

# PROTEÍNAS ÓSSEAS MORFOGENÉTICAS EM CIRURGIA DE LEVANTAMENTO DO SEIO MAXILAR

Bone morphogenetic proteins on surgery of maxillary sinus lifting

Felipe S. Peralta<sup>1</sup>, Max Ernst Furlong<sup>2</sup>, Luciana Galhardo<sup>3</sup>, Priscila M. Máximo<sup>4</sup>, Rômulo A. Figueiredo<sup>5</sup>, Alexandre Prado Scherma<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Aluno de Programa de Doutorado em Odontologia, Departamento de Periodontia/Universidade de Taubaté – São Paulo.

<sup>2</sup> Aluno do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial do Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológico – Curitiba.

<sup>3</sup> Aluna de Programa de Mestrado em Odontologia, Departamento de Biologia/Universidade de Taubaté – São Paulo.

<sup>4</sup> Aluna de Programa de Doutorado em Odontologia, Departamento de Periodontia/Universidade de Taubaté – São Paulo.

<sup>5</sup> Aluno de Programa de Mestrado em Odontologia, Departamento de Periodontia/Universidade de Taubaté – São Paulo.

<sup>6</sup> Professor de Pós-Graduação em Odontologia, Subárea de Biologia Odontológica / UNITAU, Taubaté - São Paulo.

Recebimento: 10/05/17 - Correção: 08/07/17 - Aceite: 22/08/17

## RESUMO

**Introdução:** A técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar é indicada nos casos de reabsorção óssea do processo alveolar da maxila na região posterior, que pode inviabilizar a instalação de implantes osseointegrados. Vários materiais de enxertia óssea podem ser associados à técnica cirúrgica com resultados previsíveis e comprovação científica de longos anos. Um dos materiais, substitutos ósseos, utilizado mais recentemente associado à técnica de levantamento do seio maxilar e que vêm apresentando resultados promissores são as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs). As BMPs são polipeptídeos multifuncionais que atuam na cicatrização óssea e no reparo de fraturas devido às suas propriedades osteoindutivas. O uso das BMPs associado à técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar constitui uma nova alternativa para os indivíduos que não querem ser submetidos à cirurgia para remoção de enxerto ósseo autógeno.

**Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre o uso das BMPs como material de enxertia associado à técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar.

**Método:** Empregando-se os termos BMP AND *sinus lift*; rhBMP-2 AND *sinus lift*; BMP AND *maxillary sinus floor augmentation*; rhBMP-2 AND *maxillary sinus floor augmentation* como palavras chave, foram selecionados artigos na base de dados Pubmed, publicados entre os anos de 2011 e 2016 na língua inglesa.

**Conclusão:** O uso associado das BMPs com diferentes materiais de enxertia constitui uma alternativa eficaz nos procedimentos cirúrgicos de levantamento do seio maxilar. Todavia, novos estudos clínicos, principalmente estudos prospectivos randomizados, precisam ser realizados para avaliar a eficácia das BMPs como substituto ósseo.

**UNITERMOS:** Seio maxilar; Proteínas ósseas morfogenéticas; Enxerto ósseo. R Periodontia 2017; 27: 44-52.

## INTRODUÇÃO

A técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar, proposta por Tatum em meados dos anos 70 e originalmente descrita por Boyne & James na década de 80, é atualmente o procedimento cirúrgico mais utilizado para promover aumento do volume ósseo na região posterior da maxila (Boyne & James, 1980; Tatum H Jr, 1986; Bornstein *et al.*, 2008).

As principais causas da perda de volume ósseo na região posterior da maxila decorrem de fatores como neoplasias, infecções, traumas, malformação óssea e dental, extrações

dentárias e pneumatização do seio maxilar. Tais fatores podem inviabilizar a instalação de implantes osseointegrados nessa região sem a utilização prévia de enxertos ósseos (Duarte *et al.*, 2004; Esposito *et al.*, 2007).

O objetivo principal da técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar é o restabelecimento da altura óssea através do levantamento da mucosa sinusal e preenchimento com enxerto (osso autógeno, homólogo, heterólogo e/ou biomateriais). Contudo, a utilização desses materiais pode resultar em desvantagens ao indivíduo (custo, tempo de tratamento, cirurgias adicionais), dificultando a adesão ao tratamento (Nkenke *et al.*, 2003; Martins *et al.*, 2010).

O osso autógeno é o material de escolha para as cirurgias de enxerto ósseo, pois possui características de material osteogênico, osteoindutor e osteocondutor. Apesar das altas taxas de sucesso, seu uso é limitado pelo volume disponível e pode haver sequelas na região do sítio doador como dor, sensibilidade e cicatrizes. Além disso, a qualidade do tecido ósseo depende da idade e condições gerais do indivíduo (Ahlmann *et al.*, 2002; Allegrini *et al.*, 2003; Allegrini *et al.*, 2004).

Os substitutos ósseos podem ser descritos como materiais que proporcionam resultados equivalentes àqueles obtidos com o uso do enxerto autógeno. Assim, como exemplo de substituto ósseo, podemos destacar as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que estão disponíveis comercialmente nas seguintes apresentações: InFUSE® BoneGraft, rhBMP-2 (1,5 mg/ml) (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), InductOS®, rhBMP-2 (12mg) (Wyeth Europa Ltd., Berkshire, Reino Unido), OP-1 Implant® e OP-1 Putty®, ambas rhBMP-7 (3,5mg) (Stryker Corporation, Kalamazoo, Michigan) (Zabeu & Mercadante, 2008; Torrecillas-Martinez *et al.*, 2013; Carreira *et al.*, 2014).

Embora tecnicamente seja considerado um enxerto, as BMPs têm como efeito principal a indução da formação óssea, além de desempenharem importante papel no crescimento e diferenciação celular, reparo de fraturas e cicatrização óssea. A biologia celular e molecular tem revelado o quanto são complexos os mecanismos de ação das BMPs, e através da engenharia genética, é possível produzir grandes quantidades desse material para uso clínico (Urist, 1965; Carreira *et al.*, 2014).

Neste contexto, a investigação por novos biomateriais utilizados como substitutos ósseos tem trazido grande interesse por parte dos pesquisadores e clínicos, já que as técnicas cirúrgicas realizadas para enxerto autógeno acabam provocando altas taxas de morbidade nos indivíduos que não apresentam tecido ósseo disponível para tratamentos de reabilitação.

O presente estudo teve como objetivo revisar através da literatura, estudos sobre o uso das BMPs como material de enxertia associado à técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar.

## MATERIAL E MÉTODO

A revisão integrativa da literatura foi realizada por um único pesquisador que iniciou as atividades com uma busca eletrônica na base de dados Pubmed – Biblioteca nacional de medicina US. Para a seleção dos artigos, foram empregados os termos: BMP AND *sinus lift*; rhBMP-2 AND *sinus lift*; BMP AND *maxillary sinus floor augmentation*; rhBMP-2 AND

*maxillary sinus floor augmentation*. Um total de 51 estudos foi selecionado inicialmente.

Os títulos e os resumos dos estudos identificados pela estratégia de busca foram avaliados e um total de 27 estudos foi novamente selecionado. Desse total, quatro estudos foram excluídos da revisão por não estarem relacionados ao tema.

Foram utilizados como critérios de inclusão (estudos publicados nos últimos 5 anos, relatos de caso clínico, estudos clínicos em humanos e estudos com modelos animais) e como critérios de exclusão (estudos *in vitro*, estudos de revisão da literatura, estudos de revisão sistemática e meta análise).

Ao final do processo de leitura dos artigos científicos e seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos na revisão 24 estudos. A revisão da literatura foi dividida didaticamente em dois tópicos.

## REVISÃO DA LITERATURA

### BMPs EM MODELOS ANIMAIS

A medicina regenerativa tem vivenciado avanços nos últimos anos, e parte desse desenvolvimento é o resultado dos estudos com modelos animais. Assim, através desses estudos é possível melhorar os recursos tecnológicos e criar novas perspectivas de estudos em seres humanos, principalmente os ensaios clínicos controlados, para que as questões remanescentes da prática clínica possam ser esclarecidas (Ripamontiet *al.*, 2014).

Zhang *et al.* (2011) avaliaram os efeitos do hidrogel (VEGF165 e BMP-2) nas cirurgias de levantamento do seio maxilar bilateral em 12 coelhos. Os animais foram divididos em grupos de acordo com o tratamento, sendo eles: grupo gel, grupo VEGF (gel/VEGF165), grupo BMP-2 (gel/BMP-2), grupo V+B (gel/VEGF165/BMP-2). Análises de fluorescência, tomográfica e histomorfométrica foram realizadas. Os resultados mostraram que, após quatro semanas, a área de tecido ósseo neoformado no grupo V+B foi significativamente maior que nos outros grupos. Após 12 semanas, o ganho em altura óssea obtido com o levantamento do seio maxilar nos grupos BMP-2 e V+B foi maior que nos demais grupos. Os autores concluíram que a associação VEGF165 e BMP-2 disponível no hidrogel promoveu angiogênese e neoformação óssea. Os autores afirmam ainda que o hidrogel pode ser usado de modo injetável como material de regeneração óssea em cirurgias minimamente invasivas.

Kim *et al.* (2012) avaliaram o potencial de regeneração óssea do tricálcio fosfato (TCP), rhBMP-2 + TCP e TCP + Plasma Rico em Fibrina (PRF) nas cirurgias de levantamento do seio maxilar bilateral. Foram utilizados 36 coelhos divididos em grupos experimentais, sendo: grupo controle (TCP); grupo

experimental A (rhBMP-2 + TCP) e grupo experimental B (PRF + TCP). Os animais foram sacrificados nos intervalos de 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas e 8 semanas para realização de análise histológica. Os resultados mostraram que no grupo controle a formação óssea foi pobre em relação aos grupos experimentais. Houve diferença significativa do novo osso formado entre os grupos experimentais A e B. O grupo B mostrou área mais extensa de tecido ósseo neoformado. Os autores concluíram que os grupos experimentais promoveram rápida formação óssea (2 semanas). Ainda, houve diferença significativa entre os grupos experimentais e o grupo controle em relação ao novo osso formado nos tempos de 4, 6 e 8 semanas. O grupo experimental B promoveu reparo ósseo mais rápido que os demais grupos.

Lee *et al.* (2013), avaliaram a neoformação óssea e a osseointegração de implantes após cirurgia de levantamento do seio maxilar comparando o uso da Rh e enxerto ósseo autógeno particulado proveniente da crista do ílio. Nesse estudo, as cavidades sinusais de cinco mini pigs foram preenchidas com rhBMP-2 de um lado e osso autógeno particulado do outro, e ainda, mais dois implantes de 12mm em cada seio maxilar. Após oito semanas, removeu-se um bloco ósseo para análise histológica. Os resultados mostraram que houve maior neoformação óssea associado à rhBMP-2. Os autores concluíram que rhBMP-2 induziu formação óssea com qualidade superior ao enxerto ósseo autógeno em seio maxilar. Os autores afirmam ainda que, rhBMP-2 deve ser utilizado como primeira escolha nas cirurgias de levantamento do seio maxilar.

Jhin *et al.* (2013), avaliaram o potencial de reparo ósseo da BMP-2 e de células da medula óssea nos procedimentos de levantamento do seio maxilar bilateral com instalação imediata de implantes. Foram utilizados 27 coelhos divididos de modo randomizado em três grupos:

grupo controle - enxerto no seio maxilar com osso bovino;  
grupo 1 - enxerto no seio maxilar com células da medula óssea e osso bovino;

grupo 2 - enxerto no seio maxilar com BMP-2, células da medula óssea e osso bovino.

Os implantes foram instalados no momento da realização do enxerto no seio maxilar. Os animais foram sacrificados nos períodos de 2, 4 e 8 semanas para análise histológica da área de novo osso e contato osso – implante. Os resultados mostraram que após 2 e 4 semanas, o grupo 2 apresentou maior área de novo osso formado e maior contato osso – implante em relação aos demais grupos. Após 8 semanas, não houve diferença na área de novo osso formado e contato osso – implante entre os grupos. Os autores concluíram que

a associação de BMP-2 com células tronco da medula óssea pode resultar em ganho ósseo no seio maxilar em estágios iniciais. Contudo, a capacidade de reparação tecidual dessa associação diminui em estágios avançados do processo cicatricial.

Cha *et al.* (2014) avaliaram a eficácia da BMP-2 derivada da *Escherichia coli* para aumento do volume ósseo em seio maxilar de cães. No estudo, 8 cães foram submetidos à cirurgia de levantamento do seio maxilar bilateral e divididos em quatro grupos (n=4), sendo: grupo controle (Bio-OssCollagen + solução salina), grupo 1 (Bio-OssCollagen + BMP-2 (0,1mg/ml)), grupo 2 (Bio-OssCollagen + BMP-2(0,5mg/ml)) e grupo 3 (Bio-OssCollagen + BMP-2 (1,5mg/ml)). Após vinte semanas da realização do enxerto, os animais foram sacrificados para realização de análise histométrica e tomográfica. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos em relação ao ganho de volume ósseo. A análise histométrica mostrou que houve melhora significativa na formação óssea nos grupos BMP-2 comparado ao grupo controle. Os autores concluíram que a BMP-2 adsorvida em Bio-Oss Collagen, mesmo na concentração de 0,1mg/ml, induziu a osteogênese e melhorou a neoformação óssea em seio maxilar de cães.

Ono *et al.* (2014) avaliaram a eficácia de diferentes concentrações de proteína óssea morfogenética derivadas de *Escherichia coli* (E-BMP-2) e adsorvidas em  $\beta$ -TCP, nas cirurgias de levantamento do seio maxilar associadas a instalação de implantes imediatos. Os autores realizaram janela óssea nos seios maxilares de suínos (3-4mm) e preencheram as cavidades com 0,1g de  $\beta$ -TCP, associado a diferentes concentrações de E-BMP-2, sendo elas: 0, 10, 30 ou 100 $\mu$ g. Os implantes foram instalados no mesmo ato cirúrgico e análise histológica foi realizada para avaliar o contato osso-implante (BIC) e densidade óssea (BD). O quociente de estabilidade do implante (ISQ) foi avaliado através do Osstell. Os resultados mostraram variação no BIC e BD de acordo com a dose utilizada de E-BMP-2. O uso de E-BMP-2 não alterou a instabilidade dos implantes. Após oito semanas, os grupos que receberam 30 e 100 $\mu$ g de E-BMP-2 foram beneficiados com a formação considerável de novo osso. Os autores concluíram que a associação E-BMP-2 e  $\beta$ -TCP foi eficiente na formação óssea e na osseointegração de implantes.

Yon *et al.* (2015) avaliaram a eficácia da BMP-2 adsorvido em osso particulado mineral (PBM) no procedimento cirúrgico de levantamento do seio maxilar. Oito coelhos foram submetidos à cirurgia de levantamento do seio maxilar bilateral, sendo um lado preenchido com BMP-2 (grupo 1) e o outro com BMP-2 + PBM (grupo 2). Após duas semanas os animais foram sacrificados para realização de análise

histométrica. Os autores verificaram que o volume ósseo obtido após a cicatrização não foi diferente entre os dois grupos. Contudo, a formação óssea local foi melhor no grupo 2. Os autores concluíram que o uso da BMP-2 melhorou a neoformação óssea local no seio maxilar de coelhos quando associado ao PBM.

Baek *et al.* (2015) avaliaram a formação óssea ao redor de implantes curtos nas cirurgias de levantamento do seio maxilar em coelhos. Nesse estudo, implantes curtos customizados, revestidos ou não com rhBMP-2, foram instalados no seio maxilar de 12 coelhos. Os animais foram divididos em quatro grupos (n=6), sendo:

grupo 1 – implantes curtos sem revestimento, instalados no seio maxilar preenchido com sangue;

grupo 2 – implantes curtos com revestimento de rhBMP-2, instalados no seio maxilar preenchido com sangue;

grupo 3 – implantes curtos sem revestimento, instalados no seio maxilar com esponja de colágeno reabsorvível

grupo 4 – implantes curtos com revestimento de rhBMP-2, instalados no seio maxilar com esponja de colágeno reabsorvível.

O contato osso - implante e novo osso foram avaliados através de análise tomográfica e histomorfométrica. Os resultados da análise tomográfica mostraram que o ganho ósseo foi maior nos seios maxilares preenchidos com esponja de colágeno. A análise histométrica mostrou que as áreas de novo osso e contato osso - implante foram maiores no grupo 4. Os autores concluíram que a inserção de membrana de colágeno após elevação do seio maxilar simultaneamente a colocação de implantes pode promover aumento do volume ósseo. Contudo, o revestimento de rhBMP-2 é limitado em promover melhora na qualidade e quantidade óssea.

Estudos com modelos animais nos permite conhecer os mecanismos de ação das BMPs, a concentração ideal para induzir a neoformação óssea, a cinética da liberação, além da ocorrência e intensidade de efeitos adversos. Devido à similaridade com a anatomia humana, o coelho é o modelo animal mais fidedigno para estudos em seio maxilar. Vários desses estudos já mostraram os benefícios causados pelo uso da BMP-2 nas cirurgias de levantamento do seio maxilar (Wang *et al.*, 1998; Wada *et al.*, 2001; Seeherman *et al.*, 2002; Gutwald *et al.*, 2010; Cha *et al.*, 2014; Ono *et al.*, 2014; Yon *et al.*, 2015).

### **BMPs EM ESTUDOS EM HUMANOS E RELATOS DE CASOS**

Vários estudos clínicos em humanos e relatos de casos clínicos mostram as aplicações das BMPs na ortopedia e cirurgia bucomaxilofacial. No futuro, espera-se que as BMPs

se tornem o tratamento de escolha para patologias ósseas de alta complexidade.

Jensen *et al.* (2012) realizaram um estudo com 10 indivíduos portadores de maxila atrófica, para instalação de implantes trans-sinusal com fixação na parede lateral do osso zigomático, e simultaneamente foi realizado levantamento de seio maxilar, preenchimento com BMP-2 e colocados em função. Os indivíduos foram acompanhados por um ano após o término do tratamento, através de exame de tomografia ou radiografia panorâmica foi possível analisar a presença de osso ao redor dos implantes. Os autores relataram que apenas um implante foi perdido, não houveram complicações no seio maxilar e nem disfunção com o ducto nasolacrimal, apesar de alguns implantes terem penetrado na fossa nasal. Os autores concluíram que em casos de maxila atrófica a instalação de implantes trans-sinusal e uso de BMP-2, pode ser uma opção de escolha, em lugar de realizar a instalação de implantes no osso zigomático, porém para validação dessa técnica se faz necessário estudos longitudinais e com maior número de casos.

No estudo realizado por Kao *et al.* (2012), os autores compararam a formação de tecido ósseo no levantamento de seio, utilizando rhBMP-2/ACS associado ao uso de Bio-Oss® ou apenas usando o enxerto xenógeno, Bio-Oss®. Após o período de cicatrização foi verificado grande densidade óssea. Entretanto após a análise histológica, o grupo que recebeu apenas o enxerto de Bio-Oss® teve como resultado uma formação óssea maior, do que o grupo que recebeu a rhBMP-2/ACS. Portanto, os autores concluíram que a associação da rhBMP-2/ACS ao Bio-Oss® trouxe um efeito negativo para a neoformação óssea.

Jensen *et al.* (2014) relataram o caso clínico de sete pacientes submetidos a cirurgia atraumática de levantamento do seio maxilar e preenchimento da cavidade sinusal com BMP-2. Foram instalados implantes osseointegrados no mesmo momento do enxerto e após 4 a 6 meses da realização do enxerto. Todos os pacientes foram reabilitados com próteses fixas e acompanhados após 1 a 3 anos do término do tratamento. Radiografias periapicais foram realizadas anualmente. Os autores observaram que durante todo o período de acompanhamento, não houve infecção, perda de enxerto ou perda de implantes. Nenhum caso de peri-implantite foi relatado e o tecido gengival se mostrou estável. Os autores concluíram que a técnica cirúrgica de levantamento atraumático do seio maxilar com BMP-2 parece ser uma solução confiável para região posterior da maxila com atrofia moderada. Entretanto, segundo os autores, o procedimento requer mais estudos clínicos para estabelecer o momento ideal para a instalação dos implantes quando

utilizado a BMP-2.

Muitas técnicas de enxerto ósseo têm sido propostas para preenchimento de áreas com osso insuficiente para reabilitação com implantes, apesar do enxerto autógeno ser considerado o padrão ouro, este apresenta desvantagens como falta de disponibilidade óssea e altas taxas de morbidade. Diante disso, Padovan & Claudino (2014) relataram em forma de 4 casos clínicos o uso da rhBMP-2 como substituição de enxerto autógeno para neoformação óssea. Os indivíduos apresentavam maxila atrófica severa, nas quais foi associado à rhBMP-2, o uso de xenoenxerto particulado; em dois casos foi utilizada tela de titânio, não havendo exposição do enxerto e nem mesmo deiscência do tecido. Todos os procedimentos resultaram em adequado volume ósseo para a instalação de implantes. A reparação tecidual se mostrou satisfatória em todos os casos e a rhBMP-2, não apresentou nenhum efeito adverso relevante, porém sua limitação é a ausência de estabilidade estrutural quando associada à membrana reabsorvível. Os autores concluíram que a rhBMP-2 trata-se de uma opção promissora na reabilitação de áreas com reabsorções ósseas severas, porém necessitam de mais estudos nesta área.

O estudo clínico controlado, randomizado, multicêntrico realizado por Kim *et al.* (2015), avaliou a eficácia da BMP-2, associada à hidroxiapatita (BMP-2/H) no preenchimento de seio maxilar para posterior reabilitação com implantes, em comparação ao xenoenxerto bovino (ABX). Foram incluídos no estudo 62 indivíduos para o grupo controle e 65 para o grupo teste, primeiramente foram submetidos à cirurgia de enxerto, e após 6 meses realizou-se a instalação de implantes e biópsia, para a análise histológica. Os participantes foram submetidos à tomografia computadorizada para verificação da densidade óssea. Os testes estatísticos nas análises intra-grupos e inter-grupos, com relação à neoformação óssea, avaliação da quantidade de tecido mole incluindo osso medular e também quantidade de biomaterial residual, não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Os autores do estudo concluíram que o uso de BMP-2/H e ABX, apresentaram resultados semelhantes em relação à neoformação óssea, e que o uso de BMP-2/H, apresentou edema prolongado como efeito adverso.

Kim *et al.* (2015) avaliaram os efeitos da proteína óssea morfogenética produzida pela *Escherichia Coli* ErhBMP-2 associada ao fosfato de cálcio bifásico (BCP) em comparação ao osso bovinolio filizado, no procedimento cirúrgico de levantamento do seio maxilar. Foram incluídos 41 sítios (seio maxilar) no estudo, divididos de modo randomizado em dois grupos terapêuticos. Após 24 semanas da realização do enxerto, realizou-se a instalação de implantes e biópsia

óssea do local. Imagens tomográficas foram obtidas no momento da instalação do implante e após 24 semanas da realização da cirurgia. Os resultados mostraram que todos os sítios cicatrizaram sem intercorrências. Imagens tomográficas revelaram aumento do volume ósseo, mas sem diferença estatística entre os grupos. Não houve diferença no ganho de volume ósseo entre os grupos. Não houve diferença nos parâmetros histométricos avaliados. Os autores concluíram que o levantamento do seio com ErhBMP-2 e BCP não promoveu melhora na regeneração óssea se comparado ao tratamento convencional com enxerto ósseo bovino liofilizado, após 24 semanas da realização do procedimento.

Estudos clínicos em humanos também mostraram que o tecido ósseo neoformado após a indução por BMP-2, apresentou características biológicas similares ao tecido ósseo nativo, propício para a instalação de implantes osseointegrados. Além disso, verificou-se nesses estudos que o uso das BMPs nas cirurgias periodontais regenerativas e nas cirurgias de levantamento do seio maxilar, possibilitou a reconstrução de defeitos ósseos (Fiorellini *et al.*, 2005; Hu, 2010; Gutwald *et al.*, 2010; Carreira *et al.*, 2014; Ono *et al.*, 2014; Schliephake, 2015).

Contudo, a disponibilidade de estudos, principalmente os ensaios clínicos controlados e randomizados, ainda são limitados e novas investigações devem ser realizadas para definir o uso seguro das BMPs em diferentes protocolos terapêuticos, já que se trata de um material promissor (Carreira *et al.*, 2014).

## DISCUSSÃO

A região posterior da maxila é uma área da cavidade bucal que apresenta alto grau de dificuldade para instalação e manutenção de implantes, uma vez que após a perda dos dentes superiores posteriores, o processo alveolar sofre um processo de reabsorção gradativo, além disso, a possibilidade de pneumatização do seio maxilar poderá trazer mais dificuldades para a realização do procedimento. Sendo assim, nestes casos a técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar é indicada de modo a viabilizar a instalação de implantes osseointegrados.

Diversos materiais de enxertia podem ser associados ao levantamento do seio maxilar. Apesar dos avanços em bioengenharia tecidual, o osso autógeno ainda é considerado o material de escolha para o enxerto sinusal, devido as suas propriedades osteogênicas. Contudo, a remoção do enxerto autógeno apresenta limitação quanto ao volume disponível e resulta em desconforto para o indivíduo (Allegrini *et al.*, 2003).

Em busca de alternativas eficientes para uso em cirurgias

de enxerto ósseo, as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) têm sido estudadas por induzirem a formação óssea através da diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos (Carreira *et al.*, 2014). Sendo assim, vários estudos demonstram os efeitos benéficos das BMPs no tratamento de diversas condições patológicas na Ortopedia e Odontologia, uma vez que sua utilização está relacionada com a diminuição da morbidade cirúrgica, tempo de hospitalização e necessidade de cirurgias corretivas, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos (Granjeiro *et al.*, 2005; Carreira *et al.*, 2014).

Estudos com modelos animais mostraram que a qualidade do osso neoformado após o uso das BMPs é semelhante ao osso autógeno nativo e viável para a instalação de implantes osseointegrados. Além disso, o uso exclusivo da BMP-2 como substituto ósseo em modelos animais, se mostrou promissor na maioria dos estudos, fornecendo boa qualidade e quantidade óssea para a posterior instalação de implantes (Zhang *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2013; Jhin *et al.*, 2013; Cha *et al.*, 2014; Ono *et al.*, 2014; Yon *et al.*, 2015).

Para Lee *et al.* (2013) a rhBMP-2 induziu formação óssea com qualidade superior ao enxerto ósseo autógeno em seio maxilar e deveria ser utilizado como primeira escolha nas cirurgias de levantamento do seio maxilar. Baek *et al.* (2015) posteriormente avaliou a inserção de membrana de colágeno após elevação do seio maxilar simultaneamente a colocação de implantes, concluindo que tal procedimento pode promover aumento do volume ósseo. Contudo, o revestimento de rhBMP-2 se mostrou limitado em promover melhora na qualidade e quantidade óssea.

Zhang *et al.* (2011) avaliaram os efeitos do hydrogel (VEGF165 e BMP-2) nas cirurgias de levantamento do seio maxilar bilateral em coelhos e concluíram que a associação VEGF165 e BMP-2 disponível no hydrogel promoveu angiogênese e neoformação óssea. Cha *et al.* (2014) avaliaram a eficácia da BMP-2 derivada da *Escherichia coli* para aumento do volume ósseo em seio maxilar de cães, e verificaram que não houve diferença entre os grupos em relação ao ganho de volume ósseo, sendo assim, concluíram que a BMP-2 adsorvida em Bio-OssCollagen, mesmo na menor concentração (0,1mg/ml), induziu a osteogênese e melhorou a neoformação óssea em seio maxilar de cães. Os resultados citados corroboram com os encontrados por Ono *et al.* (2014), os quais avaliaram a eficácia de diferentes concentrações de proteína óssea morfogenética derivadas de *Escherichia coli* (E-BMP-2) e adsorvidas em  $\beta$ -TCP, nas cirurgias de levantamento do seio maxilar associadas à instalação de implantes imediatos em suínos, no qual os autores concluíram que a associação E-BMP-2 e  $\beta$ -TCP foi eficiente na formação óssea e na osseointegração de implantes.

Boyne *et al.* (1997) verificaram que o emprego da rhBMP-2 adsorvido em esponja de colágeno, promoveu crescimento ósseo significativo nos procedimentos cirúrgicos de levantamento do seio maxilar em humanos. Da mesma forma, estudos clínicos também mostraram benefícios do uso associado das BMPs com materiais de enxertia, como o  $\beta$ -TCP, nos procedimentos cirúrgicos de levantamento do seio maxilar (Ono *et al.*, 2014). Outros estudos em humanos mostraram os benefícios do uso das BMPs associados aos materiais de enxertia (Jensen *et al.*, 2012; Jensen *et al.*, 2014; Padovan & Claudino, 2014). No entanto, Kao *et al.* (2012) apresentaram efeitos negativos do uso das BMPs, uma vez que a associação da rhBMP-2/ACS ao Bio-Oss® trouxe um efeito negativo para a neoformação óssea; além disso, Kim *et al.* (2015) concluíram que o uso de BMP-2/H resultou em edema prolongado como efeito adverso; e Kim *et al.* (2015) concluíram que o levantamento do seio com ErhBMP-2 e BCP não promoveu melhora na regeneração óssea se comparado ao tratamento convencional com enxerto ósseo bovino liofilizado.

Ainda em relação a estudos clínicos em humanos foram comparados os resultados da técnica cirúrgica de levantamento do seio maxilar associado ao osso autógeno versus BMP. No estudo de Mazzoneto *et al.* (2005) os autores observaram que a área que recebeu enxerto ósseo autógeno apresentou qualidade e quantidade óssea superior à área que foi utilizada a BMP. Contudo, no estudo de Hossameldin (2010), não foi observado diferença significativa na densidade do osso neoformado, quando comparados enxerto ósseo autógeno e BMP. O autor relata ainda que, a utilização da BMP pode diminuir o risco de complicações cirúrgicas, principalmente nos casos de remoção do enxerto autógeno.

A medicina regenerativa tem vivenciado avanços nos últimos anos, e parte desse desenvolvimento é o resultado dos estudos com modelos animais, através dos quais é possível melhorar os recursos tecnológicos e criar novas perspectivas de estudos em seres humanos (Ripamonti *et al.*, 2014). Nos artigos analisados, foi possível verificar que o uso associado das BMPs com diferentes materiais de enxertia constitui uma alternativa eficaz nos procedimentos cirúrgicos de levantamento do seio maxilar. Todavia, novos estudos clínicos, principalmente estudos prospectivos randomizados, precisam ser realizados para avaliar a eficácia das BMPs como substituto ósseo, uma vez que existem controvérsias quanto aos efeitos das BMPs quando utilizadas em seres humanos, pois a disponibilidade de estudos, principalmente os ensaios clínicos controlados e randomizados, ainda é limitada e novas investigações devem ser realizadas para definir o uso seguro dos mesmos em diferentes protocolos terapêuticos, já que se trata de um material promissor.

## CONCLUSÃO

O uso associado das BMPs com diferentes materiais de enxertia constitui uma alternativa eficaz nos procedimentos cirúrgicos de levantamento do seio maxilar. Todavia, novos estudos clínicos, principalmente estudos prospectivos randomizados, precisam ser realizados para avaliar a eficácia das BMPs como substituto ósseo.

## ABSTRACT

**Introduction:** The surgical technique of sinus floor elevation is indicated in the presence of severe maxillary atrophy, which can interfere with implant fixation. There are many biomaterials for the use of bone graft that can be associated with good results and scientific proof, and surgical techniques with predictable results for many years. One of the materials, bone grafts that can be associated with the sinus floor elevation and have been introduced with high levels of success is the bone morphogenetic protein (BMPs). The BMPs are functional polypeptides that are involved in the bone healing because of the osteoinductive property. The use of the BMPs with maxillary sinus floor augmentation is a new alternative for the individuals who do not want to be submitted to surgery for autogenous graft.

**Aims:** Review and discuss about the use of BMPs, as a grafting, associated with the surgical technique for maxillary sinus floor augmentation and furthermore, to know about the indications, success rate (predictability) and the limitations.

**Method:** Using the terms BMP AND *sinus lift*; rhBMP-2 AND *sinus lift*; BMP AND *maxillary sinus floor augmentation*; rhBMP-2 AND *maxillary sinus floor augmentation* as key words, the articles were selected in the data base Pubmed, and published between the years 2011 to 2016.

**Conclusion:** The use of BMPs with different graft materials could be a good alternative in the maxillary sinus floor augmentation. However, it would be necessary to perform more randomized clinical trials, to evaluate the efficacy of BMPs like a bone substitute.

**UNITERMS:** Maxillary sinus; Bone morphogenetic proteins; Bone transplantation.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 38(8):613-616, 1980.
- 2- Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 30(2):207-229, 1986.
- 3- Bornstein MM, *et al.* Performance of dental implants after staged sinus floor elevation procedures: 5 year results of a prospective study in partially edentulous patients. The authors. *Journal compilation*, 2008.
- 4- Duarte LR, Peredo LG, Nary H Filho, Francischone CE, Branemark P-I. Reabilitação da maxila atrófica utilizando quatro fixações zigomáticas em sistema de carga imediata. *Implant News.* 1(1):45-50, 2004.
- 5- Esposito M, Grusovin MG, Willings M, *et al.* The effectiveness of immediate, early, and conventional loading of dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 22:893-904, 2007.
- 6- Nkenke E, Hahn M, Lell M, *et al.* Anatomic site evaluation of the zygomatic one for dental implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 14:72-79, 2003.
- 7- Martins JV, Perussi MR, Rossi AC, Freire AR, Prado FB. Principais biomateriais utilizados em cirurgia de levantamento de seio maxilar: abordagem clínica. *Revista Odontológica de Araçatuba.* 31(2):22-30, 2010.
- 8- Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 84-A(5):716-20, 2002.
- 9- Allegrini S Jr, Yoshimoto M, Salles MB, König B Jr. The effects of bovine BMP associated to HA in maxillary sinus lifting in rabbits. *Ann Anat.* 2003; 185(4):343-9.
- 10-
- 11- Allegrini S Jr, Yoshimoto M, Salles MB, König B Jr. Bone regeneration in rabbit sinus lifting associated with bovine BMP. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004; 68(2):127-31.
- 12- Zabeu JLA, Mercadante MT. Substitutos ósseos comparados ao enxerto ósseo autólogo em cirurgia ortopédica – Revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ortop.* 2008;43(3):59-68.
- 13- Torrecillas-Martinez L, Monje A, Pikos MA, Ortega-Oller I, Suarez F, Galindo-Moreno P, *et al.* Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: a comprehensive review. *Implant Dent.* 2013; 22(3):232-7.
- 14- 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(4):335-45.
- 15- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965; 150(3698):893-9.
- 16- Ripamonti U, Duarte R, Ferretti C. Re-evaluating the induction of bone formation in primates. *Biomaterials.* 2014; 35(35):9407-22.
- 17- Zhang W, Wang X, Wang S, Zhao J, Xu L, Zhu C, *et al.* The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF(165) and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials.* 2011; 32(35):9415-24.
- 18- Kim BJ, Kwon TK, Baek HS, Hwang DS, Kim CH, Chung IK, *et al.* A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(5):583-92.
- 19- Lee J, Susin C, Rodriguez NA, de Stefano J, Prasad HS, Buxton AN, *et al.* Sinus augmentation using rhBMP-2/ACS in a mini-pig model: relative efficacy of autogenous fresh particulate iliac bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(5):497-504.
- 20- Jhin MJ, Kim KH, Kim SH, Kim YS, Kim ST, Koo KT, Kim TI, *et al.* Ex vivo bone morphogenetic protein-2 gene delivery using bone marrow stem cells in rabbit maxillary sinus augmentation in conjunction with implant placement. *J Periodontol.* 2013; 84(7):985-94.
- 21- Cha JK, Lee JS, Kim MS, Choi SH, Cho KS, Jung UW. Sinus augmentation using BMP-2 in a bovine hydroxyapatite/collagen carrier in dogs. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(1):86-93.
- 22- Ono M, Sonoyama W, Yamamoto K, Oida Y, Akiyama K, Shinkawa S, *et al.* Efficient bone formation in a swine socket lift model using Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 adsorbed in  $\beta$ -tricalcium phosphate. *Cells Tissues Organs.* 2014; 199(4):249-55.
- 23- Yon J, Lee JS, Lim HC, Kim MS, Hong JY, Choi SH, *et al.* Pre-clinical evaluation of the osteogenic potential of bone morphogenetic protein-2 loaded onto a particulate porcine bone biomaterial. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(1):81-8.
- 24- Baek WS, Yoon SR, Lim HC, Lee JS, Choi SH, Jung UW. Bone formation around rhBMP-2-coated implants in rabbit sinuses with or without absorbable collagen sponge grafting. *J Periodontal Implant Sci.* 2015; 45(6):238-46.
- 25- Wang X, Mabrey JD, Agrawal CM. An interspecies comparison of bone fracture properties. *Bio-Medical Materials and Engineering.* 1998; 8:1-9.
- 26- Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: A comparative histologic histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001; 21:252-263.
- 27- Seeherman H, Wozney J, Li R. Bone morphogenetic protein delivery systems. *Spine.* 2002; 27:16-23.

- 28- Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, Rütger E, Otto F, Xavier SP, *et al.* Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010; 38(8):571-9.
- 29- Jensen OT, Cottam J, Ringeman J, Adams M. Trans-sinus dental implants, bone morphogenetic protein 2, and immediate function for all-on-4 treatment of severe maxillary atrophy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(1):141-8.
- 30- Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012; 32(1):61-7.
- 31- Jensen OT, Kuhlke KL, Leopardi A, Adams MW, Ringeman JL. BMP-2/ACS/allograft for combined maxillary alveolar split/sinus floor grafting with and without simultaneous dental implant placement: report of 21 implants placed into 7 alveolar split sites followed for up to 3 years. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014; 29(1):81-94.
- 32- Luiz J, Padovan LEM, Claudino M. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 in Augmentation Procedures: Case Reports. *J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29:1198-1203. doi:10.11607/jomi.3543.
- 33- Kim HJ, Chung JH, Shin SY, Shin SI, Kye SB, Kim NK, *et al.* Efficacy of rhBMP-2/Hydroxyapatite on Sinus Floor Augmentation: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 2015; 94(9):1585-655.
- 34- Kim MS, Lee JS, Shin HK, Kim JS, Yun JH, Cho KS. Prospective randomized, controlled trial of sinus grafting using *Escherichia coli*-produced rhBMP-2 with a biphasic calcium phosphate carrier compared to deproteinized bovine bone. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(12):1361-8.
- 35- Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, *et al.* Randomized study evaluating recombinant bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005; 76:605-613.
- 36- Hu Z, Peel SA, Ho SK, Sándor GK, Su Y, Clokie CM. The expression of bone matrix proteins induced by different bioimplants in a rabbit sinus lift model. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 95(4):1048-54.
- 37- Schliephake H. Clinical efficacy of growth factors to enhance tissue repair in oral and maxillofacial reconstruction: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17(2):247-73.
- 38- Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Sogayar MC, Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:1463-1473.
- 39- Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, *et al.* A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997; 17(1):11-25.
- 40- Mazzoneto R, Serra e Silva F, Torezan JF. Clinical assessment of 40 patients subjected to alveolar distraction osteogenesis. *Implant Dentistry.* 2005; 14(2): 149-53.
- 41- Hossameldin RH. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge versus tibial graft for maxillary sinus augmentation (a clinical, radiographic and histological study). *J Oral Maxillofac Surgery.* 2010; 68(9): e18.

Endereço para correspondências:  
Felipe da Silva Peralta  
Rua Ministro Calógeras, 956, Ap. 1101 – Atiradores  
CEP: 89202-207 – Joinville – SC  
Tels.: (47) 3025-1353 / (47) 9915-5498  
E-mail: felipe.periodontia@hotmail.com