

FacSete - FACULDADE SETE LAGOAS

DANIELLE FARIAS

Aplicabilidade da rhBMP-2 para regeneração de defeitos ósseos causados pela peri-implantite: revisão de literatura.

CURITIBA

2016

DANIELLE FARIAS

Aplicabilidade da rhBMP-2 para regeneração de defeitos ósseos causados pela peri-implantite: revisão de literatura.

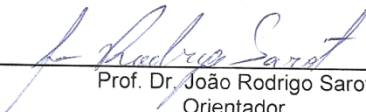
Monografia apresentada à FacSete - Faculdade
Sete Lagoas como parte dos requisitos para
obtenção do título de Especialista em Implantodontia
Orientador: Prof. João Rodrigo Sarot

CURITIBA

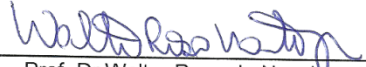
2016

FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada "**Aplicabilidade da rhBMP-2 para Regeneração de Defeitos Ósseos Causados pela Peri-implantite: Revisão de Literatura**" de autoria da aluna **Danielle Farias**, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



Prof. Dr. João Rodrigo Sarot
Orientador



Prof. Dr. Walter Rosa do Nascimento Junior



Prof. Dr. Anderson Petrauskas

CURITIBA, 23 DE JUNHO DE 2016.

RESUMO

A crescente utilização dos implantes osseointegráveis é justificada por mostrar-se um tratamento seguro, com alta previsibilidade e sobrevida. Como consequência, o aumento das complicações associadas ao seu uso é uma realidade, gerando a necessidade de encontrar formas de resolução. Dentre as complicações está a perda óssea peri-implantar. A regeneração óssea ao redor de implantes tem sido extensivamente estudada na Implantodontia, por não apresentar ainda um protocolo de tratamento estabelecido com resultados previsíveis. Avanços recentes apontam a proteína morfogenética óssea recombinante humana do tipo 2 (rhBMP-2) como sendo uma opção para o tratamento dos defeitos peri-implantes, pelo seu potencial para promover a formação óssea e reosseointegração. Esta revisão de literatura tem como objetivo revisar estudos que abordem o tratamento dos defeitos peri-implantares e o uso da rhBMP-2 para este intuito. Constatou-se que a obtenção de osseointegração em uma superfície previamente contaminada é possível, sendo que não há diferenças significativas entre os métodos de descontaminação. Apesar das evidências que levam a concluir que a rhBMP-2 se apresenta como alternativa viável para tratamento de defeitos peri-implantares, existem poucos estudos específicos sobre este assunto, além de se tratar de uso off-label da BMP, ou seja, fora das recomendações da bula. Novas pesquisas são necessárias para garantir seu uso com segurança nesta aplicação.

Palavras-chaves: Perda óssea Peri-implantar; Proteína Morfogenética Óssea Recombinante Humana do tipo 2; Peri-implantite.

ABSTRACT

The increasing usage of dental implants osseointegration is justified by showing a safe treatment, with high predictability and survival. As a consequence, the increase of complications associated to it's use is a real situation, requesting ways to find new solutions. Peri-implant bone loss is one of this complications. The bone regeneration around dental implants has been deep studied by implant dentistry, because there is no protocol with previsible results. Recent researches has pointed recombinant humam bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) as a treatment option for peri-implant defects, through it's potencial in order to promote bone formation and reosseointegration. This present review has a target of evaluate studies which shows the treatment of peri-implants defects and rhBMP-2 for this usage. It was verified that is possible to obtain osseointegration in a previously contaminated surface, with no significant difference between the different decontamination methods. Despite evidences which makes conclude rhBMP-2 seems to be an alternative for the treatment for peri-implants defects, there are few specifics studies about this issue, in addition this BMP use is "off-label". New researchs are necessary to insure it's safe use for this aplication.

Key words: Bone loss peri-implant; Recombinant humam bone morphogenetic protein type 2; Peri-implantit.

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2.1 – Peri-implantite.....	07
2.2 – Proteína morfogenética óssea.....	10
2.3 - Aplicabilidade da BMP em defeitos peri-implantares.....	12
3. DISCUSSÃO.....	21
4. CONCLUSÃO.....	23
5. REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A instalação de implantes de titânio endósseos, tornou-se o tratamento de eleição para substituição de dentes naturais perdidos (Cochran et al, 1999). Taxas de sucesso significativas em torno de 99% após cinco anos em função demonstram a previsibilidade deste tratamento, que se baseia na osseointegração (Ohana et al, 2011). Porém, falhas podem ocasionalmente ocorrer e dentre as possíveis complicações, a peri-implantite é um dos principais fatores implicados na perda óssea ao redor de implantes osseointegrados em função (Lindhe e eyle, 2008; Sahrman et al, 2011).

O tratamento de dentes com envolvimento periodontal está bem definido, mas quando aplicamos os mesmos métodos para tratar defeitos peri-implantares os resultados são imprevisíveis (Sahrman et al, 2011).

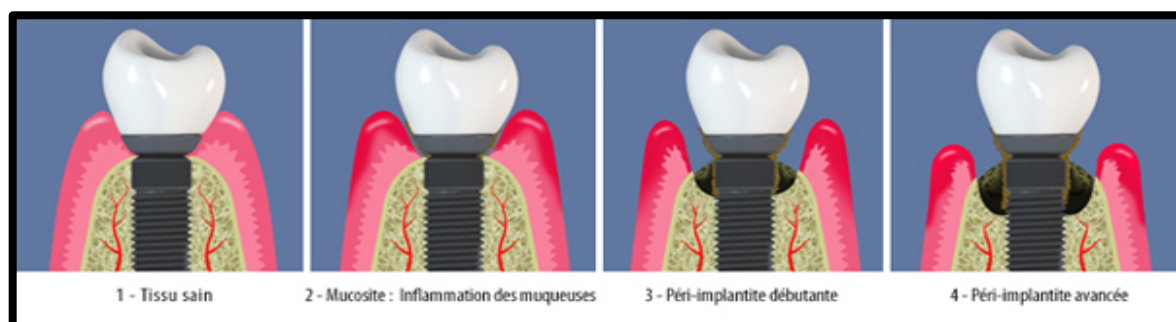
As tentativas de regeneração óssea ao redor de implantes geralmente envolvem biomateriais naturais ou sintéticos e/ou barreiras de membrana. Avanços recentes levaram ao isolamento, clonagem e produção de proteínas recombinantes humanas que induzem a formação óssea (Hanisch et al, 1997; Rotenberg et al, 2011). Uma dessas proteínas, o rhBMP-2 tem sido demonstrada uma boa opção clínica para correção de vários defeitos ósseos. A literatura mostra sucesso com a utilização das BMPs na reparação óssea ao redor de implantes, promovendo rápida reosseointegração (Alhag et al, 2008; Sahrman et al, 2011; Rotenberg et al, 2011).

A reparação de defeitos peri-implantares tem sido estudada por anos na implantodontia. No entanto, ainda não há um protocolo de tratamento estabelecido e os resultados obtidos são variáveis e controversos. Tal situação abre precedente para que se busquem novos materiais e novas opções de tratamento para solucionar os casos de perda óssea peri-implantar. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma busca na literatura sobre o uso da rhBMP-2 no tratamento peri-implantar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

As reabilitações implantossuportadas resolveram grandes limitações das próteses convencionais (Sigurdsson et al, 1997; Sahrman et al, 2011; Rotenberg et al, 2011) . No entanto, a difusão e sobrevida do tratamento com implantes trouxeram novos desafios, como o crescente número de doenças peri-implantares (Ohana et al, 2011). As condições patológicas denominadas como mucosite (reversível) e peri-implantite (irreversível) são consideradas maiores complicações da Implantodontia (Sahrman et al, 2011); e a peri-implantite é um dos principais fatores implicados na perda óssea ao redor de implantes (Lindhe e Meyle, 2008) (Figura 1).

Figura 1: Figura ilustrativa apresentando respectivamente: tecido saudável, mucosite, peri-implantite e peri-implantite avançada.



Fonte: Disponível em: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Peri-Implantite&lang=3

2.1 Peri-implantite

O termo peri-implantite foi introduzido ao final da década de 1980, para definir a reação inflamatória com perda de suporte ósseo em tecidos circunvizinhos a um implante funcional, com perda progressiva da osseointegração e do osso marginal de suporte (Lindhe e Meyle, 2008; Cerero, 2008). Os fatores de risco mais associados à peri-implantite são: má higiene oral do paciente, história prévia de periodontite, alterações sistêmicas, como diabetes mellitus mal controlado, consumo de álcool, tabagismo e, ainda, fatores locais como sobrecarga de próteses mal-adaptadas (Ohana et al, 2011).

A presença de microorganismos é fundamental para o desenvolvimento de infecções peri-implantares. Sinais clínicos mais comuns são: presença de placa e cálculo, sangramento leve após a sondagem, supuração proveniente da bolsa peri-

implantar, edema e vermelhidão nos tecidos marginais, ausência de dor e de mobilidade aparente do implante (Ohana et al, 2011). A profundidade de sondagem, a presença de sangramento a sondagem e supuração devem ser avaliadas regularmente para diagnóstico de doença peri-implantar (Lindhe e Meyle, 2008).

A decisão pela estratégia de tratamento está baseada no diagnóstico e na gravidade da lesão peri-implantar (Sigurdsson et al, 1997). A abordagem terapêutica da peri-implantite compreende vários aspectos, como eliminação de placa bacteriana supra-gengival, debridamento cirúrgico da superfície do implante, eliminação do tecido de granulação e eliminação cirúrgica da bolsa peri-implantar (gengivectomia ou reposição apical do retalho) ou regeneração do tecido duro peri-implantar, e finalmente, estabelecimento de um eficiente regime de controle de placa. O tratamento cirúrgico deve ser considerado para qualquer implante que apresente evidências radiográficas de perda progressiva de crista óssea, mas ainda tenham adequado osso residual para suporte (Cerero, 2008).

Alhag et al (2008) realizaram um estudo experimental em cães que teve como objetivo investigar se a osseointegração pode acontecer em superfícies rugosas de implantes que foram contaminados com biofilme bacteriano. Ao instalar implantes parcialmente na mandíbula destes animais (figura 2), e esperando 5 semanas para acúmulo de biofilme (figura 3), foram utilizadas 3 técnicas diferentes de descontaminação dos implantes (esfregaço de ácido cítrico por 30 segundos mais lavagem com soro fisiológico; limpeza com escova de dente e soro fisiológico por 1 minuto; e esfregaço de peróxido de hidrogênio 10% por 1 minuto seguido de lavagem com soro). Depois disso os implantes foram removidos e instalados em outro sítio recém-preparado. Após 11 semanas, animais foram sacrificados e foram realizados exames histomorfométricos. Os resultados mostraram que todas as formas de tratamento apresentaram contato osso-implante direto sobre a superfície previamente contaminada, porém o percentual ósseo foi significativamente menor do que nas partes do implante onde não houve exposição ao meio bucal. (Gráfico 1) Concluíram os autores que biologicamente é possível a obtenção de osseointegração de uma superfície anteriormente contaminada com o biofilme bacteriano (Alhag et al, 2008).

Figura 2: Instalação parcial de implantes na mandíbula de cães.



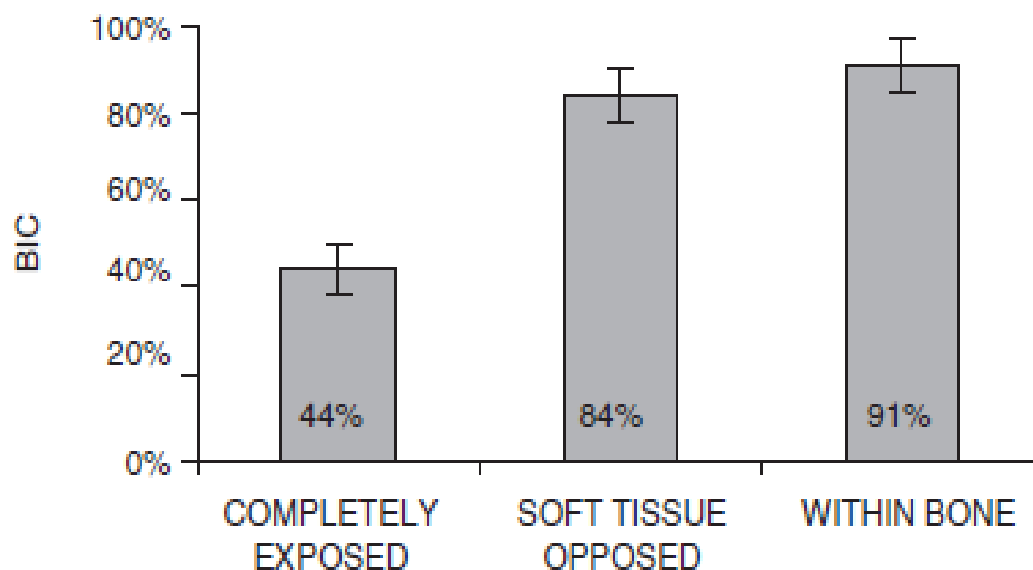
Fonte: Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: na experimental study in the dogs. Clin Oral Implants Res 2008;19:182-7.

Figura 3: Acúmulo de biofilme sobre implante após 5 semanas.



Fonte: Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: na experimental study in the dogs. Clin Oral Implants Res 2008;19:182-7.

Gráfico 1: Percentual de contato osso-implante entre as diferentes partes dos implantes.



Fonte: Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: na experimental study in the dogs. Clin Oral Implants Res 2008;19:182-7.

Há uma limitação de métodos previsíveis para tratar os defeitos peri-implantares, e métodos tradicionais usados para defeitos ósseos ao redor de dentes naturais, mostram resultados mistos para tratar deformidades peri-implantares. Um tratamento mecânico não cirúrgico não resolve a lesão peri-implantar, por isso Lindhe e Meyle (2008) recomendam que se faça uso de antimicrobianos e acessos cirúrgicos. Em casos de defeitos ósseos, uma cirurgia reconstrutiva pode ser realizada (Lindhe e Meyle, 2008). Em termos de regeneração óssea, a BMP tem sido então apontada como opção, por estimular a formação óssea (Sahrmann et al, 2011; Rotenberg et al, 2011).

2.2 Proteínas Morfogênicas Ósseas

Urist (1965) induziu a formação de osso heterotópico ao implantar matriz óssea desmineralizada no subcutâneo e no músculo de ratos, sendo esse processo depois chamado de osteoindução. Foi postulado, então, que células-tronco mesenquimais pluripotentes foram atraídas por quimiotaxia para o sítio de implantação por algum fator ainda desconhecido, e induziram a formação de osso e

cartilagem. Esses fatores foram, posteriormente, isolados e clonados, sendo denominadas proteínas morfogenéticas ósseas ou BMPs, do inglês Bone Morphogenetic Proteins (Urist, 2002).

As BMPs pertencem à superfamília dos TGF- β (fatores de crescimento transformadores beta) e inclui uma subfamília baseada em suas seqüências de aminoácidos. Existem mais de 30 tipos de BMPs, mas a proteína morfogenética óssea recombinante humana do tipo 2 (rhBMP-2) é a BMP mais estudada, sendo associada com a diferenciação de osteoblastos e estimulação do metabolismo ósseo (Cochran et al, 1999).

Na revisão bibliográfica apresentada por Silva (2011) concluiu-se que a osseoindução proporcionada pelas BMPs é, indiscutivelmente, a principal propriedade responsável por sua indicação na Implantodontia (Silva, 2011). O alto custo da obtenção das BMPs é um importante fator que inibe sua maior utilização em procedimentos que necessitem de aumento e manutenção de tecido ósseo (Hanisch et al, 1997). Uma característica importante que pode determinar o sucesso ou o fracasso dos enxertos osteoindutores é a eficiência do material carreador, veículo que propicia sua bioatividade (Pelegrine, 2013). Paralelamente aos estudos com as BMPs, muitas pesquisas são realizadas em busca da obtenção do veículo ideal, um dos principais problemas na efetiva utilização dessas proteínas (MacKay et al, 2007).

Carreira et al (2014) descreve que as BMPs comercialmente disponíveis são comumente associadas a uma esponja de colágeno bovino absorvível, um inconveniente desta associação é a proteólise significativa da rhBMP/ACS durante os primeiros dias após a cirurgia, levando a sua eliminação pelo organismo (Carreira et al, 2014).

Em 2007, a BMP (INFUSE) foi aprovada pela FDA (Foods and Drugs Administration) como uma alternativa ao enxerto de osso autógeno para levantamento de seio maxilar, e para preenchimento de rebordo alveolar após extrações dentárias (Carreira et al, 2014). No entanto, o resultado clínico em longo prazo é ainda controverso dado à diversidade da resposta óssea a esta terapia (Razzouk et al, 2012). Com base na literatura, a BMP tem sido apontada também como uma boa opção para correção de vários defeitos ósseos, dentre eles está a

reparação óssea ao redor de implantes, para a qual tem mostrado resultados de sucesso (Sahrman et al, 2011; Rotenberg et al, 2011). Mas Pelegrine (2013) destaca que a utilização das BMPs deveria se limitar a faixa de indicação e qualquer outro tipo de utilização se enquadra em uso diferente daquela indicada na bula e, nesse tipo de uso, não se estaria devidamente respaldado (Pelegrine, 2013).

O mecanismo de ação da rhBMP-2 estimula as células de diferenciação a se tornarem células formadoras de osso maduro para que formem tecido ósseo. Com a exploração da rhBMP-2 surgiram novas perspectivas para o tratamento de defeitos peri-implantares (Razzouk et al, 2013).

2.3 Aplicabilidade da BMP em defeitos peri-implantares

Ohana et al (2011) em uma revisão sistemática, composta por 11 estudos em animais, avaliou a utilização de diversos biomateriais, com associação ou não do osso autógeno, para verificar a possibilidade de reosseointegração em implantes acometidos pela peri-implantite, por meio de estudo histológico. Foi realizado um levantamento de dados específicos no bando de dados da PubMed, da Scielo e da Capes, utilizando as palavras chaves: peri-implantitis and treatment and reosseointegration. Foram excluídos os estudos realizados em humanos, já que a reosseointegração só pode ser avaliada através de análises histológicas. Também excluíram artigos onde houvesse a possibilidade de perdas por trauma. O resultado obtido foi que não há um protocolo estabelecido para o tratamento da peri-implantite, pois obteve-se taxas de reosseointegração variando de 1 a 84% (Tabela 1). Concluíram que a reosseointegração é possível e que diferentes protocolos cirúrgicos dificultam a conclusão a respeito de uma terapia mais previsível (Ohana et al, 2011).

Tabela 1: Estudos histológicos em animais e protocolos de tratamento cirúrgicos da peri-implantite que visam a reosseointegração.

Autores	Quantidade		Protocolo		Tempo	Resultados
	Animais	Implantes	Antibiótico	Tratamento		
20	Quatro cães	24 ITI (Tumed) e Straumann (SLA)	17 dias de Amoxicilina e Metronidazol	Cirurgia a retalho + Descontaminação com algodão embebido em solução salina (5 min.) + submersão dos implantes tempo	Seis meses	Preenchimento 72% ITI – 70% SLA Reosseointegração 22% ITI – 84% SLA

21	Oito macacos	64 ITI (TPS)	12 dias de Amoxicilina e Metronidazol	<p>Cirurgia a retalho + ROG (enxerto autógeno e membrana de e-PTFE)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Jato de pó abrasivo (5 min.) 2) Jato de pó abrasivo (cinco min.) + ácido cítrico (2 min.) 3) Solução salina (5 min.) + ácido cítrico (2 min.) 4) Solução salina (5 min.) + clorexidina 0,2% (5 min.) 	Seis meses	<p>Preenchimento 1,2,3 e 4) 100%</p> <p>Reosseointegração</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 39% 2) 40% 3) 43% 4) 40%
22	Oito macacos	64 ITI (TPS)	12 dias de Amoxicilina e Metronidazol	<p>12 dias de Clorexidina e solução salina (cinco min.)</p> <p>Cirurgia a retalho</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Associada ao enxerto autógeno + Gore-Tex 2) Associada ao enxerto autógeno 3) Associada a Gore-Tex 4) Sem associação 	Três meses	<p>Preenchimento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 94% 2) 80% 3) 65% 4) 40% <p>Reosseointegração</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 45% 2) 22% 3) 21% 4) 14%
23	Quatro cães	Três Nobel Bircare (Ti-Unite)	14 dias de Clindamicina	<p>Cirurgia a retalho + enxerto ósseo autógeno</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ácido cítrico (30 seg.) + solução salina 2) Escova mecânica + solução salina (1 min.) 3) Peróxido de hidrogênio a 10% (1 min.) + solução salina 	Três meses	<p>Preenchimento bom</p> <p>Reosseointegração favorável</p>
24	Cinco cães	20 Napin System (AE)	21 dias de Metronidazol	<p>Cirurgia a retalho + debridamento + jato de pó abrasivo (30seg.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Associado à e-PTFE 2) Associado à e-PTFE + Bio-Oss 3) Associado ao Bio-Oss 	Cinco meses	<p>Preenchimento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 52% 2) 52% 3) 50% <p>Reosseointegração</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 31% 2) 27% 3) 28%
25	Cinco cães	20 Napin System (AE)	21 dias de Metronidazol	<p>Cirurgia a retalho + debridamento + jato de pó abrasivo (30 seg.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sem associação 2) Associado ao Bio-Oss 3) Associado ao Bio-Gide 4) Associado ao Bio-Oss + Bio-Gide 	Cinco meses	<p>Preenchimento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 49,5% 2) 51% 3) 55,7% 4) 48% <p>Reosseointegração</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 26% 2) 28% 3) 26,6% 4) 25,6%
26	Cinco cães	20 Napin System (AE)	21 dias de Metronidazol	<p>Cirurgia a retalho + debridamento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Associado à e-PTFE 2) Associado ao Bio-Oss 3) Associado à e-PTFE + Bio-Oss 4) Sem associação 5) Associado ao Bio-Gide 6) Associado ao Bio-Gide + Bio-Oss 	Cinco meses	<p>Preenchimento bom</p> <p>Reosseointegração</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 30,7% 2) 28,0% 3) 27,2% 4) 26,9% 5) 26,6% 6) 25,6%

27	Oito macacos	64 ITI (TPS)	12 dias de Amoxicilina e Metronidazol	Cirurgia a retalho + clorexidina (5 min.) + solução salina (5 min.) 1) Associado ao Bio-Oss + e-PTFE 2) Associado ao Bio-Oss 3) Associado à e-PTFE 4) Sem associação	Seis meses	Preenchimento 1) 111% 2) 96% 3) 74% 4) 47% Reosseointegração 1) 36% 2) 16% 3) 23% 4) 13%
28	Quatro cães	24 ITI (Tumed) e Straumann (SLA)	17 dias de Amoxicilina e Metronidazol	Cirurgias a retalho 1) Algodões embebidos em solução salina (5 min.) 2) Laser CO ₂ + solução de peróxido de hidrogênio a 10%	Seis meses	Preenchimento (72-82%) Reosseointegração 1) 22% ITI – 74% SLA 2) 21% ITI – 84% SLA
29	Seis cães	60 ITI (TPS)	Não informado	Cirurgia a retalho 1) Jato de pó abrasivo (1 min.) 2) Jato de pó abrasivo (1 min.) + e-PTFE 3) Irradiação de laser CO ₂ (1 min.) 4) Irradiação de laser CO ₂ (1 min.) + e-PTFE 5) Jato de pó abrasivo (1 min.) + laser de CO ₂ (1 min.) 6) Jato de pó abrasivo (1 min.) + laser CO ₂ (1 min.) + e-PTFE	Quatro meses	Preenchimento 1) 29% 2) 94% 3) 53% 4) 112% 5) 47% 6) 88% Reosseointegração 1) 0,8mm 2) 1,2mm 3) 1,0mm 4) 1,2mm 5) 0,8mm 6) 1,1mm
30	Quatro cães	16 Straumann (SLA)	21 dias de Emnofloxacina	Cirurgia a retalho + debridamento + laser Er:YAG	Seis meses	Reosseointegração 69,7%

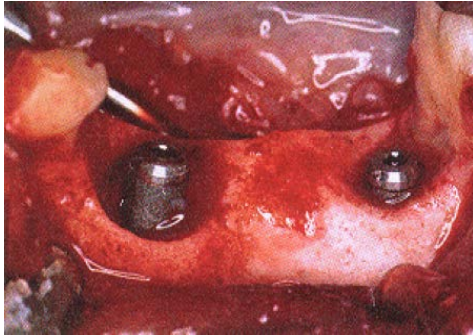
Fonte: Ohana RAEH, Rezende MLR, Sant'Ana ACP, Greggi SLA, Damante, CA, Passanezi E. Obtenção de reosseointegração em implantes acometidos por Peri-implantite. *Implantnews* 2011;8:191-8.

MacKay et al (2007) apresentaram uma revisão de literatura que expôs uma série de achados clínicos da rhBMP-2 e demonstraram que a mesma mostra-se como alternativa para tratamento de defeitos peri-implantares pela sua capacidade de regeneração óssea e osseointegração. Ensaios demonstraram que o composto formado pela rhBMP-2/ACS a uma concentração de 1,5 mg/cc é equivalente ao osso autógeno na sua capacidade de formar osso, se preparado e utilizado como recomendado. Relataram que a concentração local acima de 1,5 mg/cc pode

produzir efeitos indesejáveis. E se bem indicado, pode substituir a necessidade de coletar osso autógeno, beneficiando tanto o cirurgião quanto o paciente (MacKay et al, 2007).

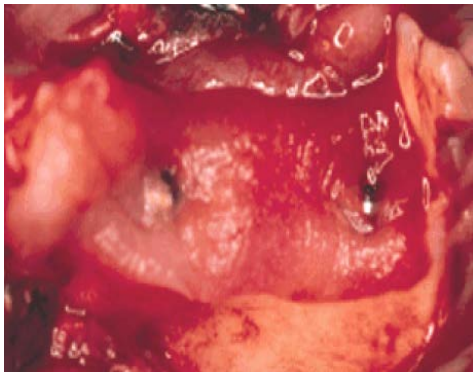
Hanisch et al (1997) em estudo experimental realizado em macacos, instalou implantes na região de pré-molares e primeiros molares na maxila e mandíbula. Após quatro meses da cirurgia, ligaduras de algodão foram colocadas ao redor dos cicatrizadores para provocar o acúmulo de placa bacteriana, e então formou-se defeitos em torno deles (figura 4). Iniciou-se um controle de placa que se manteve por um mês. O ato cirúrgico iniciou com remoção do tecido de granulação, em seguida tratamento da superfície dos implantes com uma solução de ácido cítrico por 60 segundos e com jato de pó abrasivo por 15 segundos. Durante a cirurgia foi registrado a dimensão do defeito com sonda milimetrada calibrada, em todas as faces. Reconstructivamente, os defeitos receberam a rhBMP-2 aplicada em uma esponja de colágeno absorvível como transportador (figura 5), ou apenas a esponja de colágeno (controle). Animais foram sacrificados quatro meses após a cirurgia, e análises histométricas e estatísticas foram realizadas. Apenas um implante dos 32 apresentou mobilidade e foi removido. Um animal apresentou formação óssea limitada nos sítios onde recebeu rhBMP-2. O restante dos três animais apresentaram uma clara distinção entre a rhBMP-2 e o grupo controle. O osso recém-formado exibiu um padrão trabecular e cortical que se assemelha à do osso residente (figura 6). Áreas de reosseointegração da superfície do implante anteriormente expostas à placa eram evidentes; no entanto a resseointegração pareceu reduzida quando comparada com a osseointegração no osso residente. Resultados histológicos apontaram ganho ósseo três vezes maior tanto na maxila quanto na mandíbula em defeitos tratados com rhBMP-2 do que no grupo controle. O estudo sugeriu uma utilidade clínica do rhBMP-2 no resgate de regiões com comprometimento peri-implantar (Hanisch, 1997).

Figura 4: Defeito peri-implantar provocado por ligaduras de algodão em implantes instalados em macacos.



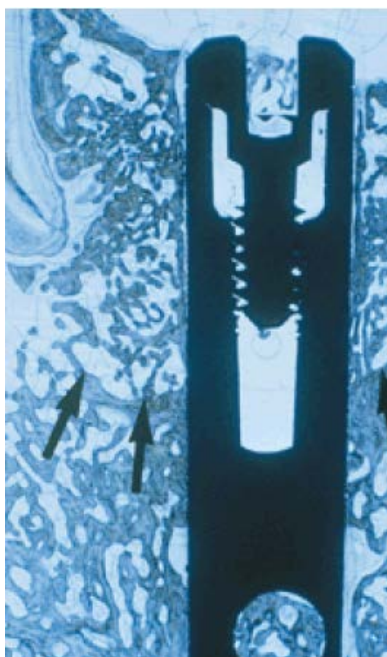
Fonte: Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. Int J Oral Maxillofac Implants 1997;12:604-10

Figura 5: Defeitos receberam a rhBMP-2 aplicada em uma esponja de colágeno absorvível como transportador.



Fonte: Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. Int J Oral Maxillofac Implants 1997;12:604-10.

Figura 6: Fotomicrografia mostrando que o osso recém-formado exibiu um padrão trabecular e cortical que se assemelha à do osso residente.



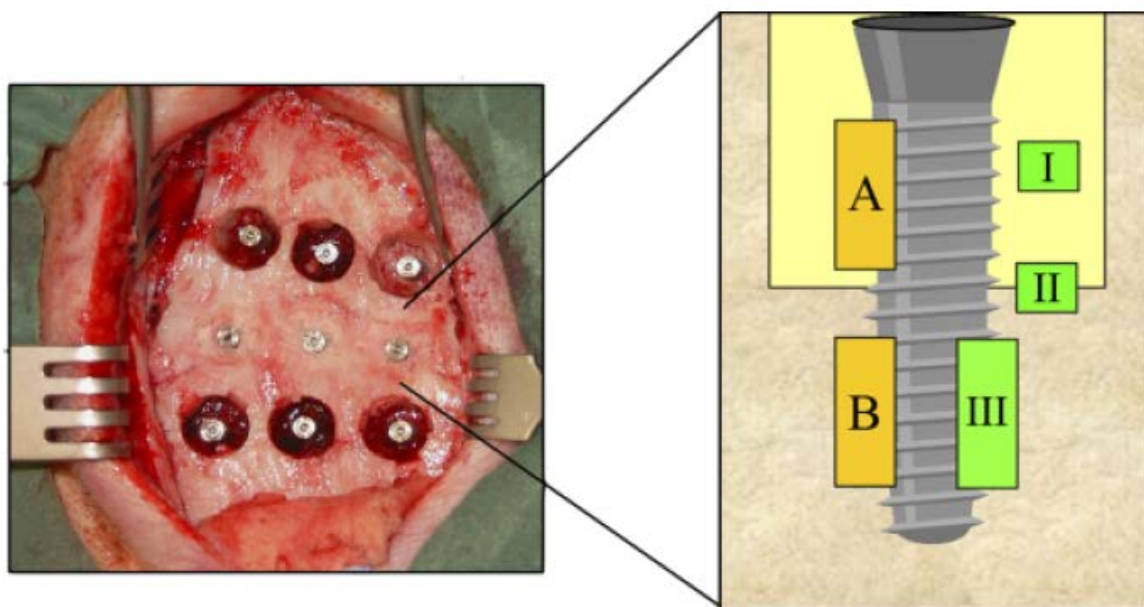
Fonte: Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone formation and osseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:604-10.

Sigurdsson et al (1997) analisaram, em cães, a regeneração óssea e osseointegração induzidas pela utilização de rhBMP-2 em defeitos peri-implantares horizontais supra-alveolares. Resultado sugeriu que houve potencial para indução de regeneração óssea e osseointegração com o uso de rhBMP-2 em defeitos cirúrgicos peri-implantares (Sigurdsson et al, 1997).

Lutz et al (2008) também em um estudo experimental envolvendo porcos, avaliaram a taxa de formação óssea e osseointegração após a aplicação do bmp-2 em combinação com uma membrana de colágeno e osso autógeno, em um defeito ósseo peri-implantar recém criado. Foram criados defeitos com trefina (figura 7), e instalados implantes de menor diâmetro. Realizado, então, o preenchimento dos espaços com (a) BMP-2 com membrana de colágeno, (b) somente colágeno, (c) BMP-2 com osso autógeno e (d) apenas osso autógeno. O porco foi escolhido porque sua taxa de regeneração óssea é comparada a de seres humanos. Resultados apresentaram uma diferença significativa na taxa de mineralização no enxerto com bmp-2/osso autógeno ao enxerto apenas e a mineralização também foi

maior no grupo bmp-2/membrana de colágeno se comparado ao colágeno (Lutz et al, 2008). (Tabela 2)

Figura 7: Defeitos com trefina e instalação de implante de menor diâmetro.



Fonte: Fonte: Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2 gene delivery in circumferencial Peri-implant bone defects. Clin Oral Implants Res. 2008; 19(6): 590-9.

Tabela 2: Porcentual de mineralização óssea nos períodos de 7 e 28 dias nas três diferentes posições do implante.

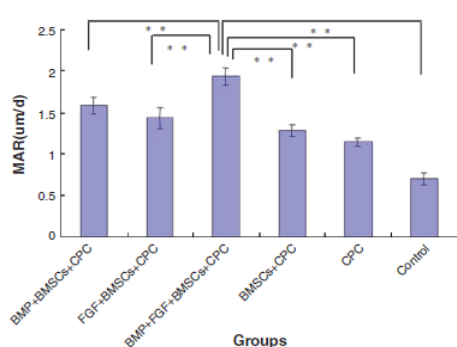
Observation period	Group	Mineralisation rate		
		ROI I	ROI II	ROI III
7 days	A	0% (± 0.11)	27.4% (± 4.8)	63.6% (± 7.41)
	B	0.1% (± 0.12)	31.8% (± 3.77)	58.6% (± 7.13)
	C	13.5% (± 3.88)	29.9% (± 4.8)	54.7% (± 14.07)
	D	14% (± 8.99)	22.6% (± 2.59)	42.2% (± 8.94)
28 days	A	21.2% (± 16.18)	53.1% (± 12.48)	55.7% (± 18.74)
	B	8.2% (± 7.01)	41% (± 8.1)	58.6% (± 19.02)
	C	50.8% (± 7.63)	68.3% (± 7.15)	66% (± 11.47)
	D	46.6% (± 10.77)	49.4% (± 13.87)	63.9% (± 12.08)

(ROI I – região sem contato com osso/ ROI II – Região com contato no osso e sem contato/ ROI III – Região em contato com osso)

Fonte: Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2 gene delivery in circumferencial Peri-implant bone defects. Clin Oral Implants Res. 2008; 19(6): 590-9.

O uso da BMP-2 associada com outros fatores de crescimento na regeneração óssea guiada, ao redor de implantes dentários, promove um aumento da área de contato osso-implante e da quantidade de osso por superfície, melhorando a osseointegração e a quantidade de osso neo-formado nos defeitos ósseos peri-implantares. No estudo de Wang et al (2010), foram utilizados rhBMP-2, fator de crescimento fibroblástico e cimento fosfato de cálcio no reparo de 30 defeitos ósseos críticos ao redor de implantes em cachorros. Descreveram o defeito de tamanho crítico como um defeito que não vai se curar durante o tempo de vida do animal. Foram realizados estudos histológicos após 12 semanas para avaliar a formação do osso novo. Nenhum caso de infecção pós-operatória. Recentemente, dada a exigência de excelente biocompatibilidade e osteocondutividade, o cimento fosfato de cálcio foi desenvolvido como veículo eficaz para BMP e/ou FGF. Para otimizar a entrega no local do osso, o composto BMP/FGF/CPC foi adicionado também a células mesenquimais derivadas da medula óssea, porque este seria o arcabouço para favorecer a adesão celular, o crescimento e a diferenciação. Resultado apresentado demonstrou que a composição de BMP/fator de crescimento fibroblástico/cimento fosfato de cálcio/células mesenquimais derivadas da medula óssea foi capaz de reparar defeitos críticos ao redor de implantes, sendo que o conteúdo sem BMP demonstrou resultados inferiores. (Gráfico 2 e Tabela 3) Concluiu-se que tal composto pode ser um material de reparação alternativa para defeitos ósseos (Wang et al, 2010).

Gráfico 2: Representação gráfica da taxa de mineralização óssea (Tabela 3) promovida pelos diferentes compostos de biomateriais.



Groups	Mean \pm SD (mm/day)
BMP + BMSCs + CPC	1.582 \pm 0.095
FGF + BMSCs + CPC	1.433 \pm 0.131
BMP + FGF + BMSCs + CPC	1.941 \pm 0.107
BMSCs + CPC	1.281 \pm 0.066
CPC	1.142 \pm 0.056
Control	0.697 \pm 0.07

BMP, bone morphogenetic protein; BMSC, bone marrow-derived mesenchymal stem cell; CPC, calcium phosphate cement; FGF, fibroblast growth factor; MAR, mineral apposition rate.

Fonte: Wang L, Zou D, Zhang S, Zhao J, Pan K, Huang Y. Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model. Clin Oral Implants Res. 2010; 22: 173-181.

Rotenberg et al (2011) realizaram um relato de caso, utilizando a rhBMP-2 associada a osso (FDBA), para tratamento de defeito ósseo grave ao redor de um implante em função em torno de 2 anos, em paciente idoso de 75 anos. Paciente que se apresentou para consulta de rotina na clínica da Universidade de Ohio, foi diagnosticado com peri-implantite após verificar sangramento à sondagem e profundidade de 8mm circunferencialmente no implante da região do dente 14. Dada a opção da remoção do implante ou a tentativa de mantê-lo através de regeneração óssea com o uso de FDBA combinado com rhBMP-2, paciente optou pela tentativa de salvar o implante. O processo cirúrgico consistiu em: degranulação do defeito; curetagem da superfície do implante; tratamento com tetraciclina da superfície do implante por 5 minutos e enxaguado com solução salina; descorticalização do osso; BMP preparada conforme orientações do fabricante sobre esponja de colágeno; metade da esponja enrolada ao redor do implante; outra metade foi misturada com FDBA e colocado ao redor do implante. Radiografias em 20, 28 e 80 semanas. Em 20 semanas sugeriu-se preenchimento do defeito e apresentou profundidade de sondagem de 2mm. Com 28 semanas, a coroa do dente foi recolocada. Com 80 semanas sugeriu-se perda óssea comparada com 28 semanas. Mesmo assim, com 80 semanas o exame revelou profundidade de sondagem de 4mm. Os autores explicam a escolha do uso da rhBMP-2 para este caso por conta do desafio associado a regeneração óssea peri-implantar usando protocolos atuais e a preocupação a respeito da redução da capacidade de cicatrização óssea em idosos. Autores concluíram que apesar de resultados clínicos e radiográficos positivos, não foi alcançado 100% de preenchimento ósseo. Mesmo assim acreditam que obtiveram um resultado mais positivo que os esperados com técnicas tradicionais (Rotenberg et al, 2011).

3. DISCUSSÃO

Evidências extraídas de estudos histológicos em animais demonstram que a reosseointegração de implantes previamente expostos a peri-implantite é um fenômeno possível (Ohana et al, 2011). Entretanto, para Lindhy e Meyle (2008), as técnicas regenerativas para perdas ósseas peri-implantares estariam tentando preencher o defeito ósseo. O fato de o novo osso preencher o defeito é documentado com um aumento da densidade óssea peri-implantar (Lindhe e Meyle, 2008).

Para Cerero (2008) o tratamento cirúrgico para peri-implantite deve ser considerado para qualquer implante que apresente evidências radiográficas de perda progressiva de crista óssea, mas ainda tenham adequado osso residual para suporte (Cerero, 2008). Lutz et al (2008) ressalta que durante o procedimento cirúrgico em um tratamento peri-implantar, independentemente da técnica utilizada, uma descontaminação da superfície do implante é necessária, e todo tecido de granulação deve ser removido (Lutz et al, 2008).

Os variados protocolos cirúrgicos dificultam a comparação e a conclusão a respeito de uma terapia mais previsível quanto a reosseointegração (Ohana et al, 2011). Além disso, a literatura publicada sobre peri-implantite não possui estudos com grande número de casos impossibilitando análise estatística (Sahrman et al, 2011).

Conforme resultados de estudo experimentais, a rhBMP-2 demonstrou ter um elevado potencial para promover a formação óssea e a reosseointegração em defeitos peri-implantares avançados (Hanisch et al, 1997; Cochran et al, 1999; Sigurdsson et al, 1997). MacKay et al (2007) ainda ressalta que a utilização de rhBMP-2 parece ser semelhante ao osso autógeno na capacidade de estimular a deposição óssea, e que se bem indicado, pode substituir a necessidade de coletar osso autógeno, minimizando a morbidade no local da colheita (MacKay et al, 2007). Porém, Pelegrine (2013) enfatiza que apesar desta obtenção de resultado reconstrutivo importante, este uso da BMP seria off-label (diferente da indicação da bula), e para tanto em casos de litígios, o profissional não estaria devidamente

respaldado, e por isso acredita que o momento deve ser de reflexão e debate (Pelegrine, 2013).

Apesar dos resultados clínicos favoráveis do uso da rhBMP-2, Carreira et al (2014) relatou que existem efeitos adversos do seu uso, tais como reações alérgicas locais, edema e infecções. Efeitos colaterais provavelmente estão associados a elevadas doses de BMPs. Embora investigações futuras sejam obrigatórias para definir a segurança das BMPs e protocolos seguros para diferentes fins, não há na literatura relatos de complicações graves na região maxilofaciais. O uso clínico de BMPs está crescendo, principalmente em aplicações off-label, porém evidências para determinar a segurança e a eficácia de rhBMPs deve ser feita através de estudos (Carreira et al, 2014).

4. CONCLUSÃO

Apesar do número reduzido de estudos específicos referentes a este assunto e a taxa de variação nos resultados estatísticos ser alta, a utilização da rhBMP-2 parece ser uma alternativa viável como biomaterial para o tratamento de defeitos peri-implantares. O elevado custo que envolve o tratamento com rhBMP-2 dificulta a realização de mais estudos. Além disso, resultados obtidos em animais não devem ser transferidos diretamente para humanos, de forma que são desejáveis outras investigações focalizando a situação clínica. Novas pesquisas devem ser realizadas com o intuito de elucidar o benefício que a rhBMP-2 pode trazer para o tratamento de defeitos peri-implantares.

5. REFERÊNCIAS

- 1 – Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dogs. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:182-7.
- 2 – Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res* 2014; 93: 335-45.
- 3 - Cerero LL. Infecciones relacionadas con los implantes dentarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (9): 589- 592.
- 4 – Cochran DL, Schenk R,, Buser D, Wosney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* 1999; 70:139-50.
- 5 – Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:604-10.
- 6 – Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin Periodontol*. 2008;35 (Suppl.8): 282-285.
- 7 – Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2 gene delivery in circumferential Peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19(6): 590-9.
- 8 – McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int. Orthop*. 2007;31(6):729-34.
- 9 – Ohana RAEH, Rezende MLR, Sant’Ana ACP, Greggi SLA, Damante, CA, Passanezi E. Obtenção de reosseointegração em implantes acometidos por Peri-implantite. *Implantnews* 2011;8:191-8.
- 10 – Pelegrine, AA. Proteínas morfogenéticas ósseas: quais os resultados clínicos no Brasil. *ImplantNews* 2013, v. 10, n5, p.675.

- 11 –Razzouk S, Sarkis R. BMP-2 biological challenges to its clinical use. NY State Dent J. 2012;78(5):37-9.
- 12 – Rotenberg AS, Tatakis DN. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for Peri-implant bone regeneration: a case report. J Periodontal 2011;82:1212-8.
- 13 – Sahrman P, Attin T, Schmidlin PR. Regenerative treatment of Peri-implantitis using bone substitute and membrane: a systematic review. Clin Implant Dent Relat Res 2011;13:46-57.
- 14 – Sigurdsson, TJ, Fu E, Tatakis DN, Rohner MD, Wikesjo UM. Bone morphogenetic protein-2 for Peri-implant bone regeneration and osseointegration. Clin Oral Implant Res 1997. 8(5):367-74.
- 15 - Silva, P. A utilização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) na Implantodontia. [Monografia]. Passo Fundo: UNINGÁ/Faculdade Ingá, 2011.
- 16 – Urist MR. Bone: formation by autoinduction. 1965. Clin Orthop Relat Res 2002;395:4-10.
- 17 – Wang L, Zou D, Zhang S, Zhao J, Pan K, Huang Y. Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model. Clin Oral Implants Res. 2010; 22: 173-181.