

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA  
DOMINIQUE STEFANIE PRAXL



A UTILIZAÇÃO DAS BMP-2  
EM ESTRATÉGIAS DE  
REGENERAÇÃO DO TECIDO  
ÓSSEO - REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

PORTO  
2014



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A UTILIZAÇÃO DAS BMP-2 EM ESTRATÉGIAS DE REGENERAÇÃO DO TECIDO  
ÓSSEO**

Dominique Stefanie Praxl

*5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária*

091301100 / 200903609  
mimd09100@fmd.up.pt

ORIENTADOR:

António Cabral de Campos Felino, Professora Catedrático da FMDUP

CO-ORIENTADOR:

Pedro de Sousa Gomes, Professor Auxiliar da FMDUP

**PORTO  
2014**

# Resumo

Desde a sua descoberta, há mais de 50 anos, até hoje, identificaram-se mais de 20 proteínas pertencentes à família das proteínas morfogénicas do tecido ósseo (*Bone Morphogenic Proteins – BMPs*). O principal interesse destas citocinas assenta na sua capacidade de induzir a formação de novo osso e cartilagem heterotópicos e ortotópicos. Pelas suas características osteoindutoras, diversos estudos estão a ser dirigidos para a utilização das BMP's em diversas aplicações em várias áreas da medicina regenerativa. A aplicação de rhBMP-2 e rhBMP-7 (*Recombinant Human Bone Morphogenic Protein- 2 e -7*) foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA, nos tratamentos da espondilose e fraturas de ossos longos de não união. Mais recentemente, em 2007, aprovou-se a aplicação de rhBMP-2 na cirurgia de elevação do seio maxilar e no aumento do rebordo alveolar após extração dentária.

Neste contexto, o objetivo desta revisão bibliográfica consiste na análise da utilização da BMP-2 em diversas aplicações de Medicina Dentária que visam a regeneração óssea, detalhando a sua estrutura, mecanismos de sinalização celular e eficácia biológica. Pretende-se também analisar as principais indicações, complicações pós operatórias e potenciais desvantagens da utilização clínica das BMPs, enquanto estratégia regenerativa.

Palavras-chave: “rhBMP-2”, “medicina dentária”, “aplicações”, “regeneração óssea”, “cirurgia oral”, “implantes dentários”, “cirurgia maxilo-facial”, “cirurgia crânio-facial”.

## **Abstract**

*Since their discovery, 50 years ago until today, more than 20 proteins belonging to the Bone Morphogenic Protein family have been identified. The main interest of these cytokines is their ability to induce new bone and cartilage formation in heterotrophic and orthotropic sites. Because of their osteoinductive characteristics, many studies are being conducted to use BMP's for applications in various areas of dental medicine. The application of rhBMP-2 and rhBMP-7 (Recombinant Human Bone Morphogenic Protein-2 and -7) was already approved by the american FDA (Food and Drug Administration) in the treatment of spinal fusion and non-union long bone fractures. More recently, in 2007, the application of rhBMP-2 in maxillary sinus lift and alveolar ridge augmentation after tooth extraction, was approved.*

*In this context, the objective of this literature review is to address the use of BMP-2 in distinct Dental Medicine applications, detailing their structure, mechanisms of cell signaling and biological efficacy. Their principal indications, eventual disadvantages and postoperative complications during the clinical use in bone regeneration strategies, will also be addressed.*

*Key-words: "rhBMP-2", "dental medicine", "bone regeneration", "dental implants", "oral surgery", "applications", "maxillofacial surgery" "craniofacial surgery".*

# Agradecimentos

Estando quase a concluir esta etapa da minha vida, gostaria de aproveitar esta oportunidade para agradecer e reconhecer algumas pessoas muito especiais na minha vida.

Aos que me apoiaram incansavelmente e que me deram a oportunidade de poder realizar este percurso: *Danke Familie*.

Aos que me ajudaram com a sua amizade, dando-me com a sua companhia momentos de felicidade, diversão e bem-estar: *Danke Freunde*.

(Nota: Sim, Maria Cristina!)

E às duas pessoas que me confortaram em todos os bons e maus momentos, que foram realmente imensamente pacientes comigo e cujo amor foi ilimitado:

*Vielen Dank Mom e Miguel*.

(Nota: “Obrigada pelos Cafezinhos”)

Como não poderia deixar passar, gostaria também de agradecer ao meu coorientador e professor, por me dirigir durante o processo da monografia: *Danke Professor Pedro*.

Obrigada...

# Índice

Introdução .....	2
Materiais e Métodos .....	5
BMP-2 .....	6
Características e Funções .....	6
Estrutura .....	8
Mecanismo celular .....	9
Aplicações em medicina dentária e cirurgia maxilo-facial .....	10
Estratégias de regeneração de tecido ósseo .....	12
Cirurgia de elevação do seio maxilar .....	12
Reconstrução de defeitos ósseos maxilares e mandibulares .....	14
Manutenção e aumento do rebordo alveolar em implantologia dentária .....	16
Regeneração óssea guiada .....	18
Cirurgia Craniofacial.....	19
Efeitos adversos e Controvérsias.....	20
Conclusão .....	23
Referências Bibliográficas .....	25
Anexos .....	29

## Abreviaturas:

BMP	<i>Bone Morphogenic Protein</i>
rhBMP	<i>Recombinant Human Bone Morphogenic Protein</i>
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
ACS	<i>Absorbable Collagen Sponge</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

## INTRODUÇÃO

---

Desde a sua descoberta na década de 60 do século XX por Urist, até aos dias de hoje, identificaram-se mais de 20 proteínas pertencentes à família das BMP's (*Bone Morphogenic Proteins*) (1-4). Estas, por sua vez, são fatores de crescimento multifuncionais que se incluem na superfamília TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) (1, 5), envolvidas na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose (2).

Inicialmente o principal interesse nestas proteínas foi a sua capacidade de induzir a formação de novo osso e cartilagem heterotópicos e ortotópicos (1-3, 6), ou seja, têm o potencial de criar tecidos em locais nos quais normalmente estes não existem (4). Verificou-se desta forma que foi possível a formação de novo osso e cartilagem ectópicos, após a sua implantação subcutânea (3, 4, 7, 8). Através desta descoberta por Urist, iniciou-se a investigação detalhada da funcionalidade destas proteínas (3, 7), com o intuito de utilização clínica, devido ao seu potencial osteoindutivo, que as podem tornar numa alternativa ou complemento aos enxertos ósseos, rotineiramente utilizados (2-4, 9).

As BMP's são moléculas pleiotrópicas, ou seja, exercem diferentes funções dependendo das circunstâncias espaciais e temporais, já que estão envolvidas nos três passos da cascada da indução óssea (quimiotaxia e mitose, diferenciação em células cartilaginosas e reposição em células osteoblásticas) (3, 5). Outro exemplo para fundamentar esta sua característica engloba o seu papel na mutagenese e oncogenese, a título de exemplo refere-se a sua contribuição no desenvolvimento dos osteossarcomas (2).

No organismo, as BMP's exercem a sua função em vários processos biológicos que vão desde o desenvolvimento embrionário até à homeostasia tecidual pós-natal, possuindo um papel chave na formação e diferenciação do sistema nervoso, desenvolvimento neural e do sistema nervoso central (SNC), formação do esqueleto, hematopoiese, mediando a apoptose e assegurando a morfogénese correta das células (1, 2, 4). Quase todas as células do organismo expressam BMP's, podendo ter estas funções diferentes dependendo das células que as expressam, bem como do seu estado de diferenciação (7). A BMP-2, por

exemplo, é expressa em áreas circundantes à condensação cartilaginosa inicial e zonas periosteais e osteogénicas (2).

Evidências derivadas de investigação fundamental e aplicada indicam que as BMP's regulam as propriedades das células estaminais embrionárias (CEE), tendo também nestas diferentes funções dependendo da sua localização (2, 9). São potentes mediadores da formação óssea e induzem tanto a formação óssea intramembranosa, já que recrutam as CEE's para o local de formação óssea que posteriormente se diferenciam em osteoblastos, mas também a formação óssea endocondral, na qual se observa o desenvolvimento de condroblastos. Neste último caso, a partir do recrutamento e diferenciação de CEE's, que arquitetam a estrutura inicial do osso, sendo posteriormente substituídas por tecido mineralizado (7, 9).

As BMP's são sintetizadas como proteínas precursoras (400-500 aminoácidos) (1), constituídas por um péptido N-terminal hidrofóbico e uma cadeia pró-peptídica ligada a uma cadeia C-terminal / descarboxilada (4). As BMP's ligam-se a dois tipos de recetores serina/treonina quinase distintos, do tipo I e do tipo II, (1, 2, 4). Após a associação com estes recetores ativam-se múltiplas vias de sinalização SMAD-dependentes e SMAD-independentes (9) que permitem a ativação directa da transcrição genética nas células alvo (1).

Observando estas características, diversos estudos estão a ser dirigidos para a utilização das BMPs em diversas aplicações regenerativas, em várias áreas da medicina. Destas destacam-se as relacionadas com o tratamento da espondilose, aceleração da consolidação de fraturas de não-união de ossos longos, reconstrução de ligamentos em ortopedia, tratamento da pseudoartrose, e aplicações regenerativas na cirurgia maxilo-facial e doença periodontal (3, 9). Em medicina dentária, as áreas nas quais estão a ser estudadas maioritariamente as aplicações das BMP-2 são as que englobam o aumento, crescimento ou implantações de osso ou de outros tecidos. Assim, utilizam-se as BMP-2 para potenciar os resultados regenerativos nas cirurgias de grandes defeitos ósseos na mandíbula ou da maxila, como distrações mandibulares e fendas palatinas, cirurgia periodontal, ressecção cirúrgica associada à osteonecrose e colocação de implantes dentários. Para tal estão a ser estudados vários sistemas de administração que vão desde terapia génica, implantação local e mesmo a

administração sistêmica (9). O método que parece ter mais sucesso é o de aplicação local através de *carriers*, matrizes, que podem ser orgânicos e inorgânicos, de forma a otimizar a aplicação e libertação controlada das BMP's (3, 9). Estes *carriers* têm que ter várias características fundamentais, entre outras, devem realçar a atividade biológica da proteína, mantendo a concentração das BMP's no local alvo durante tempo suficiente para exercer a sua função (3, 9). Devem ser matrizes biocompatíveis, biodegradáveis cuja estrutura permita a penetração de células vasculares e ósseas (3, 9). Os dois biomateriais mais populares, todavia provenientes do osso humano, são o colagénio e a hidroxiapatite (4, 9).

Neste contexto, o objetivo desta revisão bibliográfica assenta na análise das principais características, estrutura e mecanismos de sinalização celular das BMP-2, com enfoque dado às suas aplicações regenerativas na medicina dentária e na cirurgia maxilo-facial. Pretende-se também analisar as principais indicações, complicações pós operatórias e potenciais desvantagens da utilização das BMPs enquanto estratégia regenerativa.

## MATERIAIS E MÉTODOS

---

Para a revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa nas bases de dados científicas “PubMed” e “Scopus”. Os filtros aplicados limitaram a pesquisa a todos os artigos publicados nos últimos 15 anos, publicados em inglês, português, alemão e espanhol, e dos quais estavam disponíveis os resumos e artigos completos. A pesquisa foi dirigida a artigos científicos, revisões bibliográficas, casos clínicos e, preferencialmente, estudos em humanos, relacionados com as BMP's e as suas aplicações em Medicina Dentária e em Cirurgia maxilo-facial.

As palavras-chave utilizadas, de forma independente ou em combinação, foram: “BMP-2”, “dental medicine”, “bone”, “dental implants”, “oral surgery”, “edema”, “applications”, “periodontal surgery”, “periodontal ligament”, “craniofacial surgery”, “maxilo-facial surgery”, “carriers”, “mandible”, “maxila”.

### CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES

As BMP's, nomeadamente a BMP-2, têm um papel essencial no desenvolvimento do esqueleto e na manutenção da homeostasia durante a remodelação do osso, mas também participam em eventos como a embriogénese, angiogénese e carcinogénese (10). Só algumas das BMP's possuem a capacidade de induzir a nova formação de osso, ou osteoindução, de forma independente (4). São consideradas morfogéneos pleiotrópicos (3, 5, 11), já que estão envolvidas em vários estádios, locais e processos do desenvolvimento do organismo. Neste sentido, alguns autores defendem que o nome desta família de proteínas deveria ser alterado para "*Body Morphogenic Proteins*". (3, 5).

Através da experimentação animal retiraram-se algumas noções fundamentais sobre as funcionalidades das BMP's no organismo. Confirmaram-se as propriedades osteoindutivas, ou seja, a capacidade de diferenciar as células mesenquimatosas em células ósseas ou cartilaginosas (3, 12, 13). Diversos estudos demonstraram que o tratamento com rhBMP-2 (*recombinant human BMP-2*) protege e favorece o desenvolvimento das células perante o fenótipo osteoblástico e condroblástico. Contudo, tem um papel regulador no desenvolvimento de medula óssea hematopoiética, na inibição da diferenciação mioblástica (4) e dirige o desenvolvimento de células da crista neural em células do fenótipo neuronal (12).

Diversos autores referem que as BMP's exercem função em duas das vias principais de formação óssea, endocondral e intramembranosa (3, 7, 9). Na ossificação intramembranosa (via direta), que ocorre durante o desenvolvimento embrionário dos ossos da estrutura craniana, as BMP's estão envolvidas na estimulação da diferenciação e multiplicação de células precursoras mesenquimais, no fenótipo osteoblástico (3, 4). Na via endocondral (via indireta), o processo que resulta no desenvolvimento dos ossos longos, as BMP's estimulam a formação de uma matriz intermédia cartilaginosa, rica em colagénio e proteoglicanos, que eventualmente se ossifica e passa a conter todas as

componentes de osso maduro (3, 4, 13). A capacidade destas proteínas poderem estar envolvidas em ambos os processos explica-se pela capacidade das BMP's assumirem inúmeras funções, podendo atrair vários tipos celulares e atuar como agentes quimiotáticos, mitogénicos e diferenciadores, dependendo do gradiente de concentração (4) (14).

Diversos estudos detetaram a presença de BMP-2, nos processos da osteoindução, reparação e regeneração óssea, cujas principais fases são a migração e adesão de células progenitoras, multiplicação, diferenciação nas linhagens celulares osteoblásticas e condroblásticas, mineralização e remodelação (4, 8, 10, 15). Isto explica a relevância das BMP's na regeneração de fraturas ósseas, um processo no qual a diferenciação celular é reiniciada num organismo maduro (4). Detetou-se a presença de BMP-2, -4 e -7 no perióstio das zonas terminais de fraturas, nos estádios precoces da sua regeneração. Após 7 dias, a expressão destas moléculas encontrou-se aumentada nos condrócitos proliferativos, localizados, entre outros, nos tecidos endocondrais, e em fibroblastos. Por volta do dia 14, já não se verifica a expressão de BMP-7, e as BMP-2 e -4 são expressas pelos condrócitos maduros (10, 13). As BMP's, (incluindo a BMP-2), também têm influência na modelação e remodelação de osso, já que têm a capacidade de contribuir para a osteoclastogénese e a posterior regulação da função dos osteoclastos (4, 10, 13). Este evento envolve vários mecanismos, como a síntese de matriz óssea pelos osteoblastos, que por sua vez é colonizada por osteócitos, e a sua reabsorção coordenada por osteoclastos (10).

Relativamente a capacidade de osteoindução das BMP's existem vários fatores que a influenciam, como a sua quantidade presente no local (dose), composição e qualidade, presença de possíveis inibidores, processamento correto e armazenamento. Em relação á dose, os parâmetros que são importantes de ter em atenção são, essencialmente, a concentração e o tempo da ação das BMP's no local. São portanto necessários estudos para a determinação da dose ideal, em associação aos biomateriais de transporte, para a obtenção dos efeitos regenerativos ideais e terapêuticamente relevantes (4, 10). Sykaras et al. chamam à atenção para outro fator importante, a idade do organismo recetor, que deve ser considerada. Este parâmetro afeta o potencial biológico da maioria dos

fatores de crescimento. No caso da BMP-2, o poder osteoindutivo parece reduzir com a idade do organismo, ou seja, são necessárias doses superiores para influenciar a formação óssea. Nesta situação verifica-se uma redução da migração de células mesenquimais, um nível de expressão inferior dos agentes anabólicos locais, e um comprometimento do processo de neo-vascularização (4).

## **ESTRUTURA**

As BMP's constituem a maior subfamília da superfamília do TGF- $\beta$  (5), excetuando-se a proteína BMP-1, que participa no processo de lise de fibras maduras de colagénio e cuja estrutura não se assemelha à da família das TGF- $\beta$  (3, 12, 13). As restantes BMP's são glicoproteínas multifuncionais, não colagenosas e de peso molecular baixo, cerca de 30 000 Da (4, 8).

São sintetizadas intra-celularmente como uma molécula precursora de grandes dimensões (cerca 400-500 amino ácidos), constituída por três partes, um péptido hidrofóbico de sinalização, pró-domínio e o péptido maduro (4, 10, 15, 16). O péptido de sinalização é clivado e a proteína precursora é glicosilada e dimerizada via pontes dissulfídicas (10, 15). Na secreção da BMP madura, dimérica e bioativa, o pró-domínio é clivado (10, 15). As BMP's maduras são compostas por 50 – 130 aminoácidos e possuem uma cadeia disto-carboxilada, comum entre todas do grupo, denominada de cadeia madura, e uma cadeia pró-peptídica que as diferenciam (1-3). No seu terminal carboxílico possuem sete resíduos de cisteínas; esta é uma característica que é comum a todos os membros da superfamília das TGF- $\beta$  (4). Podem ser secretadas como homodímeros, quando as duas subunidades são iguais, ou heterodímeros, caso as subunidades sejam diferentes; estas diferenças estruturais e químicas parecem ser a causa principal de variação no seu potencial biológico (4, 10, 15, 16). Em particular, o gene da BMP-2 localiza-se no cromossoma 20p12 e quando transcrito, origina uma proteína em forma de homodímero, com duas subunidades de 114 aminoácidos (4).

## **MECANISMO CELULAR**

A BMP-2 é sintetizada no interior das células na sua forma precursora (4). É excretada fisiologicamente por células da medula óssea, plaquetas, osteoclastos, células musculares, periósteo e endósteo (3). Esta pode ter efeito autócrino ou parácrino, dependendo do local no qual exerce o seu efeito, isto é, se têm um efeito ao nível das células que a secreta ou nas células vizinhas (3, 4).

Estas proteínas exercem a sua atividade ligando-se a recetores específicos de membrana nas células alvo, recetores serina/treonina quinase (1-3, 10), que podem ativar duas vias. Os recetores são complexos com características diferentes, os BMPR tipo I e tipo II, sendo os primeiros subdivididos em tipos IA e IB. Estes diferenciam-se pela sua distribuição temporal e espacial (10, 13, 15). Explica-se através destas diferenças as características pleiotrópicas das proteínas, ou seja, a possibilidade que a mesma molécula tem de produzir efeitos diferentes em células também diferentes (13). A ativação do mecanismo de sinalização celular ocorre após à fosforilação do recetor tipo I pelo recetor tipo II (14, 15), que pode ativar a via das SMAD's ou uma outra via, a via das MAPK (SMAD independente) que por sua vez envolve três cascatas de sinalização (10).

Estas vias de sinalização são cascatas complexas de interação de sinalização a vários níveis, extracelular, membranoso, citoplasmático e nuclear (3, 4). Numa das vias, através de mecanismos de fosforilação dos recetores, as BMP's ao ligarem-se aos recetores ativam complexos proteicos denominados de SMAD's ou proteínas citoplasmáticas (3, 4, 15). Estas viajam através do citoplasma até ao núcleo. Este trajeto é regulado de forma complexa por várias proteínas, inibitórias e ativadoras, e tem efeito a nível da expressão de genes envolvidos na formação de osso e cartilagem (3, 15). Toda a cascata de sinalização celular é um processo complexo que evoca efeitos sinérgicos, negativo e positivos, que deriva do facto de existir uma vasta variedade de recetores de BMPs, tanto como vários mecanismos de transdução de sinal intracelular, como diferenças nas formas das BMP's (homodímeros e heterodímeros) (4).

Com o avanço da engenharia de tecidos e das abordagens de medicina regenerativa tem-se procurado investigar alternativas à utilização de enxertos ósseos autólogos ou materiais exógenos, diminuindo a necessidade de realizar segundas intervenções cirúrgicas ou possíveis reações imunogénicas. As três componentes essenciais para a formação de tecido ósseo são a presença de células precursoras que se possam diferenciar em osteoblastos, a libertação de fatores osteoindutivos e a presença de uma matriz (substrato) osteoindutiva (17). Neste caso, a BMP-2 seria utilizada como fator osteoindutivo, que recruta células mesenquimatosas e estimula a sua diferenciação e proliferação. Obtiveram-se resultados muito encorajadores em modelos de experimentação animal (3, 7), nomeadamente no tratamento da fusão vertebral, de grandes defeitos ósseos dos ossos longos e craniofaciais, defeitos periodontais, regeneração óssea juntamente com a implantação de osso autólogo e materiais aloplásticos para o tratamento de osteonecrose e osteoporose (3, 4, 15, 16). Neste contexto, a aplicação de rhBMP-2 e rhBMP-7 foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA nos tratamentos da espondilose e fraturas de ossos longos de não união (2, 7, 10). Mais recentemente, em 2007, aprovou-se a sua aplicação na cirurgia de elevação do seio maxilar e no aumento do rebordo alveolar após extração dentária (11, 18-21).

Diversos autores referem que a implantação de BMP-2 no organismo, em doses apropriadas, e em esponja de colagénio absorvível (ACS), é capaz de induzir a formação de tecido ósseo no sítio de implantação. Avaliando este osso radiograficamente, biomecânicamente e histologicamente, confirma-se que se comporta como osso nativo (8, 21).

Vários investigadores estão a desenvolver estratégias para a utilização da rhBMP-2 como agente terapêutico local para induzir a formação de novo osso ou promover a aceleração da regeneração óssea em lesões ósseas traumáticas, degenerativas e necróticas (3, 4).

Em termos de aplicação clínica observaram-se diversos efeitos da BMP-2: verificou-se que esta molécula modula várias etapas da atividade celular, como a quimiotaxia e a mitogénese, bem como o processo de diferenciação celular.

Parecem induzir também o processo de vascularização, e de ter uma ação anabólica sobre a condrogénese e a formação óssea, tanto no processo de regeneração/calcificação, bem como na remodelação do calo ósseo (13, 21). Pensa-se portanto que a aplicação da BMP-2 pode vir a ser uma alternativa ao enxerto ósseo autólogo, diminuindo a morbidade e o desconforto para o paciente de um segundo local cirúrgico (14). Na aplicação de rhBMP-2/ACS para o aumento de osso alveolar, Misch et al. afirmam que os benefícios principais são: a promoção de cicatrização de osso alveolar, o facto de não requerer cicatrização primária da ferida, diminuição do tempo cirúrgico, redução da infeção pós-cirúrgica, aceleração da migração celular e a promoção de formação óssea antecipada (11).

Solofomalala alerta que na aplicação das BMP's deve ter-se em atenção que o crescimento de novo osso é dose-dependente, podendo observar-se um crescimento ósseo exagerado, edema e reabsorção óssea do osso nativo caso da dose indicada não ser respeitada, ou caso se exceda a capacidade do *carrier* (3, 22, 23).

É importante reflectir que para se obter efeito clinicamente relevante, em termos regenerativos, é necessária a administração de doses supra-fisiológicas (23), e os fabricantes aconselham a concentração de rhBMP-2/ACS de 1,5 mg/ml para o tratamento da espondilose, elevação do seio maxilar e aumento do rebordo alveolar, o que corresponde a 200 000 vezes a concentração fisiológica estimada de BMP-2 no osso (24). Em relação á farmacocinética das BMP's e do seu funcionamento biológico durante a regeneração da lesão, alerta-se para a influência das condições do micro-ambiente, dose, o material utilizado como *carrier* e os seus parâmetros geométricos (4). Investigações em experimentação animal referentes á sua farmacocinética demonstram que a rhBMP-2 é rapidamente removida da corrente sanguínea, e que a dose não tóxica é de 5,3 mg/kg (14). Destaca-se ainda a biossegurança da sua utilização uma vez que não apresenta propriedades tóxicas, imunogénicas ou carcinogénicas, mas ainda não são conhecidos resultados sobre efeitos a longo-prazo (3, 13). Resultados de estudos bioquímicos em estudos pré-clínicos demonstraram segurança sistémica na aplicação local de rhBMP-2 (16, 24).

Em casos de defeitos ósseos de grande dimensão, quer sejam por resseções tumorais benignas, traumas ou reabsorções em zonas edêntulas, surgem quase sempre grandes dificuldades para reabilitar funcionalmente e esteticamente estes locais. Normalmente considera-se como *gold standart* o preenchimento do defeito por enxerto ósseo, já que o osso autógeno é um material com características osteogénicas, osteoindutoras, osteocondutoras, não antigénicas ideais para este processo (8, 17, 18, 25). Não obstante, a necessidade de um segundo local de intervenção para a colheita do excerto aumentam o custo e a morbilidade pós-operatória do tratamento, já que acarreta mais desconforto físico e psicológico para o paciente e aumento do risco de infeção, dor, hemorragia e lesão nervosa (8, 14, 17, 18, 25). Através da descoberta da rhBMP-2 possibilita-se a formação de osso verdadeiro sem a necessidade de mais um local cirúrgico, sendo esta uma das vantagens principais da utilização destes fatores de crescimento para este tipo de procedimentos (8, 17).

### **CIRURGIA DE ELEVAÇÃO DO SEIO MAXILAR**

Uma das aplicações de rhBMP-2, em associação com ACS, associação esta aprovada pela FDA, engloba as cirurgias de levantamento do seio maxilar. Conseguiram-se resultados muito encorajadores em estudos, obtendo-se aumentos de osso vertical de 7,8-10,2 mm, em curtos períodos de tempo (4, 6). Smith et al mencionam um dos primeiros estudos realizado por Boyne et al, nesta modalidade cirúrgica coadjuvada pela administração de rhBMP-2, em 12 pacientes. O mesmo grupo, posteriormente, realizou mais estudos sobre a mesma técnica com concentrações de rhBMP-2 diferentes e compararam com grupos controlo que receberam enxertos ósseos autógenos. Os resultados após a colocação de implantes foram favoráveis para os grupos que receberam tratamento com rhBMP-2, melhorando os resultados com o aumento da dose da proteína (14). Triplett et al, realizaram um estudo com uma amostra de 160 pacientes, para avaliar a eficácia e a segurança da utilização de rhBMP-2/ACS na

cirurgia da elevação do seio maxilar. Pacientes selecionados teriam que ter uma altura de óssea inferior a 6 mm e seriam tratados com rhBMP-2/ACS com a concentração de 1,5 mg/ml, ou com enxerto autólogo (grupo controlo). A concentração apropriada de rhBMP-2/ACS foi determinada a partir do estudo realizado em 1997 por Boyne et al., anteriormente referido, em que foi avaliada a eficácia e a viabilidade deste procedimento, determinando a concentração ideal de 1,5 mg/ml de rhBMP-2/ACS (26). O objetivo deste estudo de Triplett et al. foi formar osso quantitativamente e qualitativamente satisfatório para a colocação posterior de implantes dentários aos 6 meses, e o seu *follow up* foi de 2 anos. Tiveram excelentes resultados no crescimento ósseo nos dois grupos, e estabeleceram a vantagem da utilização da rhBMP-2. Relativamente à densidade de osso aos 6 meses, o grupo do enxerto ósseo autólogo apresentava osso mais denso que o grupo da rhBMP-2. Contudo, após a carga funcional dos implantes, o grupo tratado com rhBMP-2/ACS superou o grupo controlo em termos de densidade óssea, explicando-se este fenómeno pela remodelação e maturação óssea após carga funcional. Estas descobertas foram suportadas pelas análises histológicas realizadas. Obteve-se uma taxa de sucesso na colocação de implantes dentários de 73% aos 6 meses, e de 79% após a reabilitação protética. A resposta à colocação de implantes nos dois grupos foi similar: 199 em 241 implantes dentários para o grupo rhBMP-2, e 201 em 251 no grupo enxerto, foram osteointegrados e mantiveram-se funcionais, até 6 meses após a carga (8, 27).

Posteriormente têm sido realizados vários estudos que comparam a efetividade de rhBMP-2/ACS em comparação com enxerto autólogo. Globalmente, na comparação destes dois métodos, obtiveram-se resultados muito semelhantes, verificando-se a possibilidade de se tratar um defeito ósseo com um biomaterial e um agente biomodulador, em detrimento de um enxerto ósseo, com igual sucesso e segurança, sublinhando assim ser uma alternativa às demais opções terapêuticas (8, 27).

É ainda de mencionar a aplicação de rhBMP-2/ACS numa concentração de 1,5 mg/ml para auxiliar o encerramento de uma fístula crónica, alveolar, oro-antral de 1,5 cm. Um relato de caso sobre este assunto foi publicado por Cottam et al. Refere-se ter atingido sucesso e eficácia, com posterior reabilitação do paciente, após a falha de diversos tratamentos (28).

## RECONSTRUÇÃO DE DEFEITOS ÓSSEOS MAXILARES E MANDIBULARES

Herford et al. realizaram um estudo em 14 pacientes com grandes defeitos mandibulares, resultantes de excisões neoplásicas e outras condições patológicas (como defeitos resultantes de osteomielite), que necessitavam de reconstruções ósseas e reabilitação protética, para avaliar a utilização de rhBPM-2 *off-label*. Nas intervenções utilizaram métodos de estabilização e manutenção de espaço do defeito, rhBMP-2 e ACS, apesar de não utilizarem qualquer tipo de material de excerto ósseo adicional. Em todos os pacientes obteve-se resolução do defeito de continuidade, clinicamente e radiograficamente, e após 6 meses todas as lesões foram substituídas por osso mineralizado em 68% do volume. Os autores referem que é importante utilizar uma técnica na qual se mantém espaço para prevenir o colapso do local de intervenção e da esponja de colagénio (17). O primeiro caso publicado sobre este tipo de técnica na reconstrução maxilar foi de Moghadam et al. em 2001. Estes autores obtiveram sucesso na reconstrução de um defeito ósseo de 6 cm após remoção de um ameloblastoma, com a associação de rhBMP-2 com um gel à base de *poloxamer*. Obtiveram evidência radiográfica e clínica de formação de novo osso após 3, 6 e 9 meses e não referiram complicações pós-cirúrgicas. Após 9 meses optaram por analisar histologicamente o novo osso formado. Os resultados demonstraram que este osso era igual ao osso nativo. Devido à novidade, é de sublinhar que a dose de 200mg aplicada neste caso era muito superior à aconselhada pela FDA (18, 29). Carter et al. em 2008 relatam sobre 5 casos de pacientes que necessitavam de reconstrução do osso mandibular. Realizaram a reconstrução dos defeitos com rhBMP-2 com a concentração de 1,5 mg/ml em esponjas de colagénio, ou em combinação com células de medula óssea e fragmentos de osso alogénico esponjoso. Tiveram sucesso em 3 dos 5 casos. Explica-se a falha destes dois casos por infeção crónica e falta de manutenção de espaço do enxerto (19). No caso de Glied et al, o tratamento de grandes defeitos ósseos mandibulares, em 3 pacientes falhou em todos os casos. Herford et al, numa revisão bibliográfica, tenta explicar a razão desta ocorrência. Aponta a utilização inadequada de costela derivada de cadáver para a fixação do implante de rhBMP-2, ou a falta de fixação

desta que levou à morbidade na área do defeito, e noutro caso, a história prévia de osteomielite ativa que levou a uma formação óssea mínima (18, 30). Nesta revisão de Herford et al, analisaram-se todos os artigos disponíveis que tratavam de casos clínicos de reconstruções de defeitos ósseos de tamanho crítico até 2011. O balanço final foi que em 37 pacientes tratados com BMP's, 86,5% dos casos tiveram sucesso e 13,5% falharam em formar osso adequadamente (18). Nestes estudos conclui-se a viabilidade da reconstrução de defeitos ósseos com esta técnica e que, no geral, as reconstruções com rhBMP-2 foram bem toleradas, mesmo com o aparecimento de edema significativo após a cirurgia. Bell et al, num artigo de 2009, descrevem as suas dúvidas relativamente a utilização das rhBMP-2 e que apesar do mundo da investigação parecer entusiasmado com a sua aplicação *off-label* nas reconstruções mandibulares, os autores levantam ainda muitas dúvidas. Chamam à atenção que existem alternativas de tratamento mais eficazes e seguras, e que a rhBMP-2. Indicam que o conhecimento acerca deste tema e o protocolo clínico de utilização estão longe de estar adequadamente descritos para uma utilização de rotina no tratamento de defeitos mandibulares e que os potenciais riscos e efeitos adversos são demasiado imprevisíveis (20). Relativamente a regenerações de estruturas após ressecção óssea por osteonecrose por bifosfonatos ou radioterapia, existem ainda muitas controvérsias relativamente à utilização de BMPs. Herford et al, bem como outros autores obtiveram benefícios ao tratar mandíbulas necróticas e pouco vascularizadas com rhBMP-2, não só pelo efeito osteoindutivo, mas verificando também uma regeneração acrescida dos tecidos moles (4, 17). Diversos estudos em animais demonstram que é possível a indução da formação óssea em tecidos irradiados, através da administração de rhBMP-2 (31). Com este conhecimento, Sweeny et al. testaram, em 17 pacientes, a existência de benefício em associar reconstruções de retalho livre e rhBMP-2, para reconstruir mandíbulas com história de osteorradionecrose. Estes autores concluíram que é um processo seguro e sem reincidências de neoplasias. No entanto, em comparação à técnica clássica sem administração de rhBMP-2, não parecem existir mais-valias, uma vez que a incidência de complicações como não-união, infeção e necessidade de re-intervenção, parecem ser semelhante nos dois grupos. Alertam contudo que a amostra é demasiado pequena para chegar a conclusões significativas. (31).

Cicciù et al. realizaram um estudo sobre a aplicação de rhBMP-2/ACS sem materiais de enxerto ósseo em locais de osteonecrose associada a bifosfonatos dos maxilares, em 20 pacientes. A concentração de rhBMP-2 utilizada foi de 1,5 mg/ml e os pacientes foram seguidos de 6-12 meses. Conseguiu-se cicatrizar as lesões necróticas com sucesso, tal como foi confirmado radiologicamente, aos 12 meses. Os autores sugerem que se deve considerar este método como opção terapêutica para pacientes com lesões necróticas dos maxilares por bifosfonatos (32).

### **MANUTENÇÃO E AUMENTO DO REBORDO ALVEOLAR EM IMPLANTOLOGIA DENTÁRIA**

Oliveira et al. referem que estudos em humanos analisaram a eficácia na indução óssea de rhBMP-2 em associação a ACS, em alvéolos pós-exodontia, para posterior colocação de implantes dentários. Em comparação ao grupo controlo (só ACS), no grupo em que foi aplicado a rhBMP-2, o rebordo alveolar encontrava-se em melhores condições para suportar a colocação dos implantes dentários (8). Relativamente a este tipo de cirurgia, Cochran et al, realizaram um estudo-piloto em humanos, sobre a aplicação de rhBMP-2/ACS, concentração de 0,43 mg/ml mas com doses variáveis, para preservar o osso alveolar pós-exodontia ou para o aumento do rebordo alveolar. Este estudo teve um seguimento de 3 anos, dos 12 pacientes envolvidos. No seguimento dos pacientes, os investigadores realizaram a reabilitação protética com implantes endo-ósseos e analisaram histologicamente biopsias ósseas, concluindo que o osso criado era fisiologicamente normal. Todos os implantes colocados durante o follow-up dos 3 anos encontravam-se estáveis, com níveis das margens ósseas igualmente estáveis, e com tecido peri-implantar saudável (33). Fiorellini et al, realizaram um estudo randomizado avaliando a utilização de rhBMP-2/ACS na regeneração óssea de alvéolos pós-exodontia com defeitos ósseos da parede vestibular, para a posterior colocação de implantes. A amostra do estudo englobou 80 pacientes, divididos em 2 grupos de teste, concentração de rhBMP-2 0,75 mg/ml e 1,5 mg/ml, grupo placebo e grupo controlo. Os resultados obtidos sugerem que com uma concentração de rhBMP-2 de 1,5 mg/ml consegue-se um

aumento significativo de osso em comparação com o grupo controle, e a acomodação dos implantes dentários nos grupos tratados com rhBMP-2/ACS era duas vezes superior aos grupos controle e placebo. O osso neoformado não apresentava diferenças histológicas nem de densidade em relação ao osso nativo. Também neste estudo foram realizados testes bioquímicos dos pacientes, sem alterações evidentes. Concluiu-se que este método, a aplicação de rhBMP-2/ACS, para recrear o rebordo alveolar para suportar implantes dentários foi eficaz, otimizando o seu posicionamento e favorecendo a abordagem de reabilitação protética (34). Kim et al. realizaram um ensaio clínico para avaliar a segurança e eficácia da aplicação da associação de rhBMP-2 com um gel de matriz óssea desmineralizada (DBM – *demineralized bone matrix*) em alvéolos pós-exodontia, em 69 pacientes. Os resultados obtidos reportam a cicatrização sem dificuldades, sem efeitos adversos, sem alterações na bioquímica hematológica e sem reações imunogênicas. Conclui-se que houve uma prevenção efetiva da reabsorção do rebordo alveolar pós-extração, todavia não houve diferença significativa entre o grupo tratado com rhBMP-2 e o grupo controle, que só recebeu DBM. Os investigadores atribuem esta diferença a uma dose demasiado baixa de rhBMP-2, em relação a outros estudos, mas planeiam futuros estudos para avaliar melhor a sua eficácia (35). Misch et al, fizeram um relato de dois casos nos quais aplicaram rhBMP-2/ACS para aumento de osso para posterior colocação de implantes. Num dos casos foi necessário o aumento alveolar, utilizaram rhBMP-2/ACS e 20% de osso alogénico mineralizado esponjoso e cortical. No outro caso, no qual foi realizado o aumento do rebordo alveolar, foi aplicado rhBMP-2/ACS com osso mineralizado alogénico com uma rede de titânio e parafusos de fixação. Após 6 meses, através da avaliação radiográfica e clínica, obteve-se uma regeneração óssea adequada que facilitou colocação de implantes dentários e concluiu-se que a cicatrização de tecidos moles parecia ter sido acelerada. No primeiro caso, os autores referem que apareceu duas semanas pós-cirurgia um inchaço moderado no lábio e na face da paciente, mas que este se reverteu sem complicações; o mesmo aconteceu de forma semelhante no segundo paciente (11). Freitas et al, num estudo clínico randomizado, em 24 pacientes com atrofia óssea da maxila anterior edêntula, compararam a eficácia da regeneração óssea com rhBMP-2/ACS (1,5mg/ml)

estabilizada por uma matriz de titânio, *versus* e um enxerto ósseo autólogo, coletado na região retromandibular. Observou-se edema mais severo e mais frequente no grupo rhBMP-2/ACS, o que dificultava a colocação de prótese provisória nestes pacientes. Notificou-se, no entanto, a remissão espontânea em duas semanas. Na reavaliação após a colocação dos implantes (aos 6 meses), não se observaram diferenças entre os dois grupos, ambos tinham formado osso com sucesso, obtendo cicatrização dos tecidos e uma estabilidade dos implantes ideal (36). Resultados semelhantes foram obtidos por Misch et al, em pacientes com atrofia do osso posterior mandibular. Mencionam que na regeneração óssea com rhBMP-2/ACS com rede de titânio como método de estabilização, os pontos positivos identificados foram a facilidade técnica, a desnecessidade de colheita de osso, diminuição da morbidade e a redução de tempo cirúrgico (37). Estas conclusões foram concordantes com os restantes estudos supramencionados. Concluem que neste tipo de cirurgia o método de rhBMP-2/ACS com a técnica adequada seria uma alternativa realística, segura e eficaz. Os efeitos adversos e complicações de maior frequência foram o edema, dor e eritema oral com maior incidência nos grupos rhBMP-2, mas todos com resolução espontânea num curto período de tempo. Acresce o facto dos pacientes do grupo controlo (quando utilizado um enxerto autólogo), referenciarem queixas de dor e desconforto no local dador, sendo comum a observação de edema e eritema local. (8, 11, 33-36)

### **REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA**

Jung et al. realizou um estudo avaliando a adição de rhBMP-2 na regeneração óssea guiada com um material mineralizado de substituição óssea xenogénico (Bio-Oss®), durante a colocação de implantes, avaliando o volume, densidade e maturação óssea. Elegeram-se e dividiram-se 11 pacientes, parcialmente edêntulos, que necessitavam de aumento do rebordo lateral em dois grupos, controlo (somente o material xenogénico e membrana de colagénio (Bio-Guide®) e experimental (ao qual se acrescentou rhBMP-2 aos restantes materiais). Na cirurgia de colocação de implantes mediu-se o defeito ósseo e colocaram-se os materiais de enxerto. Após 6 meses de cicatrização, o local de intervenção foi novamente aberto, efetuaram-se medições do defeito residual e o osso formado

foi alvo de biópsia. Após a reentrada, os implantes encontravam-se estáveis e com níveis de osso apropriados. Concluiu-se que a adição de rhBMP-2 neste tipo de cirurgia pode melhorar a maturação do processo e aumenta o contacto enxerto/osso, melhorando a previsibilidade e acelerando os resultados. Não houve evidência de efeitos adversos locais nem sistêmicos. Refere-se que a dose administrada, comparativamente com a de outros estudos, foi inferior (0,18mg vs. 0,27-2,89 mg) (38). Estes autores fizeram também um estudo para avaliar os resultados após 3 e 5 anos. Concluíram após avaliação clínica e radiológica que o osso aumentado e os implantes colocados se encontraram em excelente estado, com uma taxa de sobrevivência de 100%, apesar de não se verificarem diferenças significativas entre o grupo de rhBMP-2 e o grupo controlo. (39)

### **CIRURGIA CRANIOFACIAL**

Em cirurgia de fendas faciais humanas, estudos realizados por Chin et al. avaliaram a aplicação de rhBMP-2/ACS, em crianças e adultos jovens e obtiveram sucesso em 49 de 50 casos. O osso obtido permitiu a erupção dentária, colocação de implantes e movimentos ortodônticos, de acordo com a necessidade. Os casos mais severos foram tratados adicionalmente com distração óssea. Os mesmos autores conseguiram a união óssea em dois casos nos quais houve falha na cirurgia de enxertos ósseos. Nestes estudos não se observaram complicações significativas. Não se observaram efeitos adversos na aplicação do material sobre raízes dentárias expostas, vasos sanguíneos ou nervos periféricos, nem se observou a formação de osso ectópico. Os autores sugerem que, apesar da necessidade de estudos adicionais para determinar um protocolo otimizado de doses específicas para casos pediátricos, esta técnica deve ser considerada como alternativa ao tratamento de fendas palatinas evitando enxertos ósseos da crista ilíaca. No caso de fendas alveolares, já que só é necessário o descolamento mucoperiósseo, seria possível, em casos selecionados, a intervenção com BMP-2, evitando anestesia geral. Outros materiais utilizados como enxertos nestes casos têm limitações associadas, como impedimento de erupção dentária, reabsorções dentárias, anquiloses e necessidade de osso viável na periferia para haver osteogénese, o que sublinha a

vantagem da utilização de rhBMP-2/ACS (14, 24). Outros estudos realizados em crianças com fendas faciais de grau variado, obtêm resultados favoráveis quando comparados com enxertos de osso autólogo, mas em todos os estudos verificam-se casos edema extenso (7). Baseado neste pensamento Smith et al, reviram a bibliografia disponível para analisar o potencial das BMP-2 na cirurgia craniofacial, principalmente na intervenção pediátrica. Tinham como principal preocupação a segurança e a eficácia da utilização das BMP-2 nesta área da medicina, devido a sua proximidade ao neurocrânio e potenciais riscos de neurotoxicidade. Segundo a análise destes autores não houve evidência de crescimento ósseo descontrolado, complicações hematológicas, dificuldades de deglutição e respiração nem edema cervical extenso. Referem que surgem várias menções a edemas mas com resolução espontânea passado 5 dias, devido ao influxo vascular. Num estudo por Carstens et al, houve sucesso na reparação de defeitos da calote craniana na associação de enxerto ósseo com rhBMP-2 (14). Chenard et al. refere estudos nos quais foram realizadas cirurgias de defeitos cranianos congênitos em pediatria, com aplicação de rhBMP-2 em esponja de colagénio. Relatou-se o desenvolvimento de edema pós-cirúrgico na região periorbital, facial e do couro-cabeludo, num dos casos, somente resolvido após remoção do implante de rhBMP-2 (7).

## **EFEITOS ADVERSOS E CONTROVÉRSIAS**

Nos diferentes estudos avaliados, refere-se uma contraindicação absoluta na utilização da BMP-2 durante a gravidez, devido à sua capacidade de atravessar a placenta, e do risco dos seus efeitos durante o desenvolvimento embrionário de vários tecidos (13, 19, 21, 40). Estudos em experimentação animal demonstraram, todavia, que com doses sistémicas de 1,6 mg/kg/d perigestionais, não foram demonstraram consequências adversas para a gestante, nem para o feto (14). Mesmo assim, os fabricantes das formulações de rhBMP-2, aprovadas pela FDA, alertam para a possibilidade desconhecida de efeitos de anticorpos anti-BMP-2, e que as mulheres não devem engravidar até um ano após administração de este produto (14, 19, 21, 40).

Existe também uma contraindicação sugerida pela FDA, que é a utilização das rhBMP-2 na reconstrução óssea em casos de patologia neoplásica maligna, não se encontrando assim casos deste tipo na literatura (18, 19, 21, 40). Também não deve ser utilizada esta técnica em casos de infecção ativa, como se verificou em alguns relatos na literatura supramencionados, existe uma probabilidade acrescida da regeneração falhar, aumentando assim a morbidade do tratamento (19, 21, 40). Contudo, estudos para o tratamento de fraturas de ossos longos em pacientes tratados com rhBMP-2 parecem sugerir uma menor incidências de infecções e uma regeneração da lesão superior, em relação aos pacientes controlo (25). A utilização de rhBMP-2 em pacientes com hipersensibilidade a rhBMP-2 e ao colagénio bovino tipo I, é também uma contraindicação absoluta para procedimentos com estes materiais (19, 21, 40).

Os fabricantes aconselham a não utilização de rhBMP-2 em pacientes de idade inferior a 18 meses, já que não foram devidamente estudados os efeitos no esqueleto imaturo (14, 19, 40). Todavia autores, como por exemplo Chin et al e Herford et al., experimentaram a sua aplicação em pediatria, sem evidências de complicações sistémicas (19).

Ao longo do tempo e com o crescimento dos estudos relacionados com a rhBMP-2, observa-se poucos efeitos adversos, como toxicidade, reação imunológica e crescimento ósseo incontrolado (21), mesmo assim fabricantes alertam a possibilidade de tais acontecimentos (6). Como já referido a complicação de maior incidência é o edema, que na maioria dos casos se resolve espontaneamente. Através da cirurgia espinal, na qual a aplicação da rhBMP-2 foi exaustivamente estudada, concluiu-se que os pacientes assim tratados apresentavam significativamente mais edema que os pacientes tratados com outras técnicas. A causa deste edema atípico associado à rhBMP-2 é desconhecida (19). Especula-se todavia que pode estar associada a um maior recrutamento e afluência vascular e celular (20, 21). Herford alerta que este fator torna-se uma potencial preocupação quando se trata de defeitos ósseos grandes em zonas muito posteriores da mandíbula ou em defeitos extensos bilaterais, nos quais este edema pudesse comprometer as vias aéreas (21). No que respeita à segurança, os efeitos secundários da utilização das rhBMP-2 na maioria dos casos foram considerados transitórios sem afetar o objetivo do tratamento (6).

Relativamente ao custo da intervenção com rhBMP-2, refere-se ser um material extremamente dispendioso (3, 10, 19). Estudos deverão ser realizados para fazer balanço custo/benefício para os sistemas de saúde e para o paciente, comparando os custos de tratamentos alternativos e custos da colheita e intervenção associada à necessidade de osso autólogo (8, 19, 41). Deverão ser considerados os fatores como o custo do tempo do bloco operatório, tempo de estadia no hospital, tempo de cicatrização/tempo de recuperação, segundas intervenções, morbidade para o paciente, etc (21).

## CONCLUSÃO

---

As BMP-2 são citocinas responsáveis por mediar processos de indução, formação e remodelação de osso no organismo. Estudaram-se então métodos para a utilização destas proteínas em técnicas de regeneração óssea para induzir, potenciar e acelerar o processo de formação óssea. Neste momento o único *scaffold/carrier*, aprovado pela FDA em associação às rhBMP-2 é o ACS (esponja de colagénio absorvível). Este material tem a função de manter e libertar gradualmente a rhBMP-2 no local alvo. No entanto, por ser facilmente deformável, é inadequado para manter o espaço para a regeneração óssea, sendo necessário o recurso a métodos adicionais para estabilizar o local tratado. Para contornar este problema, como demonstrado ao longo do trabalho, vários autores e investigadores optam por associar a rhBMP-2 com enxertos autógenos, alógenos e xenogénicos. Explica-se este fenómeno pelos efeitos sinérgicos dos materiais com a proteína, permitindo uma maturação óssea e mineralização mais rápida do local, podendo assim antecipar a colocação de implantes dentários, diminuir a quantidade de rhBMP-2 necessária, diminuir possíveis efeitos tóxicos e adversos, mas também diminuir a quantidade ou o tamanho do enxerto ósseo, quer seja este autólogo ou alógeno.

Na medicina dentária e na cirurgia maxilo-facial as investigações centram-se no desenvolvimento de técnicas que permitam a criação e regeneração de novo osso, sem a necessidade de colheita de osso autólogo, ou da utilização de materiais exógenos, diminuindo a morbilidade para o paciente. Com o desenvolvimento de terapias proteicas, como as rhBMP-2, consegue-se então a osteoindução e regeneração óssea como alternativa terapêutica para casos de perda óssea. As aplicações da rhBMP-2/ACS aprovadas pela FDA em cirurgia maxilo-facial são as elevações do seio maxilar e manutenção e aumento do rebordo alveolar após exodontia dentária. No entanto, diversos grupos de investigação têm aplicado as rhBMP-2 em cirurgias *off-label*, como as reconstruções de defeitos ósseos mandibulares e cirurgias de fendas faciais, mas ainda com evidências limitadas para poderem ser aprovadas. Os efeitos adversos de maior incidência durante estas cirurgias incluem o edema, mais ou menos severo, que normalmente se resolve espontaneamente. É de consenso que é um

método seguro e eficaz, estabelecendo-se um método alternativo para os casos nos quais são necessários enxertos de osso autólogo. No entanto, deverão ser efetuados mais estudos para avaliar os efeitos a longo termos da estabilidade do novo osso, e para avaliar a segurança e eficácia das aplicações *off-label* das rhBMP-2. Deverão ser também desenvolvidos estudos para encontrar *scaffolds* e *carriers* com melhores características mecânicas, e que permitam simultaneamente potenciar a libertação adequada da rhBMP-2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cellular signalling*. 2011;23(4):609-20.
2. Xiao Y-T, Xiang L-X, Shao J-Z. Bone morphogenetic protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;362(3):550-3.
3. Solofomalala GD, Guery M, Lesiourd A, Le Huec JC, Chauveaux D, Laffenetre O. Bone morphogenetic proteins: from their discoveries till their clinical applications. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2007;17(6):609-15.
4. Sykaras N, Opperman LA. Bone morphogenetic proteins (BMPs): how do they function and what can they offer the clinician? *Journal of oral science*. 2003;45(2):57-73.
5. Kim M, Choe S. BMPs and their clinical potentials. *BMB reports*. 2011;44(10):619-34.
6. de Freitas RM, Spin-Neto R, Junior EM, Pereira LAVD, Wikesjö UME, Susin C. Alveolar Ridge and Maxillary Sinus Augmentation Using rhBMP-2: A Systematic Review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2013:n/a-n/a.
7. Chenard KE, Teven CM, He TC, Reid RR. Bone morphogenetic proteins in craniofacial surgery: current techniques, clinical experiences, and the future of personalized stem cell therapy. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012;2012:601549.
8. de Oliveira EMF, de Souza Vitorino N, de Freitas PHL, Wassal T, Napimoga MH. Use of recombinant proteins for maxillary reconstruction. (English). *Use de proteínas recombinantes na reconstrução de maxilares (Portuguese)*. 2011;59(3):491-6.
9. Rohanzadeh R, Chung K. Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. *The Journal of oral implantology*. 2011;37(6):659-72.
10. Senta H, Park H, Bergeron E, Drevelle O, Fong D, Leblanc E, et al. Cell responses to bone morphogenetic proteins and peptides derived from them: biomedical applications and limitations. *Cytokine & growth factor reviews*. 2009;20(3):213-22.
11. Misch C, Wang H-L. Clinical Applications of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Bone Augmentation Before Dental Implant Placement. *Clinical Advances in Periodontics*. 2011;1(2):118-31.
12. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2004;22(4):233-41.
13. Matthews SJ. Biological activity of bone morphogenetic proteins (BMP's). *Injury*. 2005;36 Suppl 3:S34-7.

14. Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, Marra KG, Losee JE. Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofacial surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2008;19(5):1244-59.
15. Jain AP, Pundir S, Sharma A. Bone morphogenetic proteins: The anomalous molecules. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(5):583-6.
16. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *Journal of dental research*. 2014;93(4):335-45.
17. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(4):616-24.
18. Herford AS, Stoffella E, Tandon R. Reconstruction of mandibular defects using bone morphogenic protein: can growth factors replace the need for autologous bone grafts? A systematic review of the literature. *Plastic surgery international*. 2011;2011:165824.
19. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(7):1417-25.
20. Bell RB, Gregoire C. Reconstruction of mandibular continuity defects using recombinant human bone morphogenetic protein 2: a note of caution in an atmosphere of exuberance. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2009;67(12):2673-8.
21. Herford AS. rhBMP-2 as an option for reconstructing mandibular continuity defects. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2009;67(12):2679-84.
22. Lo KW, Ulery BD, Ashe KM, Laurencin CT. Studies of bone morphogenetic protein-based surgical repair. *Advanced drug delivery reviews*. 2012;64(12):1277-91.
23. Razzouk S, Sarkis R. BMP-2: biological challenges to its clinical use. *The New York state dental journal*. 2012;78(5):37-9.
24. Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. *The Journal of craniofacial surgery*. 2005;16(5):778-89.
25. Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications. *ANZ journal of surgery*. 2007;77(8):626-31.

26. McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *International orthopaedics*. 2007;31(6):729-34.
27. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2009;67(9):1947-60.
28. Cottam JR, Jensen OT, Beatty L, Ringeman J. Closure of 1.5-cm alveolar oral antral fistula with intra-alveolar sinus membrane elevation and bone morphogenetic protein-2/collagen graft followed by dental implant restoration: case report. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(5):e277-82.
29. Moghadam HG, Urist MR, Sandor GK, Clokie CM. Successful mandibular reconstruction using a BMP bioimplant. *The Journal of craniofacial surgery*. 2001;12(2):119-27; discussion 28.
30. Glied AN, Kraut RA. Off-label use of rhBMP-2 for reconstruction of critical-sized mandibular defects. *The New York state dental journal*. 2010;76(4):32-5.
31. Sweeny L, Lancaster WP, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Louis PJ, et al. Use of recombinant bone morphogenetic protein 2 in free flap reconstruction for osteonecrosis of the mandible. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2012;70(8):1991-6.
32. Cicciu M, Herford AS, Juodzbaly G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012;23(3):784-8.
33. Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol*. 2000;71(8):1241-57.
34. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol*. 2005;76(4):605-13.
35. Kim YJ, Lee JY, Kim JE, Park JC, Shin SW, Cho KS. Ridge Preservation Using Demineralized Bone Matrix Gel With Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 After Tooth Extraction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014.

36. de Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjo UM, Pereira LA, et al. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(10):968-75.
37. Misch CM. Bone augmentation of the atrophic posterior mandible for dental implants using rhBMP-2 and titanium mesh: clinical technique and early results. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2011;31(6):581-9.
38. Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clinical oral implants research*. 2003;14(5):556-68.
39. Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hammerle CH. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clinical oral implants research*. 2009;20(7):660-6.
40. Woo EJ. Adverse events reported after the use of recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2012;70(4):765-7.
41. Alt V, Donell ST, Chhabra A, Bentley A, Eicher A, Schnettler R. A health economic analysis of the use of rhBMP-2 in Gustilo-Anderson grade III open tibial fractures for the UK, Germany, and France. *Injury*. 2009;40(12):1269-75.

## **ANEXOS**

---

1. Parecer do orientador
2. Declaração de autoria do trabalho apresentado