia, os pacientes foram avaliados para verificar a progressão da cicatrização e o padrão de erupção dos dentes adjacentes. Aos 3 meses, o padrão de cicatrização e a erupção dos dentes adjacentes foram avaliados. O exame radiográfico final e a avaliação nos pacientes foram realizados seis meses após a cirurgia. Todas as radiografias foram realizadas utilizando o método de protocolo padrão para cones longos (30 cm). O autor observou que os resultados eram clinicamente, complicações, pós-operatório mínimo, que incluiu ligeira a moderada, edema facial e o mínimo de desconforto que foram tratados com analgésicos fracos. Todos os pacientes apresentaram sensação normal no lábio, gengiva e bochecha. Foi prescrito um ciclo de 5 dias de amoxicilina mais ácido clavulânico (co-amoxiclav) em um caso em que uma infecção leve foi identificada. Os locais cirúrgicos foram curados com sucesso em todos os casos e nenhum deles necessitou de intervenção cirúrgica adicional. Após a cirurgia, todos os pacientes receberam alta do hospital no dia seguinte. Todos os pacientes foram submetidos ao alinhamento pós-operatório do arco ortodôntico. No exame radiográfico, o canino entrou em erupção espontânea através do local da fenda, onde, como em um caso, o incisivo lateral decíduo foi removido para facilitar a erupção canina, em oito dos nove casos de fenda alveolar unilateral. Radiografias de oito pacientes mostram a extensão do preenchimento ósseo classificada como grau I e um paciente recebeu grau II. Casos de grau I mostrou radio opacidade consistente com a formação óssea completa em toda a região lacuna do recesso alveolar. O aspecto radiográfico mostrou um padrão trabecular normal semelhante ao osso adjacente. Não havia linha de demarcação entre o osso recém-formado e o osso natural circundante. A folha dura pode ser identificada em torno do canino em erupção. No escore de grau II, três quartos do comprimento do canino em erupção pareciam estar cobertos por osso recém-

formado, além da área ao redor da margem cervical. Nos dois casos de fissura bilateral, enquanto a formação óssea foi observada apenas de um lado, não houve formação óssea óbvia do outro lado. O autor concluiu que a aplicação do BMP resulta em redução do tempo de operação, eliminação da morbidade no local doador, menor tempo de internação hospitalar e redução no custo total. O autor recomendou que ensaios clínicos randomizados prospectivos comparassem a eficácia da aplicação de BMP-7 (OP-1) e enxerto ósseo autógeno para a reconstrução de fissuras alveolares unilaterais e que a aplicação de BMPs na fenda alveolar bilateral requer mais pesquisa.

Kelly (2016) conduziu uma revisão e meta sistemática análise de estudos prospectivos envolvendo a aplicação de rhBMP-2, onde eles observaram pacientes que foram submetidos localizadas rebordo alveolar e aumentar ao assoalho do seio maxilar. O autor disse que este estudo foi conduzido por dois revisores independentes que realizaram uma pesquisa computadorizada do MEDLINE usando o PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Trials Controlados, CINAHL e EMBASE de janeiro de 1980 a janeiro de 2014, ilustrados nas pesquisas foram realizadas a partir dos tópicos de tópicos médicos (MeSH) utilizados pela National Library of Medicine. Um total de dez estudos prospectivos randomizados de controle ou corte atendeu aos critérios de inclusão após uma revisão sistemática completa, três estudos adicionais relataram uma atualização de uma investigação anterior ou uma subanálise de pacientes semelhantes e foram excluídos. Dois estudos foram incluídos na revisão sistemática, mas não nas meta-análises, pois contêm outros materiais biologicamente ativos além do BMP. O autor observou a controvérsia relacionada à segurança do rhBMP-2 em aplicações da coluna vertebral, além disso, com o uso destes em cirurgia oral e maxilofacial desde eventos adversos associados ao uso de uma citocina potente em níveis supra fisiológicos. Eles são uma grande preocupação, pois a literatura menciona várias séries de casos que relataram um aumento significativo no inchaço retrofaríngeo, hematomas, obstrução das vias aéreas e disfagia grave após o uso não indicado de rhBMP-2. O resultado relacionado ao aumento da crista alveolar mostrou que cada um dos 6 estudos que avaliaram aumentos localizados na crista alveolar foram ensaios clínicos randomizados. O período de acompanhamento variou de 3 a 6 meses. O tamanho da população de pacientes também foi semelhante, com um intervalo de 11 a 72 pacientes. Jung e colaboradores utilizaram

uma dose baixa de BMP (0,5 mg/ml), Mient ras fiorellini al subdividida pacientes com uma dose baixa (0,75 mg/ml) e dose elevada (1,5 mg/ml). Três outros estudos usaram uma dose alta (1,5 mg/ml) de BMP. Kim e colegas usaram uma dose muito baixa (0,05 mg/ml) como precaução, uma vez que este foi o primeiro estudo que analisou BMP em um gel desmineralizado de matriz óssea. Alguns usaram vários veículos como esponja de colágeno (Bio- Oss) em gel desmineralizado de matriz óssea e fosfato de betatricalcium e hidroxiapatita. O resultado final encontrado na maioria dos mencionados indicou que houve pequenas alterações favoráveis graças ao uso de BMPs que foram avaliadas tomograficamente e histologicamente. Em relação à elevação do seio maxilar, o autor mencionou que quatro estudos que avaliaram o aumento do assoalho do seio maxilar preencheram os critérios de inclusão para a análise. Todos eles são ensaios clínicos randomizados, com um período de acompanhamento entre 4 e 9 meses. O estudo de Triplett teve um tamanho de amostra substancialmente maior (n = 160) em comparação com Boyne (n = 48), Kao (n = 22) e Kim (n = 46). Um dos três estudos que avaliaram o crescimento do assoalho do seio maxilar relatou tratamento com doses altas e baixas (0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml), enquanto os outros três estudos relataram apenas uma dose alta (1,5 mg/ml) uma esponja de colagem absorvível foi usada como transportadora em cada estudo, exceto uma (Kim et al.) que usava fosfato de cálcio bifásico (BCP). Vale ressaltar que o BCP é o único biomaterial aprovado para uso em conjunto com o rhBMP-2 produzido por *Escherichia coli* na Coreia. Dois estudos utilizaram o auto enxerto ou a combinação de auto enxerto e alo enxerto como um grupo controle, o que representa o padrão de atendimento nas instituições dos autores. Kao e colegas compararam rhBMP-2/ACS mais Bio- Oss (xenoenxerto de osso bovino) com apenas Bio- Oss. Kim e colaboradores usaram osso bovino desprotegido para o grupo controle. A medida de resultado em três dos quatro estudos foi a alteração na altura do osso (mm), medida pela TC. No entanto, Kao observou a porcentagem de nova formação óssea usada em uma análise histológica. O autor concluiu dizendo que, em um aumento localizado da crista alveolar, a meta análise mostrou que o rhBMP-2 aumenta significativamente a altura óssea; no entanto, o rhBMP-2 não funciona tão bem quanto o auto enxerto ou aloenxerto no aumento do assoalho do seio maxilar. O autor sugeriu que o sucesso clínico a longo prazo e os eventos adversos devem ser relatados com mais consistência antes que as conclusões finais possam ser alcançadas.

Schmidt (2016), resumiu os aspectos históricos e os problemas clínicos críticos atuais são resumidos e posicionados em relação aos novos achados da pesquisa sobre a eficácia e a função do BMP-2. Ele detalhou o conhecimento sobre como a dose desse fator de crescimento, bem como sua interação com a carga mecânica, influencia a eficácia da regeneração óssea, poderia abrir possíveis estratégias futuras nos casos em que a ponte óssea é inatingível até agora, além disso de suas aplicações de BMP-2 em procedimentos de aumento de crista alveolar, entre outras aplicações. O autor mencionou que o nome, proteínas morfogenéticas ósseas, foi nomeado em 1971 por Urist, embora seis anos antes ele tenha descrito as propriedades morfogênicas dos segmentos ósseos liofilizados desmineralizados e demonstrado que eles poderiam iniciar a formação de osso ectópico em animais adultos e também mencionou que, em 1972, Reddi e Huggins descreveram a transformação de fibroblastos, condroblastos e osteoblastos, portanto, ossificação endocondral, induzida com um pó de matriz óssea insolúvel em ácido, demonstrando o potencial dessas proteínas para uso clínico e futuro. O autor disse que as BMPs são fatores de crescimento (também conhecidos como citocinas ou metabolistas) que fazem parte da superfamília do fator de crescimento em recuperação. O autor citou que existem aproximadamente 25 BMPs diferentes, embora BMP-2, BMP -4, BMP -6, BMP -7 e BMP -9 desempenhem especificamente um papel importante na morfogênese óssea. Ele disse que a proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 foi aprovada pelo FDA em 2002, 2004 e 2007 para o tratamento da fusão espinhal intercorporal, fraturas expostas da tíbia, aumento dos seios e aumento da crista alveolar por defeitos associados à ingestão de extração, respectivamente. O autor mencionou que, em 1997, o rhBMP-2 foi utilizado pela primeira vez no aumento do assoalho do seio maxilar humano em 12 pacientes, nas doses de 1,77mg e 3,4mg por paciente. O autor concluiu que é claro que há uma necessidade substancial de continuar a pesquisa básica para desvendar os detalhes de sua função e as vias de sinalização subjacentes envolvidas, para tornar o BMP-2 ainda mais relevante e seguro em geral e para uso clínico diária, embora esse fator de crescimento seja conhecido há mais de 125 anos.

Sierra-Garcia (2016) descreveu as características, aplicações clínicas, efeitos adversos e relação oncológica das proteínas morfogenéticas humanas (BMP), através de uma revisão da literatura, apontando que as BMPs são sintetizadas em células mesenquimais, osteoprogenitoras, condrocíticas, Osteoblastos e plaquetas

dentro da matriz extracelular naturalmente no corpo, essas proteínas são liberadas durante o reparo e a remodelação óssea. Os diferentes tipos de BMP estão muito relacionados em estrutura e função. Ao comparar a sequência de aminoácidos derivada das BMPs, elas podem ser classificadas em 4 subgrupos. O primeiro grupo inclui BMP-2 e BMP-4. O BMP-2 desempenha um papel fundamental nos processos de condrogênese e osteogênese, além de revascularização. BMP-2 é considerado essencial no reparo de fraturas. O segundo subgrupo inclui BMP-5, BMP - 6, BMP - 7 (também conhecida como proteína-1 osteogénica, OP-1) e BMP- 8 (OP-2) são o segundo subconjunto de proteínas com capacidade osteogénica. O BMP-7 também estimula a produção de eritropoietina, um hormônio produzido no rim que estimula a geração de eritrócitos a partir de células precursoras e para o tratamento da insuficiência renal crônica. Ele também observou que o BMP-2 e o BMP-7 já estão aprovados para uso clínico. BMP-9 e BMP-10 formam o terceiro subgrupo osteogénico, enquanto BMP-3 ou também chamada osteogenina forma o quarto grupo, que funciona como um inibidor dos anteriores. Outros membros da família possuem atividade osteogénica (BMP-12, BMP- 13, BMP- 14, BMP- 15). O autor mencionou as aplicações clínicas referentes ao maciço craniofacial indicam que, devido à capacidade conhecida da BMP-2 de estimular a regeneração óssea, existem relatos avaliando seu uso na área maxilofacial. Katanec e colaboradores avaliaram o uso clínico do rhBMP-2 para induzir aumento bilateral da altura óssea da mandíbula seguido de implantes dentários. O paciente de 61 anos foi submetido ao procedimento administrando rhBMP-2 via esponja de colágeno reabsorvível, com uma dose de 3,75 mg para o lado direito e 1,5 mg para o lado esquerdo. Os locais cirúrgicos foram protegidos com uma membrana rígida de titânio e, aos 6 meses, o local foi reaberto e a membrana removida para colocação de três implantes dentários. Os autores observaram boa estabilidade primária para reabilitação oral subsequente. Os resultados relatados neste caso clínico indicaram um aumento na altura da mandíbula de até 5,5 mm, permitindo concluir que essa opção de tratamento pode ser considerada antes da colocação de implantes dentários em áreas com baixa altura óssea. Diferentemente dos bons resultados obtidos no caso anterior, em um modelo de extração dentária em que a altura da crista alveolar foi medida. Kim e colegas avaliaram a eficácia da matriz óssea desmineralizada em combinação com rhBMP-2. Dos 69 pacientes, 35 tiveram a matriz óssea enxertada com rhBMP-2 na concentração de 0,05mg/ml. Eles avaliaram a segurança do enxerto por meio de exames de sangue e com tomografia a altura da crista alveolar

aos 3 meses. Não foram encontrados resultados adversos ou reações imunológicas, embora não haja diferenças na altura da crista óssea. O autor indicou os efeitos adversos, apontando que as principais complicações da inflamação e sintomas são expressas nos procedimentos de fusão da coluna lombar. O autor concluiu que os efeitos benéficos das BMPs no reparo de defeitos ósseos já são conhecidos. Além dos resultados promissores em experimentos in vivo, as complicações subsequentes são de grande consideração. Sugere que são necessárias mais pesquisas para estimar com mais segurança o risco de câncer e os efeitos adversos das BMPs.

Nam (2017), realizaram um estudo para avaliar a eficácia da proteína morfogenética 2 com grânulos de hidroxiapatita no aumento da crista alveolar comparando as alterações com as associadas ao uso de um derivado bovino inorgânico xenogênico. Além disso, ele mencionou que o auto enxerto continua sendo o padrão ouro para a promoção da osteogênese, embora seja considerado limitado, por isso é vista a opção de outras opções. Uma delas é a BMP, que possui propriedades osteocondutoras e osteoindutoras, e é uma das citocinas mais potentes que desempenham um papel importante no desenvolvimento e na regeneração óssea, atuando como indutor da diferenciação de células mesenquimais nos osteoblastos. Estudo foi realizado em 20 pacientes, divididos em dois grupos nos quais o rhBMP-2 foi aplicado com hidroxiapatita e xenoenxerto bovino (BDX). Foram aplicados vários critérios de exclusão: pacientes com doenças sistêmicas, como diabetes mellitus, discrasias sanguíneas ou doenças autoimunes, pacientes com doenças mentais, pacientes alérgicos ao rhBMP-2, pacientes com tumores agressivos ou que já receberam quimioterapia alcoólica e dentro de Os critérios de inclusão foram selecionados pacientes com defeitos alveolares verticais e horizontais, pacientes com idade superior a 18 anos e maxilares cheios e pacientes com consentimento informado para este estudo. Os pacientes fizeram visitas nas quais, 20 dias antes do procedimento, foram realizados exames clínicos, de anamnese, consentimento informado e classificado. Na segunda visita, foi realizado o procedimento de aplicação de biomaterial, no qual 0,5g de BMP-2 foram aplicados em um grupo e 0,5g de BDX em outro grupo. Nas duas semanas (terceira visita), foi realizada a avaliação das complicações e, aos quatro meses de imagem, foram realizados exames tomográficos, mostrando como resultado um ganho de altura em milímetros de 4,22-5,33-11,25-10 91-3,16-2,25-10,08- 6,62-8,42 e 8,97, obtendo-se assim um intervalo estatístico de 13,2mm no grupo experimental e 13,8mm no grupo controle,

todos na região posterior mandibular e maxilar. O intervalo de absorção obtido no grupo experimental foi de 13,2 mm e 13,8 mm em uma análise estatística (DP). Houve algumas complicações, como inflamação e dor, e deiscência da ferida, mas sem afetar os resultados, o tratamento com o respectivo tratamento anti-inflamatório e soluções salinas foram recomendadas para pacientes com deiscência. O autor concluiu que os grupos BMP-2/hidroxiapatita e BDX foram eficazes no aumento da crista alveolar, mas que BMP-2/hidroxiapatita parece ser mais útil em defeitos ósseos complicados.

Uribe (2017), mencionou a estrutura molecular, a atividade biológica e a aplicação da proteína morfogenética (BMP) nas fissuras alveolares; também indicou que 20 tipos diferentes de BMP foram encontrados; no entanto, apenas BMP-2, BMP-7 e BMP-9s capazes de promover osteoindução tudo isso foi feito através de uma revisão da literatura. Recordo também que é possível obter 57 mg de um extrato rico em BMPs por quilo de osso fresco. No entanto, após a realização dos processos de purificação e isolamento de uma BMP específica, o rendimento foi reduzido para alguns mg de BMP por kg de osso. Ele também mencionou que por reações imunológicas BMP de origem bovina pode ser sintetizado que rhBMP-2 e rhBMP-7 são atualmente usados. Ele indicou os componentes moleculares da BMP indicando que essas moléculas diméricas constituíam aproximadamente 120 aminoácidos, sendo uma sequência de aminoácidos muito estável. Todos os tipos de BMP têm sete resíduos de cisteína e a localização desses resíduos é idêntica em todos os membros da família TGF- β . O segmento maduro foi preservado em todos os organismos, seis dos resíduos de cisteína são estabilizados por três ligações dissulfeto, formando uma estrutura molecular como "nó de cisteína". O autor indicou que o mecanismo de ação das BMPs é mediado por quimiotaxia de monócitos, que produzem TGF- β e, por sua vez, promovem quimiotaxia e proliferação de células mesenquimais. A BMP induz a diferenciação dessas células em condrócitos; esse fenômeno é seguido por uma hipertrofia dos condrócitos, calcificação da matriz óssea, diferenciação dos osteoblastos e, finalmente, formação óssea. Ele também mencionou que o período de cicatrização de um indivíduo saudável leva entre 12 a 16 semanas, o que é significativamente mais longo do que um tecido ósseo exposto à BMP que leva de 8 a 10 semanas para cicatrizar. Os resultados que o autor encontrou sobre tratamentos de fissura alveolar mostram que uma série de casos foi relatada em que ele usa apenas rhBMP-2 na reconstrução da fissura alveolar em

humanos. Uma reconstrução óssea bem-sucedida foi obtida em 49/50 fissuras em pacientes de 6 a 14 anos. Nas fissuras graves, uma combinação de distração osteogênica com rhBMP-2 foi realizada, mas nenhum enxerto autólogo foi utilizado. O tecido ósseo obtido apresentava características clínicas normais em termos de erupção dos dentes, movimentos ortodônticos e características histológicas. Também foi indicado em 2007, foi realizado um estudo no qual o rhBMP-2 foi utilizado em 10 fissuras alveolares e comparado com enxerto de crista ilíaca de duas fissuras alveolares. O volume ósseo formado foi medido por tomografia computadorizada. O volume ósseo das fissuras reconstruídas pelo rhBMP-2 foi de 71,7%, enquanto no grupo do auto enxerto foi de 78,1%. Então, em 2008, foi realizado um ensaio clínico em 21 pacientes esqueleticamente maduros. Os grupos foram escolhidos aleatoriamente entre o uso de rhBMP-2 e enxerto autólogo de crista ilíaca; O acompanhamento foi por 1 ano. O grupo rhBMP-2 teve menos complicações (11% vs. 50%), maior mineralização do tecido ósseo, maior ocupação de defeitos ósseos (95% vs. 63%). Portanto, os autores concluem que o uso de rhBMP-2 melhora a formação óssea e diminui a morbidade do procedimento em comparação com o auto enxerto da crista ilíaca. Em 2010, um estudo semelhante foi realizado em 16 pacientes em crescimento (8 a 12 anos). As complicações da dor foram mais frequentes no grupo de auto enxerto da crista ilíaca (87,5% dos pacientes apresentaram dor aos 14 dias). A ocupação do defeito ósseo aos 6 meses foi significativamente maior no grupo auto enxerto (75,4% vs. 59,6%), mas aos 12 meses não houve diferença significativa. A altura óssea foi significativamente maior no grupo de auto enxerto da crista ilíaca aos 12 meses (86,8% vs. 65%) e a erupção dentária se desenvolveu normalmente em ambos os grupos. Por fim, o autor indicou que em 2012 foi realizado um ensaio clínico em 18 pacientes em crescimento (8 a 15 anos) divididos em três grupos randomizados; periostoplastia, auto enxerto da crista ilíaca e rhBMP-2 com 1 ano de acompanhamento. A formação de tecido ósseo foi semelhante no auto enxerto (78%) e no grupo rhBMP-2 (75,1%) e formação óssea significativamente maior que no grupo periostoplastia. O autor concluiu que a proteína rhBMP-2 possui propriedades osteoindutoras, osteocondutoras e osteogênicas, sendo uma boa alternativa na reconstrução óssea e seu uso na reconstrução de defeitos complexos como fissuras alveolares é promissor.

Herford (2019) mencionou que o sucesso do procedimento de enxerto de osso depende de vários fatores, o tipo de material de enxerto de osso utilizado, a

localização do sítio do enxerto, a história médica e social do paciente, também as condições fisiológicas do sítio do próprio enxerto, além do sucesso do enxerto ósseo, é uma função da integração e da neovascularização do enxerto. Para enxerto ósseo autógeno, o processo de incorporação varia de acordo com o tipo de enxerto ósseo (osso cortical ou esponjoso). Observou que fatores de crescimento, citocinas e proteínas de sinalização também desempenham um papel crítico no sucesso do enxerto ósseo. Diz que a literatura mostra que a superfamília do fator de crescimento beta de transformação, incluindo a proteína morfogênica óssea humana recombinante 2 (rhBMP-2), desempenha um papel importante na mediação da osteogênese e reparo ósseo através do recrutamento e diferenciação de osteoblastos e células de osteoclastos, que iniciam o processo inicial de incorporação do enxerto ósseo. Ele mencionou a principal causa da perda óssea e que a reconstrução alveolar é simplesmente parte da reabilitação de casos dentários mais complicados e os pacientes que necessitam de reconstrução alveolar também podem exigir procedimentos de longo prazo, como a substituição de implantes e coroas ou próteses, restaurando uma relação central ou outro esquema oclusal em um ambiente instável e restaurando a dimensão vertical da oclusão. Ele mencionou que as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) têm papel essencial em nossa fisiologia natural através da angiogênese, apoptose celular, inflamação, osteogênese e desenvolvimento manutenção de muitos outros processos por todo o corpo. Ele disse que atualmente o rhBMP-2 é usado com sucesso em reconstruções maxilofaciais complexas, como defeitos críticos de continuidade e casos mais simples, como enxertos alveolares locais, elevações sinusais e até defeitos de fenda palatina por auto enxerto. Xenoenxerto e aloenxerto aloenxerto. Ele observou que o objetivo da inclusão do rhBMP-2 nos procedimentos de enxerto é introduzir propriedades osteoindutoras, observadas exclusivamente no autoenxerto, em materiais estritamente osteocondutores, na esperança de fornecer com segurança resultados mais rápidos, confiáveis e consistentes, para reduzir a necessidade de operações de coleta secundária e suas morbidades associadas. O autor mencionou que o rhBMP-2 com uma esponja absorvente de colágeno, aloenxerto ou xenoenxerto e malha de titânio foi comprovadamente bem-sucedido na reconstrução de defeitos alveolares nas duas mandíbulas, tanto nas dimensões horizontal quanto vertical em todos os tamanhos de defeitos. O autor mencionou que a literatura também relata que esses locais de enxerto ósseo produzem resultados estáveis e previsíveis, o suficiente para avançar com sucesso para a colocação do implante

dentário. Como o rhBMP-2 permite enxerto ósseo bem-sucedido para defeitos de continuidade maiores na mandíbula, o limite superior do aumento da crista alveolar ainda não foi definido. Atualmente, a literatura relata resultados consistentes, de 5 mm a 6 mm a mais de 10 mm de dimensão vertical. Para enxerto de mama, foram relatados ganhos de 9,5 mm a 11,3 mm. O autor concluiu que a melhoria biomimética do procedimento de enxerto com rhBMP-2 foi bem-sucedida em combinação com a tecnologia de malha de titânio. A adição de um fator de crescimento, como o rhBMP-2, cria um enxerto osteoindutor e aumenta a quantidade de formação óssea vital. Também melhora a cicatrização de tecidos moles, provavelmente devido ao recrutamento de citocinas osteogênicas e células-tronco na área. Membranas reabsorvíveis colocadas na tela podem impedir ou pelo menos atrasar a exposição da tela de titânio.

4. DISCUSSÃO

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são membros da superfamília de fatores beta do crescimento transformador que demonstraram experimental e clinicamente a formação de tecido ósseo⁵.

As proteínas morfogénicas s humanos s têm efeitos diferentes que atuam no nível celular como fatores de crescimento, os quais são mediadores biológicos que regulam a atividade de células, incluindo a migração, proliferação, diferenciação e matriz sintetizador também atuam como quimioattractores. Wikesjo et al. 2007, além disso, Bowler et al, 2015, também indicou que estes pos een uma potência angiogénica. Bell 2009 menciona, entre outras funções importantes, as BMPs desempenham um poder organogênico.

Wikesjo et al. 2007 e colaboradores mencionaram que existem cerca de 20 proteínas morfogenéticas das quais proteína morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP- 2), proteína osteogênica recombinante humana 1 (rhOP-1) e proteína morfogenética recombinante humana 7 (rhBMP-7), são efetores da produção de tecido ósseo e são indicados para procedimentos craniofaciais, no entanto, Pacheco et al. 2019 e colaboradores mencionaram que existem até um total de 18 deles, dos quais rhBMP-2 e rhBMP-7 são usados para a mesma finalidade, além de Schmidt et al. 2016 mencionaram que existem cerca de 25 tipos de BMPs, dos quais rhBMP-2, rhBMP-4, rhBMP-6, rhBMP-7 e rhBMP-9 desempenham o papel da morfogênese óssea. Boyne et al. 2004, mencionaram que existem 14 BMPs, dos quais rhBMP-2 possui alta atividade osteogênica. Medina 2009 mencionou que as BMPs com propriedades de estimulação óssea são s BMP -2, BMP -4, BMP-7.

Os BMPs foram classificados como osteoindutora que pode ser encontrado em células de osso, cartilagem e fibroblastos^{2,5,7,9,12,15,17,18}, sem no entanto, Bowler et al 2015, acrescenta que estes também têm uma propriedade de osteocondução.

A aplicação e transporte da proteína BMP requer um biocompatíveis propriedades médias andaime para produzir o efeito osteoindutor do mesmo de modo que os meios de transporte ideal é uma esponja ou uma membrana de colagénio (ACS), mostrando complicações adversos muito suaves, no entanto, outros veículos foram observados pelos quais proteínas morfogenéticas^{5,14,18} foram aplicadas. Neovius et al 2013, descrevem a aplicação de rhBMP-2 em uma rachadura do favo de mel por

concentração de hidrogel numa concentração de 250 microgramas por mililitro, que mostra os efeitos adversos de uma inflamação grave.

Os BMPs são aplicados aos diferentes procedimentos por meio de um veículo que os transporta. Wikesjo et al. 2007, mencionaram que vários elementos foram estudados para a combinação de BMPs, tais como biomateriais de formulação inorgânica de recursos sintéticos ou naturais à base de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, sulfatos de cálcio, fosfatos de cálcio, cálcio carbonatado, polímeros orgânicos, incluindo preparações alogênicas e xenogênicos, hidroxipoliácidos e metmetacrilato. Além disso, Herford et al. 2019 mencionou que a aplicação do rhBMP-2 pode ser combinada com uma malha de titânio usando um veículo de colágeno. Kim 2014 mencionou o uso de rh-BMP-2 combinado com gel injetável de matriz óssea desmineralizada (DBM) para preservação alveolar pós-extração.

Ribeiro et al 2015, indicou que os procedimentos maxilofaciais aprovados e autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA são elevação do seio maxilar e aumento da crista alveolar. Além disso, a literatura reflete um procedimento que, embora não tenha sido aprovado por uma instituição, foi capaz de observar que uma reconstrução de fissuras alveolares foi realizada com rhBMP-7³⁶.

A síntese de BMPs requer um tratamento complexo, pois são em pequenas quantidades. Wijesko et al. 2007 mencionado que as BMPs extrair uma matriz de colágeno de osso parcialmente purificadas de 1 micrograma por 1 kg do osso fresco, em que se usadas tecnologias recombinantes para produzir as BMPs. Como as estruturas de várias BMPs humanas foram identificadas, é possível usar os flashes de DNA para obter a sequência de cDNA humano. Ele indicou que o cDNA humano é clonado e emendado em um vetor de expressão viral. Células ovarianas transfectadas com hamster chinês e *Escherichia coli* têm sido usadas para se tornarem portadoras para produzir BMP em grandes quantidades para avaliação pré-clínica e clínica.

Há muito pouca disponibilidade comercial e distribuição de proteínas morfogenéticas, no entanto, existem algumas no mercado. Wikesjo et al. 2007 mencionaram que a disponibilidade comercial disponível no mercado para procedimentos maxilofaciais é (INFUSE enxerto ósseo), no entanto, Ayoub et al

2016, refere-se à disponibilidade comercial de (OSIGRAFT OP-1) no uso de reconstruções de fissuras alveolares.

Os efeitos adversos que ocorrem no pós-operatório após a aplicação de BMPs em um procedimento de reconstrução e regeneração maxilar são variáveis. Herford et al. 2019, mencionaram que no aumento da crista alveolar as complicações mais comuns são eritema e edema orofacial. Cochran et al 2000, mencionou que, além das complicações mencionadas, seus estudos apresentaram hematoma e perda de sensibilidade após o procedimento de preservação alveolar e instalação do implante posteriormente. Fiorellini et al. 2005, indicou que as complicações apresentadas após preservação alveolar apresentavam características como exsudato e deiscência do local tratado. Nam et al. 2017, relataram que efeitos adversos foram relatados pelo procedimento de aumento da crista alveolar com rhBMP-2 combinado com hidroxiapatita e xenoenxerto bovino, apresentando inflamação prolongada, formação de seromas, lesões císticas ósseas e desenvolvimento de patologias oncológicas. Triplett et al. 2019, mencionaram que os procedimentos realizados por elevação do seio maxilar com o uso de rhBMP-2 e esponja de colágeno (SCA) mostraram-se como complicação do edema, no entanto, Block et al. 2006, indicaram que as complicações apresentadas foram dor, eritema, rinite e edema para o mesmo procedimento. Bell et al. 2009, indicou que, após a reconstrução do defeito mandibular, com o uso do rhBMP-2 foi apresentada uma complicação decorrente de edema cervical, comprometendo as vias aéreas.

Triplett et al. 2009, mencionou que uma quantidade significativa de osso novo formado em 6 meses após a cirurgia de alveolar do seio maxilar aumentou em cada grupo. A alteração média da altura óssea nos indivíduos rh BMP-2/ACS foi de 7,83 mm versus 9,46 mm nos indivíduos com enxerto ósseo. Boyne et al 2005, indicaram que os aumentos médios na altura da crista alveolar do seio maxilar aos 4 meses após o tratamento foram semelhantes entre os grupos; 11,3 mm, 9,5 mm e 10,2 mm, respectivamente, nos grupos de tratamento com enxerto ósseo, 0,75 mg/ml e 1,50 mg/ml rhBMP-2/ACS.

5. CONCLUSÕES

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são membros da superfamília de fatores beta do crescimento transformador que possuem capacidade morfogênica potencialmente osteoindutora, que atuam como fatores de crescimento e diferenciação. Além disso, as BMPs desempenham um papel muito importante como agentes quimiotáticos, estimulando a angiogênese, migração, proliferação e diferenciação de células-tronco mesenquimais em cartilagens e tecidos duros, formando células em uma área de lesão óssea.

As proteínas morfogenéticas ósseas são aplicadas a alguns procedimentos de reconstrução de defeitos de massa craniofacial, como elevação do seio maxilar e crista alveolar para posterior reabilitação por implantes dentários, que foram aprovados para aplicação clínica, no entanto, também são utilizados , para defeitos mandibulares, fraturas e fissuras alveolares que ainda não possuem a aprovação clínica de uma instituição.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WIKESJÖ, U.; Huang, Y; POLIMENI, G.; et.al. Proteínas Morfogenéticas Ósseas: Uma Alternativa Realística ao Enxerto Ósseo para Reconstrução Alveolar. *Clínicas de Cirurgia Oral e Maxilofacial da América do Norte* , 19, 4, p.535-551.2007.
2. COCHRAN, D.; JONES, A.; LILLY, L.; et. al. Avaliação da proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 em aplicações orais, incluindo o uso de implantes endósseos : resultados de três anos de um estudo piloto em seres humanos. *Journal of Periodontology* , 71 (8), p. 1241-1257, 2000.
3. BOYNE, P.; LILLY, L.; MARX, R.; et.al. Indução de novo osso por proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2) no aumento do assoalho do seio maxilar. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial* , 63 (12), p.1693-1707, 2005.
4. CARTER, T.; BRAR, P; TOLAS, A.; et.al. Uso off label da proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2) para a reconstrução de defeitos ósseos mandibulares em humanos. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial* , 66 (7), p. 1417-1425, 2008.
5. TRIPLETT, G. ; NEVINS, M.; MARX, E.; et.al. Avaliação pivotal, aleatória e paralela da proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 / esponja de colágeno absorvível e enxerto ósseo autógeno para aumento do assoalho do seio maxilar. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial* 67 (9), p 1947-1960, 2009.
6. SCHMIDT, K.; WILLIE, B; SCHWABE, P.; et.al. BMPs na regeneração óssea: Menos é mais eficaz, uma mudança de paradigma. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 27, p. 141-148, 2016.
7. URIBE, F.; CANTIN, M.; ALISTER, J. et. al. Proteína Morfogenética Óssea e sua Opção como Tratamento da Fissura Alveolar. *Jornal Internacional de Morfologia*, 35 (1), p. 310-318, 2017.
8. MCKAY, W.; Peckham, S; BADURA, J. Uma revisão clínica abrangente da proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (INFUSE® Bone Graft). *International Orthopedics* , 31 (6), p.729-734., 2007.
9. BELL, R .; GREOIRE, C. Reconstrução de defeitos de continuidade mandibular usando a proteína morfogenética óssea humana recombinante 2: uma nota de

cautela em uma atmosfera de exuberância. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial* , 67 (12), p.2673-2678, 2009.

10. WOO, E. Eventos adversos relatados após o uso da proteína morfogenética óssea humana recombinante 2. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* , 70 (4), p. 765-767, 2012.

11. JUNG, R.; GLAUSER, R.; SCHARER, P.; et. al. Efeito do rhBMP-2 na regeneração óssea guiada em humanos. Estudo clínico e histomorfométrico randomizado e controlado . *Pesquisa Clínica Clínica de Implantes* , 14 (5), p.556-568, 2003.

12. BOYNE, P.; JONES, S. Demonstração do efeito osseoindutor da proteína morfogenética óssea em implantes dentários endósseos . *Implant Dentistry* , 13 (2), p.180-184.2004.

13. SANTOS, A.; MIRANDA, C.; ALVES, M.; et. al. Ou o papel da proteína morfogenética óssea no reparo ósseo. *Acta ortopédico Brasileira* , 13 (4), p.194-195, 2005.

14. FIORELLINI, J.; HOWELL, T.; COCHRAN, D.; et.al. Estudo randomizado que avaliou a proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 para aumento do soquete de extração. *J periodontal*, 76 (4), p.9, 2005.

15. BLOCO, M.; ACHONG, R. Proteína Morfogenética Óssea para Aumento dos Seios. *Atlas das Clínicas de Cirurgia Oral e Maxilofacial* , 14 (1), p. 99-105, 2006.

16. XIAO, Y; XIANG, L; SHAO, J. Bone Morphogenetic Protein. *Bioquímica e Biofísica Research Communications* , 362 (3), p.550-553, 2007.

17. MEDINA, C. Base teórica e aplicação clínica de proteínas morfogenéticas ósseas em cirurgia maxilofacial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* , 31.3, p.151-156, 2009.

18. FALLUCO, M.; CARSTENS, M. Reconstrução primária de fendas alveolares utilizando proteína morfogênica óssea humana recombinante 2: resultados clínicos e radiográficos. *Jornal de Cirurgia Craniofacial*, 20 (Suppl 2), 1759-1764, 2009.

19. WIKESJO, EUA; QAHASH, M ;; Huang, Y; et. al. Proteínas morfogenéticas ósseas para indicações periodontais e alveolares; observações biológicas - implicações clínicas. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 12 (3), p. 263-270, 2009.

20. DAVIES, S.; OCHS, M. Proteínas Morfogenéticas Ósseas em Cirurgia Craniomaxilofacial. *Clínicas de Cirurgia Oral e Maxilofacial da América do Norte*, 22 (1), p.17-31, 2010.
21. PACHECO, C.; CAMPOLI, M.; GOMES, S.; et. al. Implantes dentários aparados com proteína morfogenética óssea humana recombinante tipo 2. *Revista Gaúcha Odontol*, 58 (3), 5, p.333-337, 2010.
22. ZHANG, W.; Wang, S.; ZHAO, J.; et. al. O uso de hidrogel de seda induzido por sonicação injetável para administração de VEGF165 e BMP-2 para elevação do assoalho do seio maxilar *Biomaterials*, 32 (35), p. 9415-9424, 2011.
23. SPAGNOLI, D.; MARX, R. Implantes dentários e o uso de rhBMP-2. *Clínicas de Cirurgia Oral e Maxilofacial da América do Norte*, 23 (2), p. 347-361, 2011.
24. CANAN, L.; DA SILVA FREITAS, R; ALONSO, N.; et. al. Uso de proteína morfogenética óssea humana 2 para reconstrução maxilar em pacientes com fissura labiopalatina: *Journal of Craniofacial Surgery*, 23 (6), p.1627-1633, 2012.
25. HART, K.; BOWLES, D. Reconstrução de defeitos alveolares usando polietileno poroso reforçado com titânio como dispositivo de contenção para proteína morfogenética óssea humana recombinante 2. *Journal of oral and Maxillofacial Surgery*, 70 (4), p. 811-820, 2012.
26. LO, K.; ULERY, B.; ASHE, K.; et.al. Estudos de reparo cirúrgico à base de proteínas morfogenéticas ósseas. *Advanced Drug Delivery Reviews* , 64 (12), p. 1277-1291, 2012.
27. TRIPLETT, R.; WONG, M. Eficácia do rhBMP-2 em associação com implantes dentários. In *Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery*, p. 189-193, 2012.
28. JENSEN, O. Divisão alveolar segmentar combinada com extrações dentárias e intrusão no assoalho dos seios dos osteótomos na maxila posterior usando aloenxerto BMP-2 / ACS para reconstrução alveolar: Nota técnica e relato de três casos. *Journal of Surgery oral e maxilo-facial* , 71 (12), p.2040-2047, 2013.
29. MARX, R.; ARMENTANO, L.; OLAVARRIA, A.; et. al. Enxertos rhBMP-2 / ACS versus enxertos de medula esponjosa autógenos em grandes defeitos verticais do

Maxilla: um ensaio clínico randomizado aberto e não-patrocinado. *O International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28 (5), p, e243-e251, 2013.

30. NEOVIUS, E.; LEMBERGER, M.; DOCHERTY SKOGH, CA; et. al. Cicatrização óssea alveolar acompanhada de edema grave em crianças com fissura tratada com proteína morfogenética óssea-2 administrada por hidrogel *Journal of Plastic, Reconstructive Surgery & estética*, 66 (1), p.37-42, 2013.

31. KATANEC, D.; GRANI, M.; MAJSTOROVI, M ;; et. al. Uso da proteína morfogenética óssea humana recombinante (rhBMP2) na ampliação bilateral da crista alveolar: relato de caso. *Coll. Antropol*, 6, 2014.

32. Kim, Y; LEIA, J; Kim, J.; et. al. Preservação de Ridge usando gel de matriz óssea desmineralizado com proteína morfogenética óssea 2 recombinante após extração dentária: um ensaio clínico controlado e randomizado. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial*, 72 (7), p.1281-1290, 2014.

33. BOWLER, D.; DYM, H. Proteína Morfogenética Óssea: Aplicação em Odontologia de Implantes. *Clínica odontológica da América do Norte*, 59, p.493-503, 2015.

34. MISCH, C.; Jensen, O; PIKOS, M.; et. al. Aumento vertical do osso usando proteína morfogenética óssea recombinante, aloenxerto ósseo mineralizado e malha de titânio: um estudo retrospectivo da tomografia computadorizada de feixe cônico. *O International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30 (1), p.202-207, 2015.

35. RIBEIRO FILHO, S.; FRANCISCHONE, C.; DE OLIVEIRA, J.; et. al. Aumento ósseo da maxila anterior atrófica para implantes dentários utilizando rhBMP-2 e tela de titânio: análise histológica e tomográfica. *Revista Brasileira de Cirurgia Oral e Maxilofacial*, 44 (12), p.1492-1498, 2015.

36. AYOUB, A.; ROSHAN, C. GILLGRASS, T.; et. al. A aplicação clínica do rhBMP-7 na reconstrução da fenda alveolar. *Journal of Plastic, Reconstructive Surgery & estética*, 69 (1), p.101-107, 2016.

37. KELLY, M.; VAUGHN, OR; ANDERSON, P. Revisão sistemática e metanálise da proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 na crista alveolar localizada e aumento do seio maxilar. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial*, 74 (5), p.928-939, 2016.

38. SIERRA-GRACÍA, G.; CASTRO-RIOS, R; GONZALES-HORTA; et. al. Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP): aplicação clínica para reconstrução de defeitos ósseos. Boletim Médico do México. , 6, 2016.

39. NAM, J.; KHURELTOGTOKH, S.; CHOI, H.; et. al. Ensaio clínico controlado randomizado de aumento da crista alveolar usando proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 com hidroxiapatita e xenoenxertos derivados de bovinos: comparação de alterações de volume. Revista Brasileira de Cirurgia Oral e Maxilofacial, 55 (8), p.822-829, 2017.

40. HERFORD, A.; LOWE eu; JUNG, P. Enxerto de malha de titânio combinado com proteína morfogenética óssea humana recombinante 2 para reconstrução alveolar. Clínica Cirurgião Maxilofacial Oral da América do Norte, 59, p. 1042-3699, 2019.