

PROTEÍNA ÓSSEA MORFOGENÉTICA RECOMBINANTE HUMANA (RHBMP2) COMO MATERIAL DE PREENCHIMENTO DE ALVÉOLOS PÓS-EXODONTIA. REVISÃO DE LITERATURA

RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEIN (RHBMP2) USED AS AN ALVEOLAR GRAFT AFTER TOOTH EXTRACTION. LITERATURE REVIEW.

PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA RECOMBINANTE HUMANA (RHBMP 2) COMO RELLENO DE MATERIAL ALVÉOLOS POST-EXTRACCIÓN. REVISIÓN DE LITERATURA

Walterson Mathias Prado¹ Sueli Mukai² Leda Marina de Lima Araújo³ Felipe Moura Araújo⁴
Muryel da Rosa Bortot⁵ Alessandra Cassoni⁶

Submetido: 15/10/2016

Aprovado: 10/12/2016

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão de literatura a respeito da proteína óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP2) utilizada como material de preenchimento de alvéolos pós-extração. **Método:** Foram selecionados artigos científicos referentes ao uso proteína óssea morfogenética recombinante humana como material de preenchimento de alvéolos pós-extração na base de dados Medline Plataforma Pubmed, considerando as palavras chaves *bone morphogenetic proteins; dentistry*; os descritores *bone morphogenetic proteins; bone augmentation* e *bone morphogenetic proteins; socket extraction* dentro do período de janeiro de 1980 a dezembro de 2016. **Resultados:** Foram encontrados 1567 artigos científicos com palavras chaves *bone morphogenetic proteins; dentistry*, 299 artigos científicos com as palavras chaves *bone morphogenetic proteins; bone augmentation* e, 37 artigos científicos com as palavras chaves *bone morphogenetic proteins; socket extraction* totalizando 1903 artigos. Assim, na leitura exploratória foram selecionados 29 artigos que compuseram esta revisão integrativa. A utilização da proteína óssea morfogenética recombinante humana (rhBMP2) como material de preenchimento de alvéolos pós-extração é uma alternativa de tratamento visando a preservação dos rebordos alveolares. **Conclusão:** a utilização da

¹ Walterson Mathias Prado, DDS, MSc, Department of Oral Implantology, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: mathiasprado@uol.com.br

² Sueli Mukai, DDS, Department of Oral Implantology, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: suelimukai@gmail.com.br

³ Leda Marina de Lima Araújo, DDS, MSc, Department of Oral Implantology, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: ledamlima@uol.com.br

⁴ Felipe Moura Araújo, DDS, Department of Oral Implantology, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: dr.felipe@grupoodontocenter.com.br

⁵ Muryel da Rosa Bortot, DDS, MSc, Department of Oral Implantology, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: muryel-bortot@hotmail.com

⁶ Alessandra Cassoni, DDS, MSc, PhD, Dental Research and Graduate Studies Division, Department of Restorative Dentistry, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil. Address: CEPPE, Universidade Guarulhos – UnG Praça Tereza Cristina, 229 Guarulhos, SP, CEP 07023-070 Brazil. Phone/Fax: +55 11 24641758. e-mail: acassoni@prof.ung.br



proteína óssea recombinante humana morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento alveolar pós exodontia reduz a reabsorção óssea.

DESCRITORES: Materiais Biocompatíveis; Remodelação óssea; Implantes Dentários; Perda do Osso alveolar.

ABSTRACT

Objective: Identify in the literature the recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP2) used as a post-extraction alveolar graft material. **Method:** Scientific papers related to the use of human recombinant bone morphogenetic protein (rhBMP2) in the Platforms Pubmed, at Medline database considering the keywords "bone morphogenetic proteins; dentistry"; the descriptors bone morphogenetic proteins; bone augmentation" and "bone morphogenetic proteins; socket extraction" in the period of January 1980 to November 2016. **Results:** It has been found 1567 scientific papers with key words "bone morphogenetic proteins; dentistry"; 299 papers with the descriptors bone morphogenetic proteins; bone augmentation" and 37 papers with and "bone morphogenetic proteins; socket extraction". The exploratory reading selected 29 papers that composed the integrative review, totaling 1903 papers. The use of recombinant human bone morphogenetic proteins as a filling material is an alternative treatment with preservation of the alveolar ridge. **Conclusion:** the recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP2) used as a post-extraction alveolar graft material reduces bone reabsorption.

DESCRIPTORS: Biocompatible Materials; Bone regeneration; Dental Implants; Alveolar Bone Loss.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la literatura acerca de la proteína morfogenética ósea humana recombinante (rhBMP2) como material de relleno de alvéolos post-extracción. **Método:** Se seleccionaron artículos sobre el uso de la de proteína morfogenética ósea humana recombinante como material de relleno de alvéolos post-extracción en la base de datos Medline Plataforma Pubmed, teniendo en cuenta las palabras clave proteínas morfogenéticas óseas; odontología y los descriptores "proteínas morfogenéticas óseas; de aumento óseo "y las proteínas morfogenéticas óseas; la extracción del enchufe "en el período comprendido entre enero 1980 a diciembre 2016. **Resultados:** Se encontraron 1567 artículos con palabras clave "proteínas morfogenéticas óseas; la odontología", 299 artículos científicos con las palabras clave " proteínas morfogenéticas óseas; aumento de hueso "y 37 artículos científicos con las palabras clave" proteínas morfogenéticas óseas; la extracción del enchufe "por un total de 1.903 artículos. Por lo tanto, en la lectura exploratoria fueron seleccionados 29 artículos que se incluyeron esta revisión integradora. El uso de la proteína morfogenética ósea humana recombinante (rhBMP2) como material de relleno alveolar post-extracción es un tratamiento alternativo a la preservación de los rebordes alveolares. **Conclusión:** El uso la proteína morfogenética ósea humana recombinante (rhBMP2) para la extracción posterior llenado alveolar resultados en la disminución de la resorción ósea.

DESCRIPTORES: La remodelación ósea; La extracción de los alvéolos; Hueso alveolar.



INTRODUÇÃO

O volume e o contorno do processo alveolar são determinados pela anatomia do dente, seu eixo de erupção e eventual inclinação¹. Por ser dento dependente, a exodontia altera a arquitetura óssea e do tecido mole, ou seja, tanto a formação, quanto a preservação do processo alveolar, vão depender da presença dos dentes.

Diversos fatores podem comprometer a estrutura do órgão dental e seus tecidos de suporte. A perda dentária está relacionada a três fatores principais: doença cárie, doença periodontal e traumatismos². A extração dentária está indicada quando não há mais alternativas restauradoras ou possibilidade de manutenção do órgão dentário em condições aceitáveis de saúde, função e estética.

A perda do elemento dentário tem um impacto direto na qualidade de vida do paciente, interferindo em sua eficiência mastigatória, padrão fonético e na relação social³. Adicionalmente, a ausência de um dente em seu alvéolo, desencadeia uma cascata de eventos biológicos que resultam em alterações anatômicas locais significantes¹. Um dos principais, e mais frequente evento ocasionado pela perda do elemento dental é o colapso da estrutura alveolar, ocasionando a perda óssea volumétrica na região de extração. Estudos têm demonstrado que a perda do volume do rebordo alveolar pós-extração é um processo irreversível que envolve tanto a redução horizontal como a vertical⁴.

Um rebordo alveolar mais estreito e mais curto, portanto, é esperado como sequela após as exodontias⁵. Além disso, o processo de reabsorção frequentemente resulta no reposicionamento do rebordo para uma posição mais lingual ou palatina⁶.

O processo de remodelação do rebordo pode ser ainda mais complexo se a parede óssea vestibular for perdida como resultado de um processo inflamatório ou da própria exodontia⁷. Estudos mostraram que a reabsorção óssea continua por todo o tempo, mas a perda significativa ocorre durante os primeiros meses depois da extração, com uma média de 3 a 5mm em largura até os 6 meses^{8,9,10}. et Foi relatado que em alguns pacientes, mais da metade do rebordo é reabsorvido em 6 meses e essa reabsorção é maior na vestibular que na lingual^{9,10,11}.

Historicamente, os primeiros relatos de tentativa de prevenir a reabsorção alveolar, aconteceram em meados dos anos 70, por meio da manutenção de raízes submersas, com o objetivo de maximizar a estabilidade de próteses totais convencionais¹². Porém, nem sempre eram possíveis as retenções de raízes, devido à presença de cáries, fraturas e/ou por razões estratégicas. A técnica de preenchimento alveolar com a utilização de biomateriais para preservação do rebordo surgiu na década de 80, como uma alternativa terapêutica à submersão de raízes¹².

Diferentes técnicas e biomateriais têm sido propostos com a intenção de preservar ou minimizar as alterações de volume do rebordo alveolar após a exodontia¹³. Em uma revisão sistemática, o efeito de diferentes terapias de preservação de alvéolos em extrações na região anterior e em pré-molares em comparação com a cicatrização espontânea (grupo controle) com relação a altura e largura óssea foram comparados¹⁴. Todos os estudos tinham um período de acompanhamento de no mínimo três meses. No grupo controle, da maioria dos estudos, a diminuição em altura do processo alveolar foi estatisticamente significativa, variando de 0,55 mm



até 3,3 mm. Todos os estudos mensuraram, também, a largura do grupo controle, encontrando uma redução em largura estatisticamente significativa somente com a extração, variando de 2,6 mm até 4,56 mm. Os autores puderam concluir que, as técnicas de preservação alveolar podem ajudar na redução das alterações dimensionais seguintes às extrações, entretanto, elas não podem evitar a reabsorção óssea, pois uma perda de até 3,48 mm em largura e 2,64mm em altura, ainda foram encontradas.

A utilização de biomateriais regenerativos, como osso autógeno, alógeno, procedimentos de regeneração tecidual guiada, xenógenos e mais recentemente, fatores de crescimento, tem sido avaliados com diferentes níveis de sucesso na manutenção das dimensões anatômicas depois das extrações¹⁵. Uma série de intervenções terapêuticas específicas tem sido relatadas, como preenchimento do alvéolo com osso autógeno ou substitutos ósseos (alógenos, xenógenos e sintéticos), isolamento do alvéolo com uso de membranas, enxerto tecido mole autógeno ou substitutos de tecidos moles (alógenos e outros) e a promoção do processo de cicatrização pela adição de fatores de crescimento ou proteína óssea morfogenética, comparando com a cicatrização espontânea dos alvéolos^{16,17}.

As proteínas morfogenéticas ósseas, também chamadas de BMP, abreviatura de *Bone Morphogenic Protein*, são um grupo de proteínas que fazem parte da família de fatores de crescimento TGF- α e estão envolvidas no desenvolvimento embriológico e formação do esqueleto^{17,18}.

Uma revisão sistemática que avaliou intervenções terapêuticas específicas concluiu que, o potencial benéfico da terapia de preservação de alvéolo foi demonstrado com uma

significante diminuição da contração vertical e horizontal da crista óssea alveolar. As evidências científicas não puderam propor um protocolo em relação ao tipo de material ou procedimento cirúrgico, embora um efeito positivo tenha sido observado em cirurgia com retalho. Não foram encontrados dados suficientes para conclusões sobre as consequências de tais benefícios em longo prazo para o tratamento com implantes¹⁶.

Uma revisão sistemática de estudos clínico controlados randomizados, agrupou diferentes tipos de biomateriais utilizados para preenchimento de alvéolos com objetivo de avaliar qual material resulta em menor perda de dimensões ósseas. Dentre eles, fatores de crescimento, derivados de plaquetas humanas, plaqueta rica em fibrina, células tronco, terapia celular como proteína óssea morfogenética recombinante humana 2, *Escherichia coli*-derivada (ErhBMP-2), derivados de matriz do esmalte (EMD), proteína óssea morfogenética recombinante humana 2/esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) e medula óssea¹⁹.

A utilização da proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 para preenchimento do alvéolo em humanos mostra evidência de diminuir a perda de dimensões ósseas do rebordo alveolar

OBJETIVO

Esse trabalho teve como objetivo revisar a literatura em relação à utilização da recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento do alvéolo em humanos.

MÉTODOS

A revisão de literatura compreendeu a busca de artigos referentes ao uso da recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento do alvéolo em humanos.

Foram selecionados artigos referentes ao uso proteína óssea morfogenética recombinante humana como material de preenchimento de alvéolos pós-extração na base de dados Medline Plataforma Pubmed, considerando a palavra-chave *bone morphogenetic proteins; dentistry*; “ou os descritores *bone morphogenetic proteins; bone augmentation*” dentro do período de janeiro de 1980 a novembro de 2016.

Foram encontrados 1567 artigos científicos com palavras chaves *bone morphogenetic proteins; dentistry*, 299 artigos científicos com as palavras chaves *bone morphogenetic proteins; bone augmentation* e, 37 artigos científicos com as palavras chaves *bone morphogenetic proteins; socket extraction* totalizando 1903 artigos.

Dentre eles foram excluídos na leitura exploratória os que não apresentavam o idioma em inglês ou português e os que não estavam relacionados a utilização em alvéolos de extração (1874 artigos). Assim, na leitura exploratória foram selecionados 29 artigos que compuseram esta revisão integrativa.

RESULTADOS

As extrações dentárias serão seguidas, indubitavelmente, por perda em altura e espessura do processo alveolar, alterando seu contorno original. No passado, dentaduras parciais móveis

ou próteses parciais fixas podiam camuflar os defeitos alveolares e minimizar as complicações estéticas desse processo de reabsorção. Entretanto, atualmente há um paradigma estabelecido para as reabilitações com implantes e estruturas parciais implanto-suportadas²⁰. Os implantes são alternativas reabilitadoras que necessitam de uma instalação em perfeita localização tridimensional, especialmente em zonas estéticas, para simular o contorno natural de um dente²⁰.

Uma revisão sistemática de estudos clínicos controlados randomizados, agrupou diferentes tipos de biomateriais utilizados para preenchimento de alvéolos em cinco categorias¹⁹. A categoria “Outros Materiais” (Tabela 1) incluiu novos e promissores materiais que não podiam pertencer às outras categorias mencionadas. Esses materiais incluem fatores de crescimento, derivados de plaquetas humanas, plaqueta rica em fibrina, células tronco, terapia celular como proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 *Escherichia coli*-derivada (ErhBMP-2), derivados de matriz do esmalte (EMD), proteína óssea morfogenética recombinante humana 2/esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) e medula óssea. A distribuição das regiões geográficas onde os estudos selecionados foram realizados em função dos diferentes materiais utilizados para o preenchimento do alvéolo¹⁹. Um total de 6 dos 32 estudos reportaram a realização de extrações sem retalho e colocação de enxerto alógeno dentro dos alvéolos. Todos os estudos com material alógeno foram conduzidos nos Estados Unidos da América, porque esse material não está disponível na Europa e outras regiões do mundo. Enxerto ósseo humano liofilizado mineralizado (FDBA) foi o material alógeno mais comum, utilizado em quatro estudos, enquanto o

osso humano liofilizado desmineralizado (DFDBA) foi utilizado em um estudo e a combinação de ambos, também foi utilizado em um estudo. Um total de 14 dos 32 estudos reportou extração sem retalho e colocação de enxerto aloplástico nos alvéolos. Quase todas as regiões do mundo apresentaram estudos com esse material. O material aloplástico mais comumente utilizado foi o sulfato de cálcio de uso médico e a hidroxiapatita, ambos em cinco estudos cada, depois o beta tricálcio fosfato em 4 estudos, seguidos por cimento fosfosilicato de cálcio e cimento P15, ambos com 1 estudo cada. Desses 32 estudos avaliados, 21 deles reportaram extração sem retalho e uso de material xenógeno para enxerto dos alvéolos. A maioria desses estudos foram conduzidos na Europa, onde os enxertos alógenos

não estão disponíveis. Entre os enxertos xenógenos, o mais encontrado foi a combinação de osso suíno e osso bovino, presente em 8 estudos, depois o osso suíno e osso bovino, utilizados separadamente, presentes em 6 estudos cada. Um total de 10 estudos foram encontrados abordando os outros materiais, como os fatores de crescimento, proteína óssea morfogenética e coletado de células da medula óssea. Concluíram que, poucas evidências estão disponíveis para essas inovadoras regenerações de tecidos e abordagens com terapia celular, tais como fatores de crescimento, materiais derivados de plaquetas humanas, plaquetas ricas em fibrina, células tronco, rhBMP-2, matriz derivada de esmalte, rhBMP-2/ACS e aspirados de medula óssea¹⁹.

Tabela 1. Visão geral dos biomateriais utilizados em preenchimento de alvéolo.

Tipo Biomaterial	Definição
Enxerto ósseo autógeno	Enxerto ósseo obtido de sítio intraoral ou extraoral, do mesmo indivíduo. A origem do enxerto determina se é cortical, corticomedular ou medular.
Enxerto ósseo alógeno	Enxerto obtido de membros da mesma espécie, geneticamente diferentes
Enxerto ósseo xenógeno	Enxerto obtido de um doador de espécie diferente.
Enxerto ósseo aloplástico	Materiais de enxerto como hidroxiapatita (HA), Tricálcio fosfato (TCP), vidro bioativo, derivados sinteticamente e inertes.
Outros materiais	Plasma rico em plaquetas (PRP), Fibrina rica em plaquetas (PRF), Proteína óssea morfogenética (BMP), Terapia celular, Derivados da matriz esmalte (EMD).

Diversos biomateriais e diferentes técnicas têm sido propostos com a intenção de preservar ou minimizar as alterações do volume do rebordo alveolar após a exodontia¹³. Diversos estudos clínicos controlados randomizados utilizaram rhBMP-2/ACS para o enxerto dos alvéolos^{22,23}.

Quantidades mínimas das proteínas morfogenéticas ósseas estão presentes no esqueleto, participando de todo processo de manutenção óssea e reparo de fraturas. As BMPs osseointodoras regulam os três passos da cascata de regeneração óssea, que incluem quimiotaxia, mitose e diferenciação celular, além do processo



de ossificação propriamente dito. A ossificação induzida por BMPs pode ser realizada de duas maneiras: através de uma formação cartilaginosa prévia, ossificação endocondral ou indireta, que estimula células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem, inicialmente, em fenótipo condroblástico. A partir do tecido cartilaginoso formado como base, uma segunda onda de migração ocorrerá, onde células indiferenciadas se transformarão em osteoblastos. O outro tipo de formação óssea ocorre através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas, ossificação intramembranosa ou direta²⁴. Devido à sua atuação no processo de remodelação óssea a quantidade de BMP empregada tende a ser diretamente proporcional à quantidade de matriz óssea neoformada. Além disso, altas concentrações de BMP-2 induzem preferencialmente à ossificação direta ou intramembranosa. O carreador dessas BMPs é de extrema importância para a eficiência das mesmas. São utilizados para aumentar a retenção desses fatores nos locais de tratamento por um período de tempo suficiente para permitir que as células indiferenciadas possam migrar para a área de lesão, proliferar e diferenciar-se. Os carreadores também servem como uma matriz para a infiltração das células, mantendo o volume em que o tecido de reparação irá se formar²⁵. Os carreadores têm de ser biocompatíveis, permitindo que possam atuar localmente sem efeito sistêmico.

Devido aos resultados relatados em trabalhos com o uso de rhBMP-2 em humanos, a agência reguladora americana o FDA (*Food and Drug Administration*), aprovou primeiro o uso em cirurgias ortopédicas, primeiramente para as de coluna vertebral em 2002 a qual foi introduzida no mercado com o nome de Infuse Bone Graft® e

depois como enxerto ósseo para a cirurgia de redução de fraturas de ossos longos com perda de substância, já em 2004. Em março de 2007, o uso de rhBMP-2 foi aprovado para aumento ósseo na maxila posterior, através do procedimento de elevação da mucosa do seio maxilar, e para o preenchimento de alvéolo dentário pós-extração, sendo estes casos denominados de utilização *in label*, ou seja, dentro da aprovação legal (pelo FDA) das indicações do material²⁶.

A dosagem de rhBMP-2 mais indicada para o enxerto ósseo em seio maxilar e posterior colocação de implantes foi estudada²⁷. A dosagem de 1,5 mg/ml foi a que obteve melhores resultados, quando comparado com a de 0,75 mg/ml. Concluíram, também, que a associação rhBMP-2/colágeno absorvível é de uso seguro no processo de formação óssea no seio maxilar. Em estudo com 80 pacientes, o uso da rhBMP-2 em alvéolos pós-extração foi avaliado e também, duas concentrações diferentes foram comparadas²². Os alvéolos foram divididos em 4 grupos: Grupo 1 - preenchimento realizado com rhBMP-2 na concentração de 1,5 mg/ml em esponja de colágeno bovino tipo I; Grupo 2 - rhBMP-2 na concentração de 0,75 mg/ml em esponja de colágeno bovino tipo I; Grupo 3 (placebo) - preenchimento realizado somente com esponja de colágeno bovino tipo I; e Grupo 4 - somente com coágulo. Os autores puderam concluir que, apenas 14% do grupo 1 (teste), que utilizou rhBMP-2 na concentração de 1,50 mg/ml, necessitaram de um enxerto adicional para a colocação do implante, enquanto 55% do grupo 4, coágulo, precisaram desse enxerto²².

O uso de rhBMP-2 (grupo teste) e esponja de colágeno (grupo controle) para o preenchimento de alvéolos de extração que apresentavam deiscência na parede óssea bucal



foram estudados. Os autores concluíram que a rhBMP-2 (grupo teste) foi mais eficiente em regenerar a parede bucal perdida dos alvéolos. O grupo teste obteve um desempenho significativamente melhor ($p < 0,05$) para o quesito clínico regeneração da parede bucal (4,75 mm *versus* 1,85 mm), largura clínica aos 5 meses (6,0 mm *versus* 4,62 mm), e largura *radiográfica* a 3mm da crista alveolar (6,17 mm *versus* 4,48 mm). A média da perda em altura foi menor nos alvéolos teste, mas não houve diferença estatística significativa ($p = 0,054$) entre grupo teste e controle. Os autores puderam concluir ainda que, mais implantes foram colocados no grupo teste sem a necessidade de enxerto ósseo adicional ($p < 0,05$), o que do ponto de vista clínico, revela uma situação mais favorável para instalação dos implantes²³.

DISCUSSÃO

A extração de um dente inicia uma série de processos reparativos envolvendo ambos os tecidos, duros e moles (osso, ligamento e gengiva). A sequência cronológica dos eventos que ocorrem durante a cicatrização de um alvéolo de extração, resulta em reabsorção do rebordo alveolar em diferentes graus. Este fenômeno se apresenta de forma progressiva e irreversível, resultando em uma grande variedade de dificuldades durante a reabilitação com implantes, sejam protéticas, estéticas e funcionais¹⁹. Estudos em humanos^{7,8} avaliaram a cicatrização dos alvéolos de extração, e confirmaram que a atrofia do rebordo alveolar ocorre, tanto em extrações múltiplas, como em extrações unitárias, ratificando nossos achados. A maior quantidade de perda óssea ocorre horizontalmente, principalmente no aspecto vestibular do rebordo. Uma perda menor

em altura, também tem sido descrita, sendo mais pronunciada na crista vestibular do que na palatina^{1,8}.

Complementarmente, a técnica cirúrgica para a extração parece exercer grande influência nos resultados de remodelação, sendo a minimamente traumática a mais indicada^{4,6}. Com relação à inclusão dos elementos dentais extraídos em humanos, os estudos apresentam uma grande variabilidade na metodologia¹⁹. Alguns estudos selecionaram somente dentes maxilares anteriores^{8,28}, outros incluem dentes anteriores e pré molares^{6,13,22}, somente pré-molares^{9,10}, molares e pré-molares^{4,11} ou unirradiculares e multirradiculares¹³.

Diferentes métodos para aferição das alterações dos rebordos alveolares têm sido descritos na literatura. Avaliações clínicas, exames de imagem, radiografias ou tomografias, bem como a evolução através de modelos de gesso foram relatados em uma revisão sistemática¹⁶. Muitos estudos fizeram mensurações clínicas, de forma direta no leito cirúrgico, no momento da instalação dos implantes¹³. Dentro desse grupo quatro estudos usaram *stents* de acrílico para garantir a reprodutibilidade das medidas¹³ ou pino de titânio. Dois estudos utilizaram mensurações clínicas combinadas com guias de acrílico para estabelecer uma padronização das medidas⁶. De outra forma, vários estudos fizeram avaliações por imagens, sejam elas radiográficas^{9,10,11} ou tomográficas^{22, 30}. Também foram utilizadas aferições sobre modelos de gesso^{4,10}. Quanto às mensurações executadas, muitos estudos fizeram medidas lineares, de largura e altura baseando-se em pontos anatômicos ou parâmetros pré-determinados, utilizando-se das imagens tomográficas. Por outro lado vez, medidas lineares para o quesito altura, tanto para a crista vestibular

como palatina foram avaliadas e, ao invés de mensurar a largura em diferentes pontos do rebordo a fim de avaliar a perda horizontal, a área do alvéolo em mm² foi mensurada através de um recurso do software utilizado na leitura das imagens²⁹.

O uso de rhBMP2 para o preenchimento dos alvéolos pós extração foi relatado selecionando alvéolos com defeito vestibular $\geq 50\%$ no momento da extração^{22,23}. Em um estudo prospectivo, as extrações foram realizadas sem retalho, e os resultados foram avaliados clinicamente e radiograficamente através de tomografias. O grupo teste, que foi preenchido com rhBMP2 e esponja de colágeno, obteve um resultado significativamente melhor ($p < 0,05$) que o grupo controle (somente esponja de colágeno) para regenerar o defeito da parede vestibular ($4,75 \pm 2,65$ mm *versus* $1,85 \pm 3,58$ mm respectivamente), na avaliação clínica da largura do rebordo ($6,0 \pm 1,58$ mm *versus* $4,62 \pm 1,36$ mm respectivamente) e na avaliação radiográfica até 3mm da crista óssea alveolar ($6,17 \pm 1,47$ mm *versus* $4,48 \pm 2,12$ mm respectivamente)²³. Entretanto, não encontraram diferença estatisticamente significativa para o quesito altura de crista, apesar de ter ocorrido uma perda menor em altura no grupo teste. Provavelmente, a severidade do defeito dos estudos previamente citados influenciou nos resultados sugerindo que a osteoindução do fator de crescimento foi limitada a presença de paredes ósseas do alvéolo não estendendo, portanto acima do defeito ou como ganho supraósseo, de maneira ectópica²³.

Duas concentrações diferentes de rhBMP2, para o preenchimento de alvéolos de extração, foram comparadas em estudo prospectivo²². Foram incluídos exclusivamente elementos dentais maxilares, porém, até pré-

molares²². Os autores compararam quatro grupos: 0,75mg/ml de rhBMP2 e esponja de colágeno, 1,50 mg/ml rhBMP2 e esponja de colágeno, placebo somente com esponja de colágeno e água para diluição e nenhum tratamento. Os resultados para a altura óssea indicaram que o grupo 1,50 mg/ml rhBMP2 obteve melhor resultado em relação aos outros grupos ($p \leq 0,05$), sua perda média foi de $0,02 \pm 1,20$ mm enquanto que o grupo nenhum tratamento apresentou perda média de $1,17 \pm 1,23$ mm. Para a largura óssea, próximo a crista, todos os grupos apresentaram um incremento na média, exceto o grupo nenhum tratamento. Esse incremento foi estatisticamente significativo para ambos os grupos que receberam rhBMP2 ($p \leq 0,05$). A diferença entre os grupos de rhBMP2 que receberam 0,75 mg/ml e 1,50 mg/ml também foi estatisticamente significativa com média de $1,76 \pm 1,67$ mm e $3,27 \pm 2,53$ mm respectivamente ($p \leq 0,05$).

Assim, pode-se sugerir que além do material de enxerto, o tipo e extensão do defeito podem ser decisivos na manutenção do rebordo alveolar, embora futuros estudos utilizando diferentes configurações de alvéolos (unitários *versus* multiradiculares e tipo de parede vestibular – cortical *versus* medular) devem ser realizados.

6. CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura pode-se concluir que, a recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento alveolar utilizada pós exodontia resulta em menor reabsorção óssea.

**REFERÊNCIAS**

1. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2009; 36:1048-58.
2. Mesquita AMM, Shibli JA, Miyashita E. *Implantodontia clínica baseada em evidência clínica: Abross - X Encontro internacional da academia brasileira de osseointegração.* São Paulo: Quintessence editora Ltda. 2013.
3. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes.* 2010; 5:8:126.
4. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003; 23(4):313-23.
5. Pinho MN, Roriz VL, Novaes Jr AB, Taba Jr M, Grisi MF, Souza SL de, Palioto DB. Titanium membranes in prevention of alveolar collapse after tooth extraction. *Implant Dent.* 2006; 15(1):53-61.
6. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol.* 2003; 74(7):990-9.
7. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb; 23 Suppl 5:1-21.
8. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, Friedland B, Schenk RK, Parma-Benfenati S, Simion M, Tinti C, Wagenberg B. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006. 26:19-29.
9. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent.* 2013 Jun; 22(3):295-303.
10. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul; 24(4):1088-94.
11. Crespi R, Capparè P, Gherlone E. Magnesium-enriched hydroxyapatite compared to calcium sulfate in the healing of human extraction sockets: radiographic and histomorphometric evaluation at 3 months. *J Periodontol.* 2009 Feb; 80(2):210-8.
12. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KW, Blanchette D, Dawson DV. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2014 Oct; 93(10):950-8.
13. Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Oct; 14(5):651-8.
14. Ten Heggeler JM, Slot DE, Van der Weijden GA. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Aug; 22(8):779-88.
15. Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent.* 2004 Dec; 13(4):286-96.
16. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb; 23 Suppl 5:22-38.
17. Wallace SC, Pikos MA, Prasad H. De novo bone regeneration in human extraction sites using recombinant human bone morphogenetic protein-2/ACS: a clinical, histomorphometric, densitometric, and 3-dimensional cone-beam computerized



- tomographic scan evaluation. *Implant Dent.* 2014; 23:132-37.
18. Milani S, Dal Pozzo L, Rasperini G, Sforza C, Dellavia C. Deproteinized bovine bone remodeling pattern in alveolar socket: a clinical immunohistological evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 2016 27(3):295-302
 19. Jambhekar S, Kernen F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2015 May; 113(5):371-82.
 20. Gotfredsen K, Carlsson GE, Jokstad A, Arvidson Fyrberg K, Berge M, Bergendal B et al. Implants and/or teeth: consensus statements and recommendations. *J Oral Rehabil.* 2008 Jan; 35 Suppl 1:2-8.
 21. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19 Suppl:43-61.
 22. 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.
 23. Coomes AM, Mealey BL, Huynh-Ba G, Barboza-Arguello C, Moore WS, Cochran DL. Buccal bone formation after flapless extraction: a randomized, controlled clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. *J Periodontol.* 2014 Apr; 85(4):525-35
 24. Li RH, Wozney JM. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol.* 2001 Jul; 19(7):255-65.
 25. Seeherman H, Wozney JM. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopedic tissue regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Jun; 16(3):329-45.
 26. Wikesjö UM, Huang YH, Polimeni G, Qahash M. Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Nov; 19(4):535-51.
 27. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, Triplett RG. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Dec; 63(12):1693-707.
 28. Pelegrine AA, Costa CE da, Correa ME, Marques Jr JF. Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin Oral Implants Res.* 2010 May; 21(5):535-42.
 29. Araujo MG, Silva JC da, Mendonça AF de, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Apr; 26(4):407-12.