



Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Instituto Universitário de Ciências da Saúde

REABILITAÇÃO ORAL EM PACIENTES TRATADOS COM rhBMP-2 e rhPDGF

Vitor de Souza Aguirre

Orientadora: Mestre Maria Arminda Santos

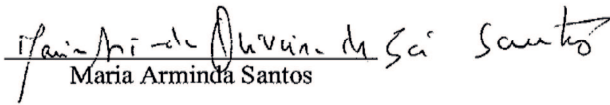
DECLARAÇÃO

Aceitação do Orientador

Eu, Maria Arminda Santos, com a categoria profissional de Assistente Convidada do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado “Reabilitação oral em pacientes tratados com rhBMP-2 e rhPDGF”, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Vitor de Souza Aguirre, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 12 de Julho de 2016.

O Orientador


Maria Arminda Santos

AGRADECIMENTO

Acima de tudo e todos, agradeço a Deus e a N. Sra de Fátima, pela força, garra, paciência e serenidade, para depois de tanto tempo e tamanhas dificuldades, ter conseguido alcançar mais este objetivo.

Agradeço a minha orientadora Mestre Maria Arminda Santos por ter me aceitado e orientado, ao Professor Doutor Mendes, que desde o início se prontificou a me ajudar e a apoiar todo este trabalho. Agradeço a Professora Doutora Ana Azevedo, por ter me dado todo o suporte e por ser a pessoa exigente que você é, pois sem ti nada seria igual, e aos professores, que com total dedicação, tentaram me transmitir o máximo de conhecimento neste período clínico e teórico, e aos seus auxiliares, em especial a Nádia, do hospital de Guimarães.

Agradeço a Carolina, minha esposa, pela ajuda dada e pelo suporte, pois cuidou dos meus pequenos filhos para que eu pudesse ter tempo e foco para poder cumprir mais este objetivo. Aos meus filhos Luiz Felipe, Arthur e Maria Clara, que por mais difícil que seja, entenderam a minha distância e me aceitaram. À minha mãe, pai, irmãos e sogra, que mesmo longe torceram por mim.

Agradeço aos poucos amigos que fiz, poucos, mas importantes, que me ajudaram, me ensinaram e me deram a ajuda necessária quando a necessitei.

RESUMO

O objetivo inicial desta revisão foi fazer uma abordagem sobre reabilitações orais em pacientes tratados com alguns dos fatores de crescimento mais importantes na medicina dentária e técnicas aplicadas para uma melhor reabilitação e carga funcional em longo prazo. Para possuir um entendimento maior sobre as cargas funcionais, devemos primeiramente compreender como a área a ser implantada deve ser preparada para posteriormente receber estes implantes e cargas funcionais. Para tal procedeu-se a um estudo exploratório, com base numa pesquisa bibliográfica que incidiu em bases de dados online e física, e resultou no levantamento, após seguir os critérios de exclusão, de 36 artigos e 2 livros.

Apesar de os fatores de crescimento não serem um assunto recente, a sua associação com diversos materiais e liberação para uso é recente, devido a isso têm sido pesquisados diversos caminhos no que diz respeito à enxertia de tecido ósseo, embora enxerto ósseo autógeno ainda seja considerado "padrão-ouro", seja pela falta de área doadora ou mesmo pela dificuldade de acesso, pós-operatório das áreas ainda viáveis ou simples recusa do paciente. Novas técnicas e tecnologias que se aproveitam de mediadores celulares e moleculares bem compreendidos de regeneração de tecidos continuam a aumentar a eficácia e previsibilidade da recuperação de lesões periodontais e perdas ósseas, porém a eficácia terapêutica de fatores de crescimento é afetada pelo sistema de transferência e técnica empregada no momento cirúrgico. Idealmente, uma matriz deve localizar a proteína espacial e temporalmente para as necessidades regionais, além de seguros, bioabsorvíveis, e não prejudicar os efeitos das proteínas. A indicação clínica para estas proteínas é a regeneração de osso e/ou complexo periodontal, bem como um suplemento para tomada de enxerto local e procedimentos menores de aumento de crista óssea. Não resta dúvida que a utilização destas proteínas nos dão hoje, uma melhor estabilidade peri-implantar, menor perda óssea, além de nos devolver estruturas de suporte e proteção perdidas por doenças periodontais, tudo isso associado a uma menor morbidade e melhor recuperação do paciente por uma menor invasividade na etapa cirúrgica, porém a sua técnica deve ser muito bem estudada, pois os maiores erros e ou falhas ocorrem devido a técnica aplicada.

Palavras-chave: BMP, PDGF, Células Mesenquimais Indiferenciadas, Carga Funcional, Reabilitação Oral, Prótese Dentária Implanto Suportada.

ABSTRACT

The objective of this review was to approach oral rehabilitations in patients treated with some of the most important growth factors in dental medicine and techniques applied for better rehabilitation and long-term functional load. To have a better understanding of the functional load, you have to understand how the implanted area needs to be prepared to receive subsequently these implants and functional loading. This is an exploratory study based on a literature review that focused on online and physical databases and resulted, after following the exclusion criteria, in 36 articles and two books.

Although the growth factors are not a recent issue, their association with various materials and using release is recent, and many ways has been studied regarding the bone grafting, despite autogenous bone graft is still considered "gold standard", due the donor's lack area or even the difficulty of access of this area, postoperative of the viable areas or simple rejection of the patient. New techniques and technologies that take advantage of cellular and molecular mediators understood of tissue regeneration, continue to improve the effectiveness and predictability of the recovery of periodontal lesions and bone loss, but the therapeutic efficacy of growth factors is affected by the transfer and technical system employed in the surgical time. Ideally, a matrix must locate the spatial and temporal protein to regional needs, as well as insurance, bioabsorbable, and does not damage the effects of proteins. The clinical indications for these proteins are the bone regeneration and/or periodontal complex as well as a supplement to take place under graft and increase bone crest procedures. There is no doubt that the use of these proteins give us today a better peri-implant stability, less bone loss, and give back lost support and protection structures for periodontal diseases, all associated with lower morbidity and improved recovery of the patient by less invasive surgical stage, but their technique should be well studied, because the biggest mistake and/or failures occur due to the applied technique.

Keywords: BMP, PDGF, Mesenchymal Stem Cell, Mouth Rehabilitation, Dental Prosthesis, Implant-Supported.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
CAPÍTULO I – Reabilitação oral em pacientes tratados com rhBMP-2 e rhPDGF	
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVO	02
3. METODOLOGIA	02
4. REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA	03
4.1 Eventos Celulares	03
4.2 Fatores de Crescimento, expressão e função na cicatrização	03
4.2.1 TGF- β	03
4.2.2 BMP	04
4.2.3 PDGF	04
4.3 Mecanismos dos fatores de crescimento	05
4.4 Matriz para transferência dos fatores de crescimento	05
4.5 Tipos de matrizes	06
4.5.1 Polímero	06
4.5.2 Colagênio	06
4.5.3 Compostos	06
4.6 Tipos de enxertos	07
4.6.1 Enxertos de combinação	08
4.7 Fatores de Crescimento – Eventos Clínicos	08
4.7.1 PDGF	08
4.7.1.1 <i>GEM Sintético</i>	13
4.7.2 BMP	14
4.7.2.1 <i>Peri-implantite e reintegração óssea</i>	21
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
CAPÍTULO II – RELATÓRIO DOS ESTÁGIOS	
1. INTRODUÇÃO	32
2. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA	32
3. ESTÁGIO HOSPITALAR	32
4. ESTÁGIO DE SAÚDE ORAL E COMUNITÁRIA	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS DAS ATIVIDADES DE ESTÁGIO	33
ANEXOS CAPÍTULO II	34

LISTA DE ABREVIATURAS

rhBMP	Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein - Proteína Óssea Morfogénica recombinante humano
rhPDGF	Recombinant Human Platelet-derived Growth Factor – Fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano
TGF	Transforming Growth Factor – Fator de Crescimento Transformante
IGF	Insulin-like growth factor – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
ACS	Absorbable Collagen Sponge – Esponja de colágeno absorvível
TCP	Fosfato Tricálcico
HA	Hidroxiapatita
e-PTFE	expanded polytetrafluoroethylene – Politetrafluoretileno expandido.
FDDBA	Freeze-Dried Bone Allograft – Aloenxerto de osso Liofilizado
DFDBA	Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft – Aloenxerto de Osso Liofilizado Desmineralizado
TBA	Trabecular Bone Area – Área de osso trabecular
GBR	Guided Bone Regeneration – Regeneração Óssea Guiada
GEM	Growth Factor-Enhanced Matrices – Matriz de fator de crescimento reforçada
TC	Tomografia Computadorizada

Capítulo I - Reabilitação oral em pacientes tratados com rhBMP-2 e rhPDGF

1. INTRODUÇÃO

Com o atual entendimento da base biológica da cicatrização de lesões orais, a regeneração de tecidos moles e duros pode ser reforçada para permitir, com sucesso, o tratamento de reabilitação oral de longo prazo. Novas técnicas e tecnologias que se aproveitam de mediadores celulares e moleculares bem compreendidos de regeneração de tecidos continuam a aumentar a eficácia e previsibilidade da preparação do local do implante.

Fatores de crescimento recombinantes conhecidos por promover a cicatrização óssea, tais como fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs) e proteína óssea morfogenética (BMPs), entre outros, têm sido utilizados na prática clínica para o tratamento de grandes lesões verticais e horizontais, ou bem como em torno dos implantes dentários para fins de reabilitações de áreas edêntulas e em dentes com mobilidade, podendo estes, serem utilizados posteriormente como pilares ou suporte de prótese. Estes fatores de crescimento não podem ser apenas depositados nos locais de interesse, devem estar em alta concentração, de forma pura e constante para atingir um resultado mais previsível e fiável, mas os resultados não são sempre previsíveis, devido às limitações impostas pelos carreadores ou sistemas de transferência.

A indicação clínica para estas proteínas é a regeneração de osso e/ou complexo periodontal, bem como um suplemento para tomada de enxerto local e procedimentos menores de aumento de rebordo, para pacientes que necessitam de uma reabilitação, seja implanto suportada ou não. Embora as questões importantes permaneçam sobre a otimização de doses clínicas e processo de transferência, estas proteínas estão trazendo um impacto significativo na prática clínica.

Quando pensamos em longo prazo, os estudos têm provado que os locais tratados com fatores de crescimento associados à biomateriais, têm se mostrado mais densos, havendo uma perda óssea mínima ao longo dos anos e suportando melhor as cargas funcionais e uma maior longevidade da reabilitação.

2. OBJETIVO

Esta revisão tem como objetivo fazer uma abordagem sobre reabilitações orais em pacientes tratados com alguns dos fatores de crescimentos mais importantes na medicina dentária e técnicas aplicadas para uma melhor reabilitação e carga funcional em longo prazo.

3. METODOLOGIA

Com vista a dar resposta aos objetivos atrás apresentados foi levada a cabo uma revisão bibliográfica de cariz exploratório descritivo que teve por base uma pesquisa realizada através das seguintes bases de dados: Scielo, Quintessence, Pubmed/Medline e ScienceDirect/Elsevier. Foi registada alguma dificuldade em encontrar artigos cuja disponibilidade de leitura completa estivesse ativa, desta forma foram utilizados os livros "Implantes Dentais Contemporâneos" e "Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics", este último como base para o atual trabalho. Foram usados como palavras-chave os descritores "BMP", "PDGF", "Células Mesenquimais Indiferenciadas", "Carga funcional", "Reabilitação Oral", "Prótese Dentária Implanto Suportada". As buscas foram realizadas com os descritores em inglês. A seleção dos capítulos e artigos levou em conta o seu abstract com a proximidade do assunto proposto, tendo sido assumido como critério de inclusão a proximidade do abstract com a temática em estudo.

Critérios de inclusão

Para a realização da presente revisão de literatura consideramos como critério de inclusão o facto dos artigos serem em inglês e apresentarem uma data de publicação o mais recente possível, *in vivo*.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da revisão todos os artigos em que o abstract não condizia com a proposta desta revisão, se não estavam em inglês e/ou não foram publicados em revistas/locais de renome, *ex-vivo*, artigos de revisão de bibliográfica.

Tipo de estudo

A presente revisão de literatura tem um cariz exploratório.

4. REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Para possuir um entendimento maior sobre as cargas funcionais, devemos primeiramente compreender como a área deve ser preparada para posteriormente receber estes implantes e cargas funcionais. Para isso repassaremos cada área de atividade até chegar às cargas funcionais propriamente ditas.

4.1. Eventos celulares

Estes fatores, quando aplicados no local de tratamento, promovem um sinal para as células mesenquimais e epiteliais locais migrarem, se diferenciarem, dividirem e aumentarem a síntese de matriz e colagênio.¹ Esta abordagem biomimética de regeneração combina matrizes osteocondutoras, células progenitoras próprias do paciente para fibroblastos e osteoblastos in vivo, e potentes moléculas de sinalização que são capazes de estimular os eventos celulares associados com a regeneração periodontal.²

Moléculas de sinalização são fatores capazes de estimular eventos celulares associados à regeneração dos tecidos:³

• Quimiotaxia • Proliferação • Angiogênese • Diferenciação celular • Produção de Matriz extracelular

Fornecer moléculas de crescimento modulado (fatores de crescimento e morfogênicos) em alta concentração, em forma consistente e pura é importante na ordem de aumentar a previsibilidade do procedimento regenerativo.⁴

4.2. Fatores de Crescimento, expressão e função na cicatrização.

4.2.1. TGF- β

TGF- β 1 e TGF- β 2 são o mínimo específico da família TGF- β , que também inclui as 46 proteínas ósseas morfogenéticas reconhecidas (BMPs), estes dois fatores de crescimento são mitogênico e angiogênico, mas também estimulam a produção de matriz e de diferenciação ósseo e/ou cartilagem.⁵ Portanto, estes TGF- β s também são morfogênicos.

4.2.2. BMP

Proteínas Ósseas Morfogenéticas (Bone Morphogenetic Proteins – BMPs) são fatores de diferenciação, originalmente isolados a partir da base da matriz óssea na sua habilidade para induzir formação óssea ectópica, formação óssea aonde normalmente não existia osso, tal como subcutâneo ou intramuscular. A função do BMP é induzir a diferenciação da célula mesenquimal original em célula de formação óssea. Osso humano desmineralizado liofilizado contém BMPs, entretanto, a concentração de BMP comparado com a concentração de outros fatores de crescimento presentes em enxerto alógeno, tal como IGF-2 e TGF- β , é muito baixa, e a quantidade de BMP em aloenxerto de osso liofilizado desmineralizado (DFDBA) tipicamente usado em procedimentos periodontais e buco-maxilo-faciais podem ser abaixo do ideal.⁵

4.2.3. PDGF

Os três isômeros de PDGF agem de forma diferente e em diferentes momentos da regeneração óssea e cicatrização do tecido mole. As suas ações se sobrepõem e é um pouco dependente das células na lesão, portanto, é impossível separar a ação destas três proteínas. No entanto, suas ações comuns mais importantes são quimiotaxia e mitogênese.⁶ Ou seja, eles recrutam células do espaço local da ferida (alvéolo, paredes de seio, bolsas ósseas em torno de dentes, etc.) e induzem divisão celular, portanto, o PDGF irá melhorar a cicatrização de feridas aprimorando a população de células estaminais, a regeneração do osso, aumentando a população osteoblástica e capilares em crescimento, por estimular a proliferação das células endoteliais e regeneração do tecido conjuntivo e a síntese de colagênio por meio da replicação e estimulando fibroblastos.⁷

A família PDGF é composta por quatro fatores de crescimento: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, e PDGF-D. Todos eles participam no processo de cicatrização da lesão. O PDGF-BB é a isoforma mais eficaz, e o seu efeito na mitogênese celular do ligamento periodontal e biossíntese da matriz está bem estudada.^{8,9}

Estudos in vitro demonstram que a PDGF é um fator quimiotático potente e mitogênico no ligamento periodontal para fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos.^{10,11}

4.3. Mecanismo dos fatores de crescimento

O mecanismo de ação de todos os fatores de crescimento é bem conhecido e é quase idêntico. Ou seja, os fatores de crescimento em PRP, bem como fatores de crescimento humanos recombinantes, tais como rhPDGF-BB e de rhBMP-2/ACS, atuam sobre os receptores transmembranares específicos com fatores de crescimento locais.

BMPs, como PDGF, desempenham um papel na formação de vasos sanguíneos. Eles regulam peptídeos angiogênicos tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Além do mais, BMPs podem ligar-se a células endoteliais, estimular a sua migração, e promover a formação de vasos sanguíneos.¹² BMPs têm diversas funções fisiológicas e são fundamentais durante o desenvolvimento embriológico, especificando informações posicionais para o embrião para relações dorsais e ventrais dos sistemas esquelético e não esquelético.¹³

4.4. Matriz para Transferência dos Fatores de Crescimento

Embora a maioria dos clínicos concentre-se nas células (células estaminais) e no sinal (fatores de crescimento recombinantes), outro componente importante pouco compreendido é a matriz, que é uma base ou estrutura de trabalho no qual o tecido é cultivado e sobre a qual as células migram. Estas matrizes fornecem um meio para suportar as células no local da lesão e/ou defeito, fornecendo uma base osteocondutora para o osso recentemente sintetizado e assegurando que as células formadoras de osso permaneçam no local tempo suficiente para efetuar a reparação pretendida.

As matrizes também evitam o colapso dos tecidos moles e facilitam a estabilização do coágulo sanguíneo. Materiais de matrizes utilizados em enxerto ósseo incluem osso autógeno, enxerto sintético poroso de fosfato de cálcio, colágeno, cerâmica, e polímeros sintéticos reabsorvíveis.

Para suas funções, as matrizes incluem a utilização de bases porosas, de biomateriais absorvíveis (esponjoso) em engenharia tecidual, medicina regenerativa, e terapia gênica.¹⁴

4.5. Tipos de Matrizes

4.5.1. Polímeros

De certo modo podemos dividir os biomateriais em polímeros provenientes de tecidos ou sintéticos, tecidos sintéticos ou de origem cerâmica, e compósitos. Polímeros provenientes de tecidos incluem o colagênio, o principal constituinte orgânico de osso e a maioria dos tecidos moles.¹⁵

4.5.2. Colagênio

Biomateriais à base de colagênio são derivados de uma variedade de formatos, incluindo as partículas, esponjas, e folhas. As vantagens do colagênio incluem biocompatibilidade, capacidade de se ligar ao rhBMP-2 e retê-lo no local de aplicação, e flexibilidade na formulação. As desvantagens incluem o potencial para a imunogenicidade e transmissão de doenças.

O colagênio também é uma parte integral dos tecidos moles com propriedades quimiotáticas e hemostáticas. Ele pode se ligar a plaquetas e ativá-las e formar um tampão plaquetário dentro dos vasos.¹⁶ Ele pode ser utilizado como uma matriz (carreador) para as células migratórias do epitélio. Na indicação de regeneração óssea, o colagênio pode ser utilizado no nível do tecido mole para acelerar a cicatrização, evitar o colapso do tecido e para transferência de genes, no sítio da exodontia e ou lesão, além de promover a coagulação do sangramento do local cirúrgico.

4.5.3. Compostos

Para aplicações clínicas, uma esponja absorvível de colagênio (ACS) foi desenvolvida como um veículo para uso com rhBMP-2. O rhBMP-2 liofilizado é reconstituído com água estéril, que é então aplicada à esponja. O rhBMP-2 liga-se rapidamente ao colagênio, de modo que qualquer líquido que é desprendido a partir da esponja durante a manipulação cirúrgica contém pouco de rhBMP-2.

Embora a ACS possa proporcionar uma área em que o osso é formado, sob certas circunstâncias, não resiste à compressão dos músculos e outros tecidos. Materiais rígidos, tais

como grânulos de HA/TCP ou material halogênico podem ser adicionados no rhBMP-2/ACS para aumentar a sua capacidade para resistir à compressão do tecido mole moles.¹⁷

4.6. Tipos de Enxerto

Uma variedade de materiais biológicos e sintéticos são usados atualmente pelos profissionais clínicos para aumentar o osso existente e melhorar a regeneração óssea. Enxerto ósseo autógeno, normalmente é colhido a partir de locais intra-orais, como a sínfise do mento ou do ramo ascendente da mandíbula, ou como alternativa, a partir de locais extra-orais, como a crista ilíaca ou da tibia proximal. A boa taxa de sucesso clínico de enxerto ósseo autógeno é principalmente devido: (1) a presença de osteoblastos e células osteoprogenitoras dentro do enxerto, (2) fatores de crescimento de ocorrência natural e outros mediadores bioquímicos, e (3) a natureza osteocondutora do material de enxerto ósseo em si.

Quando osso autógeno não está facilmente disponível ou é de má qualidade, fontes ósseas alternativas podem ser utilizadas, as matrizes de tecidos, incluindo alogênico, quando o material a ser enxertado, seja tecido mole ou duro, vem de um doador da mesma espécie, mas não do mesmo receptor, xenogênico, quando o material a ser enxertado vem de um doador de uma espécie diferente, mineral ósseo bovino desproteínizado, vem sendo amplamente utilizado como substituto ósseo na implantodontia e periodontia, este material tem propriedades osteocondutoras, que promovem a aderência celular e a formação de tecido ósseo novo. Tem estruturas físicas e químicas semelhantes às do osso esponjoso humano, tais como o índice de fósforo cálcio (2,03), e materiais de enxerto sintéticos, artificiais, orientando passivamente ou por "condução" por meio de migração celular através da matriz, acabam levando a reparação da lesão, são os mais comuns a hidroxiapatita reabsorvível e o tricálcico fosfato. Estes materiais utilizados isoladamente, ou em combinação com enxerto autógeno, ou em combinação com telas de titânio, barreira de membranas de tecido (regeneração óssea guiada), ou outros materiais passivos foram concebidos para atuar como um guia ou barreira física para células envolvidas na reparação e processo de regeneração.¹⁸

4.6.1. Enxertos de combinação

Uma combinação de osso autógeno e um xenogénico iria permitir uma redução da quantidade de retirada de osso autógeno, subsequentemente diminuindo a invasividade e desconforto pós-operatório do paciente. Simion M., *et al.*¹⁹, usou uma mistura de lascas de osso autógeno colhidas intraoral e mineral bovino desproteínizado em uma técnica de aumento de crista vertical. Além de minimizar a retirada óssea, a justificativa para a mistura de osso autógeno com o mineral bovino desproteínizado é adicionar as propriedades osteocondutoras do xenogénicos às propriedades osteogénicas de autógenos.

4.7. Fatores de Crescimento - Eventos Clínicos

O planejamento e desenvolvimento da terapia de rhPDGF e rhBMP devem integrar elementos básicos como o tamanho do dano ósseo (trauma), a cinética de liberação dos fatores de crescimento e determinantes fisiológicos do paciente; estes fatores irão distinguir resultados clínicos em áreas específicas. Determinantes fisiológicos incluem idade do paciente, condições clínicas como diabetes, osteoporoses, medicamentos esteroidais, e tabagismo. Determinantes fisiológicos e tamanhos do trauma irão afetar processos biológicos do osso e a cura da ferida/trauma.¹²

4.7.1. PDGF

A indicação clínica para estas proteínas é a regeneração de osso e/ou complexo periodontal, bem como um suplemento para tomada de enxerto local e procedimentos menores de aumento da crista. rhPDGF-BB tem sido indicada para regenerar até 10 mm de cemento, ligamento periodontal, e do osso alveolar. Os mecanismos de ação de regulação positiva são de proliferação.⁷

Recombinante humano PDGF tem sido extensivamente estudado em relação às suas contribuições para a cicatrização de lesões e regeneração periodontal.^{2,20} Resultados a partir de primatas não humanos têm demonstrado regeneração significativa com rhPDGF-BB sozinho.^{21,22,23} Os resultados da fase I e II dos ensaios clínicos em seres humanos demonstraram que a proteína era segura e eficaz quando aplicada localmente nos defeitos ósseos durante a cirurgia

periodontal. Uma única aplicação resultou em melhoria estatisticamente significativa no crescimento do osso e preenchimento de defeitos periodontais em comparação com apenas cirurgia a retalho.²¹

Myron, *et al.*,²⁴ num teste clínico mediram os efeitos clínico, radiológico e histológico de rhPDGF-BB depositados em uma matriz de enxerto para o tratamento de defeitos periodontais humanos. Nove pacientes foram selecionados; cada um tinha, pelo menos, um dente estável que tinha um defeito infra-ósseo e que foi considerado como um candidato para a extracção.

O alisamento radicular foi seguido de descontaminação com uma suspensão de tetraciclina que permaneceu no local por 5 minutos e depois foi eliminada com irrigação abundante. Três doses de rhPDGF-BB (0,5, 1,0, ou 5,0 mg/ml) foram testados para determinar a dose mais eficaz.

Achados pré-cirúrgicas foram registrados, incluindo fotografias clínicas, radiografias, profundidade de sondagem e nível de inserção; os mesmos parâmetros foram anotados 7-9 meses após a cirurgia. Medidas clínicas, incluindo a profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, foram significativamente melhoradas em comparação com as medições de referência. A aparência radiográfica sugeriu preenchimento ósseo nos defeitos e sem alterações anormais na arquitetura óssea ou configuração de raiz.

A avaliação histológica demonstrou regeneração robusta do periodonto, não só no nível do entalhe, mas significativamente oclusal a ele.

Duas das quatro amostras em estudo foram apresentadas para observação. O primeiro foi um canino superior com ampla lesão infra-óssea do periodonto e defeitos que variavam de uma e duas paredes. A comparação da imagem radiográfica e histológica após 9 meses permite a correlação com o entalhe e fornece evidências de regeneração ao nível do entalhe e oclusal a ele. O ligamento periodontal estava maduro, vascularizado, e demonstrou apego fibra Sharpey tanto no novo cemento celular e osso novo, sem absolutamente nenhuma reabsorção radicular ou anquilose.

O segundo exemplo foi um dente mandibular anterior, com uma profundidade de sondagem de 8,0mm. Evidência histológica da regeneração incluiu a extensão da área, uma área oclusal ao entalhe, e a área de lesão da boca. Todos os três locais revelaram novo cemento celular, um ligamento periodontal maduro, funcional e vascular, e osso novo, com pouca ou

nenhuma evidência da matriz do enxerto. A migração apical do epitélio juncional foi facilmente identificada num nível oclusal à bolsa infra-óssea, e na medida em oclusal do cimento novo com apego fibra Sharpey resultou em regeneração completa. O novo osso substituiu quase que completamente a matriz do enxerto, com apenas duas pequenas peças encontradas acima do novo osso. Mesmo estas peças apresentaram osso novo na sua superfície.

A segunda fase deste estudo anterior foi projetada para testar a capacidade de rhPDGF-BB para promover regeneração em lesões classe II de furca em molares inferiores, no entanto, outros autores relataram um sucesso significativo com outros estudos clínicos e diferentes materiais, anteriormente a este, mas não foi substanciada com evidência histológica.^{25,26,27,28}

Até à data da publicação deste artigo, em 2000, os tratamentos de sucesso de furca classe I não possuíam suficientes esforços regenerativos e tinham como objetivo final apenas prevenir a progressão para a bifurcação classe II. O tratamento regenerativo de classe III, ou invasão da bifurcação por completo, permaneceu imprevisível e evasiva. Por isso, o defeito de bifurcação classe II foi selecionada para experimentação, com o objectivo de demonstrar um regime de tratamento de sucesso que resultaria em preenchimento do defeito, fornecendo suporte ideal para o dente e um local que é mais facilmente mantido pelo paciente e médico.

Camelo M., *et al*, citado por Nevins M, *et al*,⁴ em uma observação prévia de um regime de tratamento bem sucedido incluiu 28 tratamentos de furca classe II.

Os resultados radiográficos e clínicos foram muito encorajadores, e a evidência histológica foi convincente. A definição histológica da regeneração periodontal foi cumprida não só ao nível da lesão, mas em toda a área apical. Toda a superfície do dente foi coberta com cimento celular e o novo osso preencheu o defeito, vascularizado, maduro, e uma adesão funcional das fibras de Sharpey foi evidente em todos os lugares. A matriz óssea foi substituída, e não havia nenhuma evidência de reabsorção radicular ou anquilose.

Uma observação histológica única ocorreu numa regeneração de um espécime de bifurcação classe II, onde um esmalte pérola foi esquecido. Uma ponte de cimento foi desenvolvida ao longo da pérola, uma indicação da poderosa capacidade de regeneração dos rhPDGF-BB. O uso contínuo do dispositivo de sinalização (rhPDGF) resultou no tratamento de dentes severamente comprometidas com resultados robustos.

1 – Camelo M, Nevins ML, Nevins M. **Treatment of Class II furcations with autogenous bone grafts and e-PTFE membranes.** Int J Periodontics Restorative Dent. 2000 Jun;20(3):233-43.

A lesão interdentária nem sempre tem respondido a regeneração e frequentemente é tratado com ressecção. No entanto, num caso em que um incisivo mandibular foi encaminhado para extração, desenvolvimento ósseo local, e um potencial implante, o paciente concordou em permitir o tratamento com rhPDGF-BB e um substrato de enxerto. Este local também recebeu uma membrana de Bio-Gide® por razões empíricas. A profundidade de sondagem foi reduzida de 13 mm para 3 mm e reaberto após 11 meses. Regeneração significativa foi evidente não só para o incisivo lateral, mas também para a lesão interdentária mesial no canino, esta foi fundamentada radiograficamente.

De forma semelhante Camelo M., *et al.*,² tratou com o mesmo protocolo um incisivo lateral inferior e canino associado a grave lesão óssea. O resultado pós-cirúrgico demonstrou excelente preenchimento ósseo, evidência de uma resposta notável para o tratamento combinado usando rhPDGF-BB e enxerto. O periodonto perdido foi regenerado para suscetíveis pacientes com defeitos avançados.

O uso de PDGF-BB combinado com vários sistemas de transferência tem sido estudado em vários casos e num estudo randomizado, com prova controlada. Numa fase de ensaio clínico multicêntrico, Nevins M., *et al.*,¹ avaliaram 180 pacientes quanto a eficácia de rhPDGF-BB associada com tricálcio fosfato sintético e o processo de regulamentação determinou que fosfato tricálcico fosse a matriz de transferência, 111 de 180 pacientes que possuíam defeitos periodontais intraósseo. Apenas dois pacientes foram perdidos para o estudo, para que 178 (97%) terminaram o estudo, testes histológicos não foram necessários, porque este foi realizado em fases anteriores à avaliação, mas algumas áreas foram reabertas para observação clínica.

Resultados clínicos e radiológicos foram marcantes. A cicatrização do tecido mole foi notável em 3 dias, foi realizado um controlo ao fim de 1 ano, sendo acompanhando por mais 3 anos. Os resultados dos tratamentos destes pacientes demonstraram osteogênese clínica e radiográfica significativa após 11 meses de observação.¹

Num outro ensaio clínico, Camelo M, *et al.*, em 2003 e Nevins M, *et al.*, também em 2003,^{2,24} avaliaram a eficácia do tratamento rhPDGF-BB para grandes defeitos intra-ósseos interproximal e lesões de bifurcação classe II associados à periodontite avançada. Fizeram raspagem radicular e tratamento local com tetraciclina. Os locais de defeito foram preenchidos com osso humano descalcificado seco por congelação que tinha sido embebida em uma solução

contendo rhPDGF-BB a uma concentração de 0,5, 1,0, ou 5,0 mg/ml. Os locais de defeito usados como controlo, foram preenchidos com osso bovino inorgânico disponível comercialmente em colagênio.

Profundidades clínica de sondagem e os níveis de ligação foram avaliados em intervalos periódicos de até 9 meses após a cirurgia, altura em que os dentes tratados foram analisados em bloco. Os exames histológicos indicaram que as melhorias substanciais em profundidades de sondagem verticais e horizontais em relação aos níveis de linha de base foram obtidas para todos os locais tratados com rhPDGF-BB. A avaliação histológica revelou regeneração periodontal robusta nos locais tratados com rhPDGF-BB, incluindo o novo osso, cimento, e formação do ligamento periodontal. A análise estatística indicou que rhPDGF-BB combinado com aloenxerto produziu regeneração robusta, melhor inserção gengival em defeitos ósseos interproximais em defeitos de furca classe II, em comparação com os valores basais. As comparações entre as doses revelaram que não houve reações adversas, mesmo com a dose mais elevada, o que indica que rhPDGF-BB foi bem tolerado em locais de defeito orais.

Os excelentes resultados demonstrados neste estudo foram significativos, porque este foi o primeiro estudo fornecendo evidência histológica clara de regeneração periodontal em defeitos de furca classe II em humanos.

Os efeitos regenerativos de rhPDGF em combinação com enxerto de osso liofilizado mineralizado têm sido mais documentado clinicamente num estudo de caso relatado por Nevins M., *et al.*¹, citado por Lynch SE.¹⁸ Dois pacientes com osso extremamente grave (dentes comedidos ao prognóstico sem esperança) exigindo enxerto ósseo cirúrgico foram tratados com enxerto ósseo liofilizado mineralizado que foi saturado com rhPDGF-BB. O GEM foi acondicionado no defeito, e uma barreira de membrana reabsorvível foi colocada sobre o defeito antes do fecho do tecido mole. Os pacientes foram seguidos durante 8 a 11 meses, altura em que um procedimento cirúrgico de reabertura foi realizado para avaliar a resposta de cura dentro destes defeitos anteriormente graves.

Ambos os pacientes apresentaram excelente cicatrização do tecido mole durante todo o período de observação. Aos 8 a 11 meses, profundidades de sondagem para ambos os pacientes mediam 3 mm, e recessão gengival foi 0 mm e 3 mm para o paciente 1 e 2, respectivamente.

1 – Nevins M, Hanratty J, Lynch SE. **Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft.** Int J Periodontics Periodontics Restorative Dent. 2007;27:421-427.

Os ganhos no nível de inserção clínica em relação à linha de base foram de 7 mm e 2 mm para o paciente 1 e 2, respectivamente. Nenhum efeito adverso foi associado com qualquer dose de rhPDGF-BB. Os achados radiológicos foram de excelente preenchimento ósseo para ambos os pacientes e foram confirmados na reabertura cirúrgica dos locais tratados em 8 a 11 meses. rhPDGF-BB combinado com o aloenxerto, osso mineralizado seco por congelação, revelou um tratamento altamente eficaz para a lesão óssea periodontal severa.

4.7.1.1 GEM Sintético

Uma alternativa para um sistema de aloenxerto seria incluir a utilização de um sistema de GEM (matriz de fator de crescimento aumentado/melhorado) completamente sintético. rhPDGF-BB foi combinado com β -TCP, que é um biomaterial de cerâmica reabsorvível bem estabelecido, comumente usados para prolongar o enxerto ósseo autógeno ou como um substituto de enxerto ósseo. Os resultados de um teste clínico cego em humano, multicêntrico, randomizado e controlado avaliou a eficácia da rhPDGF-BB com uma matriz β -TCP poroso (GEM 21S[®], BioMimetic Therapeutics), foram relatados por Nevins M., *et al.*¹ O estudo incluiu 180 participantes com um defeito periodontal interproximal, de 4 mm ou mais em profundidade após o debridamento.

As medidas de desfecho incluíram avaliação de alterações de tecidos moles e avaliação do crescimento ósseo. O nível de inserção gengival clínico e o grau de recessão pós-cirúrgico foram medidos e comparados com os valores basais e com o grupo controle de β -TCP. Comparações radiográficas da percentagem de preenchimento do osso e crescimento ósseo linear, entre a linha de base e 6 meses após a cirurgia, foram realizados por um centro radiológico independente. A percentagem de osso preenchido foi calculada dividindo-se o crescimento do osso linear com a profundidade do defeito de osso original.

A avaliação radiográfica revelou que o preenchimento ósseo foi significativamente maior aos 6 meses com ambas as concentrações rhPDGF-BB do que com a matriz TCP sozinho.

Os resultados deste estudo demonstram claramente que a rhPDGF-BB em combinação com um material sintético (matriz β -TCP) acelera a taxa de regeneração óssea e melhora o preenchimento ósseo e nível clínico no tratamento periodontal de lesões. Estes resultados superiores foram mantidos ao longo do tempo durante pelo menos 2 anos após o tratamento.

O acompanhamento dos pacientes a longo prazo (24 semanas), demonstrou que os resultados são significativamente melhores em locais tratados com 0,3 mg/ml de rhPDGF, que foram observados no ponto de tempo inicial de 6 meses, continuou a melhorar e permaneceu significativamente melhorada sobre os resultados observados no grupo de controlo β -TCP.

Embora o grupo de controlo β -TCP tenha demonstrado melhoras dos resultados observados aos 6 meses, a melhoria permaneceu significativamente inferior à que foi observada em locais tratados com 0,3 mg/ml de rhPDGF aos 24 meses.¹

4.7.2. BMP

A indicação clínica do rhBMP-2/ACS é para regeneração óssea maior do que 10 mm no aumento de seio maxilar.⁷

A carga funcional é um teste decisivo para qualquer tecnologia que visa o aumento alveolar em apoio da osseointegração de implantes dentários. Jovanovic SA, *et al.*,²⁹ estabeleceu num estudo que a rhBMP-2 induz osso fisiológico normal, permitindo a instalação, a osseointegração, e carga funcional a longo prazo de implantes dentários mandibular de espessura total, 15 x 10 mm. Defeitos do tipo de sela foram criados cirurgicamente em rebordos alveolares caninos, os mesmos foram imediatamente tratados com rhBMP-2/ACS. A cicatrização foi deixada progredir durante 12 semanas, quando os implantes dentários protéticos foram colocados em osso induzido por rhBMP-2 e adjacente residente. Após 16 semanas de osseointegração, os implantes receberam pilares e reconstrução protética. Os implantes reconstituídos foram então expostos a cargas funcionais superiores a 12 meses, altura em que os locais de defeito foram submetidos a uma análise histométrica.

O osso induzido por rhBMP-2 exibiu características do osso, incluindo uma córtex residente nos implantes introduzidos no osso induzido por rhBMP-2 ou residente, e expostas a uma carga funcional durante 12 meses, todos exibiram alguma reabsorção cristal. Todos os implantes exibiram osseointegração clinicamente relevante. Não houve diferenças significativas entre os implantes colocados em osso induzido por rhBMP-2 e aqueles colocados no osso residente, para qualquer parâmetro avaliado. Embora os estudos pré-clínicos anteriores demonstraram de forma convincente aumento ósseo alveolar clinicamente relevante após a implantação cirúrgica de rhBMP-2 e osseointegração do implante, este estudo mostrou pela primeira vez a utilidade funcional do osso induzida por rhBMP-2 em implantodontia.²⁹

Howell TH., *et al.*,²⁰ avaliaram dois parâmetros, a segurança e a viabilidade técnica do uso de rhBMP-2 em seres humanos.

Uma investigação fundamental estudou 80 indivíduos que necessitavam de preservação de crista local alveolar e/ou aumento, com defeitos da parede vestibular (50% de perda óssea vestibular ou maior no alvéolo da extração) após a extração dos dentes anteriores superiores ou pré-molares. Dois grupos sequenciais de 40 indivíduos cada, foram randomizados de forma duplo-cego para receber 0,75 mg/ml (grupo 1) ou 1,50 mg/ml (grupo 2) de rhBMP-2/ACS, placebo (ACS sozinho), ou nenhum tratamento. Em ambos os grupos, 20 sujeitos receberam rhBMP-2, 10 receberam placebo e 10 não receberam nenhum tratamento.

A eficácia de rhBMP-2/ACS foi avaliada por mudanças na altura do osso alveolar e da largura do osso (três medições). Estas medidas foram tomadas a partir de tomografias realizadas no início do estudo (dentro de 4 dias após o tratamento de estudo) e aos 4 meses após o tratamento estudo. Além disso, a TC foi usada para avaliar mudanças na densidade óssea e para determinar se o cume tratado era suficiente para suportar um implante dentário. Osso alveolar adequado foi definido como 6 mm ou mais em largura no ponto mais estreito (vestibular para palatino) e 12 mm ou mais de altura. Não houve diferença estatisticamente significativamente na densidade óssea de acordo com os grupos de tratamento. Além disso, não houve diferença entre o osso induzido e osso nativo.

Quando se analisou a adequação do osso para a colocação de um implante dentário, o número de locais que atingiram este objetivo foi de aproximadamente duas vezes maior nos grupos rhBMP-2/ACS em comparação com os grupos que não receberam nenhum tratamento ou o placebo. Uma comparação dos pacientes que necessitaram de um aumento secundário para permitir a colocação de um implante dentário indicaram que o grupo tratado com 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS tinham significativamente menos procedimentos cirúrgicos.

Os cortes histológicos revelaram osso trabecular, cuja espessura foi classificada como moderada a grande, observando-se uma remodelação ativa, além de uma vascularização normal e sem evidência de inflamação ou matriz de colagênio residual em qualquer das amostras.

Os resultados indicaram que o modelo de defeito vestibular usado para avaliar a rhBMP-2 foi eficaz. Uma cicatrização parcial foi observada em locais tratados com o placebo, ACS, e não houve cicatrização óssea espontânea observada no grupo sem tratamento.

O dados nesta investigação também indicam uma melhoria significativa nos resultados dos pacientes rhBMP-2/ACS e várias vantagens sobre as terapias atuais:

- Não só foi otimizado o volume necessário para colocar um implante dentário restaurado, mas também a quantidade de regeneração do osso na parte superior da crista alveolar do implante dentário (75% do comprimento da cavidade de extração). Quando o local de implante se aproxima ou está na posição da raiz do dente natural, o fabrico da prótese é facilitado, o que geralmente resulta em menores custos de laboratório e de pacientes.
- Perfis de segurança clínicos foram semelhantes em todos os grupos de tratamento, indicando que o procedimento de implante rhBMP-2/ACS não era diferente de uma extração de dente.

Em um estudo de 16 semanas, Marx RE, *et al*, citado por Triplett RG,³⁰ avaliaram a segurança e viabilidade técnica de implantação humana rhBMP-2/ACS para dois estágios de aumento de seio maxilar. O primeiro uso clínico de rhBMP-2/ACS no aumento do assoalho do seio maxilar humano incluiu 12 pacientes com altura óssea inadequada na região posterior da maxila para apoiar uma prótese parcial fixa. Neste estudo, a dose total de rhBMP-2 que foi transferida ao assoalho do seio foi absorvida sobre uma ACS disponível comercialmente.

Os locais de tratamento rhBMP-2/ACS foram monitorados por eritema, exsudado, edema, fístulas buco-sinusal, e deiscência da ferida. Foram registradas queixas dos pacientes sobre os seios tratados cirurgicamente.

Radiografias periapicais foram tomadas no início do estudo e 4 semanas de pós-operatório e tomografia computadorizada (TC) foram tomadas no início do estudo e com 16 semanas de pós-operatório.

Altura do osso foi medida ao longo de uma linha vertical que paralelo ao eixo longitudinal da secção transversal do rebordo maxilar, a partir da crista alveolar e terminando no assoalho do seio maxilar. No pós-operatório, as medidas foram tomadas ao longo da mesma linha vertical para a porção mais superior do osso aumentada.

A qualidade do osso novo detectado na tomografia computadorizada foi avaliada através da medição da densidade óssea em unidades Hounsfield.

1 - Marx RE, Boyne PJ, e Nevins M. **A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation.** Int J Periodontics Restorative Dent. 1997;17:11-25

Valores medidos em unidades Hounsfield foram convertidos em miligramas por mililitro usando a densidade conhecida do padrão por regressão linear. A densidade da área adjacente do osso nativo foi medida em uma área de interesse que foi tão grande quanto possível, mas que não incluem o osso cortical.

Amostras de biópsia óssea de espessura total foram obtidas de todos os pacientes no momento da colocação do implante dentário. Ambos, osso nativo e osso recentemente induzido, foram avaliados quanto à presença de osso cortical e trabecular, a quantidade e espessura de trabéculas ósseas, a localização e a quantidade de tecido ósseo, a quantidade proporcional da remodelação de osso reticulado no osso lamelar, e o número de células ósseas ativas (osteoblastos e osteoclastos). Fibrose, vascularização, infiltração de células mononucleares, e/ou infiltrado inflamatório misto foram classificados.

Doze pacientes (quatro homens e 8 mulheres) foram inscritos, porém um paciente abandonou o estudo após a cirurgia, portanto, 11, os doentes puderam ser avaliados para resposta a rhBMP-2/ACS.

No geral, 8 de 11 (75%) dos doentes tratados com rhBMP-2/ACS tinham estrutura óssea adequada para a colocação de implantes dentários. Biópsias foram obtidas 4 meses após a colocação do enxerto de 7 de 8 pacientes que tiveram estrutura óssea adequada para a colocação do implante dentário. Nenhuma matriz de colagênio residual foi observada em qualquer das amostras de biópsia colhidas. A quantidade de tecido ósseo foi de moderada a grande, e havia uma moderada a grande quantidade de osteoblastos e capilares na medula óssea no osso recém-induzido. A quantidade de osso trabecular variou de moderada a grande, e a quantidade de tecido ósseo foi altamente variável. Classificaram a qualidade óssea por ser pobre para marginal, embora os espécimes histológicos revelassem muito mais atividade óssea e maturidade do que foi julgado pela classificação tátil das amostras de biópsia. Vários sítios foram julgados como tendo nenhum osso pelos cirurgiões após a biópsia com trefina, no entanto, as amostras histológicas revelaram uma resposta moderada.

A análise histológica das amostras obtidas no momento da colocação do implante dentário (média de 6,9 meses após o tratamento; variou de 5,9 a 11,5 meses) indicou indução óssea indistinta de rhBMP-2. Não houve diferenças nos parâmetros histológicos que foram avaliados entre os grupos de tratamento.

Triplet RG,³⁰ num estudo de 160 pacientes randomizados, 127 pacientes completaram o estudo de 24 meses após o carregamento, incluindo 69 pacientes do enxerto ósseo e 58 pacientes nos grupos de tratamento rhBMP-2/ACS.

Dentro do grupo de enxerto ósseo, 77 de 78 doentes receberam enxerto ósseo, enquanto 1 paciente recebeu rhBMP-2/ACS devido a um erro local de randomização. Dos 77 pacientes que receberam enxertos, 43 (56%) receberam tratamento unilateral do seio, enquanto que 34 (44%) receberam tratamento bilateral de seio.

Dos 83 pacientes que receberam rhBMP-2/ACS, 37 (45%) foram tratados unilateralmente e 46 (55%) bilateralmente. Todos os pacientes foram tratados aleatorizados para o grupo rhBMP-2/ACS.

No grupo de tratamento de enxerto ósseo, 42 pacientes receberam transplante autólogo sozinho e 35 pacientes receberam transplante autólogo mais aloenxerto (incluindo um paciente que recebeu tratamento do seio bilateral, em que um seio recebeu auto-enxerto sozinho e o outro seio recebeu tanto autólogo como aloenxerto).

Uma diferença estatisticamente significativa na densidade óssea recém-induzida (isto é, osso mineralizado) foi observada 6 meses após a cirurgia em favor do grupo de tratamento de enxerto de osso. No entanto, o carregamento funcional subsequente (6 meses após a colocação do implante dentário), a densidade do osso novo aumentou significativamente no grupo de tratamento com rhBMP-2/ACS, e ultrapassou o aumento da densidade óssea observada no grupo de tratamento de enxerto de osso.

Dos originais 82 pacientes randomizados para o grupo rhBMP-2/ACS, um paciente foi perdido para acompanhamento depois de completar o período de tratamento pós-operatório e antes da visita dos 6 meses de sucesso do carregamento funcional. Dos 81 pacientes restantes, 64 (79%) tiveram sucesso nas restaurações suportadas por implantes dentários após 6 meses de carregamento funcional.

Para a população com intenção de tratar, a taxa de sucesso do paciente no grupo de enxerto de osso (91% ou 69 de 76 pacientes) era significativamente maior do que a do grupo de tratamento com rhBMP-2/ACS (79% ou 64 de 81 pacientes) aos 6 meses de carregamento funcional. A diferença significativa nas taxas de sucesso de pacientes entre os dois grupos aumentaram em momentos posteriores, à medida que mais pacientes tratados com rhBMP-

2/ACS do que os pacientes tratados com enxerto ósseo retiraram ou não voltar para visitas de acompanhamento.

Mais pacientes no grupo rhBMP-2/ACS foram consideradas falhas no tempo entre a cirurgia inicial e a colocação do implante dentário. No grupo de enxerto ósseo, 95% dos doentes (74 de 78) receberam implantes dentários em osso recentemente induzido, enquanto que no grupo rhBMP-2/ACS, 82% dos doentes (67 de 82) receberam implantes. Com base nesta observação, as taxas de sucesso de pacientes foram avaliadas na subpopulação de pacientes que receberam implantes dentários em osso recentemente induzida. Esta análise não mostrou diferenças significativas nas taxas de sucesso em qualquer ponto do tempo, sugerindo que a diferença significativa na eficácia entre rhBMP-2/ACS e enxerto ósseo foi o resultado de falhas cirúrgicas que ocorreram antes do momento da colocação do implante dentário.

Os pacientes no grupo de tratamento de enxerto de osso experimentaram uma quantidade significativamente maior de edema, dor, artralgia, marcha anormal, e erupção cutânea do que os do grupo de tratamento rhBMP-2/ACS. O aumento da frequência desses eventos refletiu a morbidade associada ao procedimento de colheita do enxerto ósseo. Muitos pacientes queixaram-se de dor no local da colheita (por exemplo, dor no quadril esquerdo); assim, o evento foi codificado como artralgia.

Não é de surpreender que a densidade óssea fosse maior no grupo de enxerto ósseo 6 meses após a enxertia; no entanto, após a carga funcional, a densidade do rhBMP-2/ACS ultrapassou a do enxerto ósseo, o que indica que a formação e maturação foram ligeiramente mais lento no osso novo induzido por rhBMP-2. Essa conclusão foi também suportada pelos espécimes histológicos. Não havia nenhuma evidência de infiltração inflamatória em osso novo, nem havia qualquer evidência de colagênio residual da ACS.

As taxas de sucesso de implantes dentários após 12 e 18 meses de carregamento funcional demonstrou que o novo osso que foi induzido por rhBMP-2/ACS foi de excelente qualidade e quantidade (altura e densidade) e foi capaz de suportar carga funcional. Além disso, a perda óssea crestal exibida desde o momento da colocação do implante dental para entrega protética foi comparável entre os grupos. Aos 18 meses de carga funcional, a perda óssea crestal estabilizou a 0,1 mm ou menos, por ano, o que suporta ainda mais os resultados de estudos anteriormente reportados e comprovou a capacidade do rhBMP-2 para permitir a carga funcional a longo prazo.

O grupo de enxerto ósseo teve um número significativamente maior de pacientes que apresentaram edema, dor, artralgia, marcha anormal, e eritema que o grupo de rhBMP-2, refletindo a morbidade associada à colheita de enxerto ósseo. Edema facial foi mais evidente no grupo de rhBMP-2, este tem sido documentado em outros estudos e ensaios intra-oral e nas indicações ortopédicas. Este edema, embora notável, não afetou negativamente o resultado.³⁰

Ribeiro Filho, *et al.*, em 2015,³¹ efetuou um estudo com 5 pacientes, um homem e quatro mulheres, com idade média de 49,4. Os pacientes foram incluídos se tivessem defeitos no osso alveolar ou traumatismo induzido por patologia em todas as três dimensões na região anterior.

Sete meses após a reconstrução, os implantes foram colocados, sem a necessidade de procedimentos de aumento adicionais.

A porção vestibular da malha de titânio foi mantida para proteger o osso recém-formado. Um espécime de biópsia óssea (2,2 mm de diâmetro) foi colhida a partir da área previamente aumentada usando uma trefina para osso. Este local também foi o local da osteotomia para o implante.

A densidade óssea foi determinada na base do índice de Lekholm Zarb (D1 – osso mais denso, a D4 - osso menos denso), e a densidade óssea em cada local foi registrado clinicamente pelo cirurgião. Após um período de cicatrização de 6 meses de colocação dos implantes, os mesmos foram descobertos para a colocação da coroas.

Todos os pacientes foram avaliados a cada 6 meses durante um período de acompanhamento de 48 meses e as amostras histológicas coletadas 6 meses após a primeira cirurgia ter sido concluída revelaram remodelação do osso imaturo em osso lamelar.

Todos os pacientes atingiram uma regeneração bem-sucedida de seus defeitos alveolares, e todos os locais de regeneração apresentaram edema e eritema leve do tecido mole na cicatrização. No entanto, o período de recuperação para cada paciente foi em grande parte sem intercorrências.

Todos os pacientes evoluíram para a colocação do implante e da reconstrução protésica final. Após 6 meses de cicatrização, todos os implantes obtiveram estabilidade primária, embora a qualidade óssea do tecido regenerado fosse classificado como macio (D4) para todos os locais. As biópsias ósseas revelaram uma grande quantidade de novo osso e medula óssea/tecido conjuntivo. Foram observados osteoblastos e capilares em quantidades de

moderado a grande na medula óssea do osso recém-induzido. Os leucócitos foram observados no tecido conjuntivo e intercalados entre o osso trabecular.

4.7.2.1 Peri-implantite e reintegração óssea

Também tem sido demonstrado que a rhBMP-2 suporta reintegração óssea significativa de implantes expostos a peri-implantite. A aplicação de rhBMP-2/ACS resultou no preenchimento do osso e defeitos ósseos em reintegração óssea avançada quando em lesões de peri-implantite. Lesões induzidas de peri-implantite foram criadas ao redor de implantes de titânio revestidos com hidroxiapatita em região posterior da mandíbula e da maxila durante 11 meses em um modelo primata não humano. Lesões de periimplantite induzidas exibiram uma microbiota semelhante ao da periimplantite avançada e doença periodontal humana, bem como uma morfologia complexa do defeito, vertical-horizontal. Na reconstrução, os defeitos foram debridados cirurgicamente e as superfícies dos implantes foram devidamente limpas antes da cirurgia de colocação de rhBMP-2/ACS. Defeitos de controlo receberam tampão/ACS.

Uma histométria na sequência de um intervalo de cicatrização de 16 semanas revelou que o ganho de massa óssea vertical foi três vezes maior em sítios tratados com rhBMP-2 do que em locais de controlo. Sítios tratados com rhBMP-2 exibiram provas convincentes de reintegração óssea. Os resultados desafiadores deste modelo de primata não humano sugerem que a implantação cirúrgica de rhBMP-2 pode ter utilidade clínica considerável na reconstrução de defeitos peri-implantite alveolares e de defeitos de menor complexidade.³²

5. DISCUSSÃO

A aplicação terapêutica de fatores de crescimento para restaurar tecidos danificados visa à regeneração por meio de processos biomiméticos que se aplicam durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal. A complexidade destes eventos sugere que a criação de um ambiente de regeneração ideal requer uma combinação de diferentes fatores de crescimento encontrados em processos de reparação naturais. A utilização de um único fator de crescimento recombinante pode também induzir várias cascatas moleculares, bioquímicas e morfológicas que resultam na regeneração do tecido.³³

A definição de regeneração periodontal foi satisfeita com novo cimento, novo osso, e um novo ligamento periodontal com o epitélio juncional terminando oclusal à entrada da bifurcação. Embora tenha provas acadêmicas de oclusão celular para melhorar a regeneração, este regime de tratamento não é favorável, requer significativo tempo cirúrgico, e acrescenta custos significativos para o paciente e médico.²

Para Nevins M., *et al.*,¹ uma série de casos recentes mostrou que, juntamente com o preenchimento ósseo contínuo no local do defeito, não foram encontradas mudanças na aparência radiográfica do osso regenerado. A radiopacidade aumentou ao longo do tempo, indicando que o osso recentemente formado continuou a ser depositado e mineralizado como a substituição da matriz de osso sintético. Além disso, um padrão distinto trabecular tornou-se mais evidente no osso regenerado, uma vez que a maturação do osso regenerado contido no local do defeito tornou-se gradualmente misturado com osso nativo nas margens do defeito original, de 9 a 12 meses de pós-operatório, e pouca diferença foi observada radiograficamente entre a área do defeito original e o osso circundante. Estas observações são importantes porque fornecem aos clínicos informações importantes relacionadas com o curso de cura radiográfica após o tratamento cirúrgico com matrizes aprimoradas de rhPDGF.

Reforçando este facto, Sarment DP., *et al.*,³ afirmaram que os resultados demonstraram que a utilização de rhPDGF-BB é seguro e melhora o enchimento do osso e a taxa de aumento de nível clínico de inserção.

Já Sumner Dr, *et al.*, e Liu Y, *et al.*,^{34,35} relatam que os BMPs de natureza osteoindutor podem ser usados para acelerar a cicatrização de defeitos ósseos, porém, a osteoindutividade

de fatores de crescimento e o método de transferência desses fatores têm efeitos importantes sobre o resultado do tratamento.

Hanisch O., *et al.*, Cochran DL., *et al.*, Boyne PJ, *et al.*, Jovanovic SA., *et al.*, Boyne PJ., *et al.*, e Jovanovic SA., *et al.*,^{29,32,36,37,38,39} demonstraram também a capacidade de rhBMP-2/ACS para induzir quantidades clinicamente relevantes de osso para aumento de seio maxilar, bem como em cavidades de extração. Além disso, demonstraram também a capacidade do osso induzido por rhBMP-2/ACS para permitir a colocação implantes dentários e carregamento, bem como para alcançar a osseointegração bem sucedida.

Além disso, a rhBMP-2 melhora a qualidade e quantidade de osseointegração do implante, tal como mostrado por Lan J, *et al.*,⁴⁰ através de testes biomecânicos e análise histomorfométrica realizada com avaliação microscópica electrónica de varredura na interface implante-osso. Como foi referido anteriormente, o uso de rhBMP-2 com implantes é tão eficaz como o osso autólogo.

Para Marx RE, *et al.*, citado por Triplett RG,³⁰ já era esperada uma diferença significativa na densidade do osso novo em favor do enxerto de osso observando-se: 350 mg/ml, 84 mg/ml e 134 mg/ml em enxerto ósseo, e nos grupos de 0,75 mg/ml e 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS, respectivamente. O grupo de tratamento com 1,50 mg/ml de rhBMP-2/ACS também apresentou uma densidade óssea significativamente maior do que o grupo 0,75 mg/ml. Teoriza-se que a maior concentração de rhBMP-2 resultou na formação óssea mais rápida, o que se manifestou por uma maior densidade radiográfica, isto é, osso mineralizado, 4 meses pós-operatório.

Para Ribeiro Filho SA., *et al.*,³¹ em 2015, o sucesso na manutenção do ganho de osso pode ter sido devido ao uso da malha de titânio, com apenas remoção parcial desta malha no momento da colocação do implante, deixando-o in situ no lado vestibular. A malha de titânio atua como uma matriz protetora para manter o espaço e facilitar o crescimento ósseo. O uso de malha de titânio tem demonstrado fornecer espaço para formação óssea induzida por rhBMP-2/ACS e direção geométrica para o osso recentemente formado. Utilizadas outras membranas, a malha de titânio não demonstrou ocluir as células que podem contribuir para o processo de formação de osso ou a vascularização derivado da borda de tecido mole.

1 - Marx RE, Boyne PJ, e Nevins M. **A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation.** Int J Periodontics Restorative Dent. 1997;17:11-25

Neste mesmo estudo, a espessura da malha de titânio (0,2 mm) foi adequada para resistir à flexão e micro movimentos durante o processo de cicatrização, embora sendo suficientemente fina para moldar facilmente à área de interesse. Amostras histológicas coletadas 6 meses após a primeira cirurgia ter sido concluída revelou remodelação do osso imaturo em osso lamelar.

O uso de rhBMP-2 como um agente de diferenciação e a malha de titânio pode ter fornecido uma combinação do fator de crescimento/carreador que é propício para o crescimento interno de células progenitoras.³¹ Consistente com todos os outros estudos apresentados neste trabalho, que confirmam que a indução de novo osso por rhBMP-2 requer um longo período de tempo para a mineralização de ocorrer.

Os resultados dos estudos rhBMP-2/ACS e as experiências de casos clínicos identificam as limitações de rhBMP-2/ACS. Na sua dose em curso, a quantidade de osso ou de outros tecidos que podem ser regenerados clinicamente é muito limitada. Por isso, os médicos não devem esperar resultados que são inatingíveis neste momento.^{41,42}

6. CONCLUSÃO

Embora enxerto ósseo autógeno seja considerado “padrão-ouro”, tem sido pesquisado diversos caminhos, seja pela falta de área doadora ou mesmo pela dificuldade de acesso, pós-operatório das áreas ainda viáveis ou simples recusa do paciente. Dentro da literatura já está muito bem fundamentado que fatores de crescimento podem auxiliar, e muito, quando este padrão-ouro não pode ser alcançado, porém o elevado índice de falhas demonstra-nos que apesar de todos os autores julgarem que se trata de uma técnica simples e fácil, os resultados demonstram o contrário. Assim sendo, planejamento, técnica e acompanhamento são as palavras chave, porém, podemos resumi-la em apenas uma, protocolo. Através de um protocolo bem sucedido, os resultados são claros e muito previsíveis no que diz respeito à qualidade óssea e duração de uma prótese implanto suportada.

O PDGF demonstrou ser uma excelente opção para preservação de um dente, não estamos falando de ganhar uma sobrevida para o mesmo, mas de devolver a vida, devolver a sua estrutura, além da hipótese, completamente viável, de utilizarmos estes dentes tratados como suporte de próteses, ganhando melhor estabilidade para a mesma, menor custo e menor trabalho protésico, além, é claro, de que em condições de saúde, o natural é sempre melhor que o artificial.

Quando já não existe a possibilidade de se manter o natural devemos então partir para o artificial, e neste caso temos a oportunidade de empregar o rhBMP-2. Em todos os casos pesquisados e apresentados, o rhBMP-2 superou, em longo prazo, a densidade óssea quando comparada com osso autógeno sozinho, além da estabilização peri-implantar de uma menor perda óssea anual, < 0,1mm.

Como o que procuramos numa reabilitação oral é a estabilidade de sua estrutura e longevidade, estes tratamentos tornam-se, segundo o nosso trabalho, o *Santo Graal* da odontologia moderna.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 - Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Lynch SE, et al., Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*. 2005;76(12):2205-2215
- 2 - Camelo M, Nevis ML, Schenk RK, Lynch S, Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rh-PDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 Jun;23(3):213-25.
- 3 - Sarment DP, Cooke JW, Miller SE, Jin Q, McGuire MK, Kao RT, McClain PK, McAllister BS, Lynch SE, Giannobile WV. Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 135–140.
- 4 - Nevins M, Lynch SE, Cappetta EG. Treatment of Advanced Periodontal Defects Using Bioactive Therapies, In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. *Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 5, 67-86
- 5 - Celeste AJ., Iannazzi JA., Wang REA., Wozney M. Identification of transforming growth factor f8 family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990;(87):9843-9847
- 6 - Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair and Regeneration*. 2002; 10(5):336–340
- 7 - Marxs RE., Application of tissue engineering: Principles to clinical practice, In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. *Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 4, 47-63

- 8** - Boyan LA., Bhargava G., Nishimura E., Orman R., Price R., Terranova. Mitogenic and Chemotactic Responses of Human Periodontal Ligament Cells to the Different Isoforms of Platelet-derived Growth Factor. *J Dent Res.* 1994;73(10):1593-1600.
- 9** - Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemostactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 1992;63:515-525
- 10** - Lynch SE. Williams RC. Poison AM, Howell TH. Reddy MS. Zappa UE. Antoniades HN. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regenerations. *J Clin Periodontol* 1989;16:545-548
- 11** - Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev* 1994;8:1888-1896
- 12** - Hollinger JO, Hart C, Gruber R, Doll B. Protein Therapeutics and Bone healing, Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. *Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 1, 03-25
- 13** - Wozney JM. The bone morphogenetic protein family: multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *Eur J Oral Sci.* 1998 Jan;106(Suppl 1):160-6.
- 14** - Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-496
- 15** - Li RH, Wozney JM. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol.* 2001 Jul;19(7):255-65.
- 16** - Misch CE, Misch-Diestch F. Considerações fundamentais sobre enxerto ósseo e materiais para enxerto ósseo. In: Misch CE. *Implantes dentais contemporâneos*. 3ª Edição, São Paulo/SP: Mosby Elsevier Editora Ltda, 2009, 36, 839-869.

- 17 - Wozney JM, Wikesjo UME. rhBMP-2: Biology and Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics, In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 11, 159-177
- 18 - Lynch SE, Wisner-Lynch LA, Nevins M. Use of rhPDGF to Improve Bone and Periodontal Regeneration, In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 6, 87-102
- 19 - Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maionara C. Vertical ridge augmentation by e-PTFE membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio-Oss). Clin Oral Implant Res 2007;5:620-629.
- 20 - Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher FS, Giannobile WV, Lynch SE. A Phase I and II Clinical Trial to Evaluate a Combination of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB and Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Periodontal Disease. J Periodontol 1997;68:1186-1193.
- 21 - Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. Journal of Periodontal Research. 1992;27(4):285–290.
- 22 - Rutherford RB, Ryan ME, Kennedy JE, Tucker MM and Charette MF. Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. J Clin Periodontol 1993; 20: 537-544
- 23 - Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryarr S, Kiritsy CP, Andrea M, Lynch SE. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. Journal of Periodontal Research. 1996;31(5):301–312.

24 - Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. J Periodontol. 2003 Sep;74(9):1282-1292.

25 - Becker W, Burton E. Becker, John Prichard F, Caffesse R, Rosenberg E, Gian-Grasso J. Root Isolation for New Attachment Procedures - A Surgical and Suturing Method: Three Case Reports. Journal of Periodontology. 1987 December;58(12):819-826

26 - Bowers GM. Factors Influencing the Outcome of Regenerative Therapy in Mandibular Class II Furcations: Part I. Journal of Periodontology. 2003 September;74(9):1255-1268

27 - Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E and Sanavi F: Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. J Clin Periodontol 1988; 15: 247-254

28 - Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MII. Periodontal Regeneration in Class III Furcation Defects of Beagle Dogs Using Guided Tissue Regenerative Therapy With Platelet-Derived Growth Factor. Journal of Periodontology. 1995 June;66(6):462-477

29 - Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Nishimura R, Wozney JM, Wikesjö UME. Longterm functional loading of dental implants in rhBMP-2 induced bone. A histologic study in the canine ridge augmentation model. Clin. Oral Impl. Res, 2003;14:793–803

30 - Triplett RG. Bone Augmentation of the Maxillary Sinus Floor With rhBMP-2, In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Lynch-Wisner LA. Tissue Engineering – Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics, 2ª Edição, Chicago-USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 2008, 6, 186-202

31 - Ribeiro Filho SA, Francischone CE, Oliveira JC, Ribeiro LZ, Prado FZX, Sotto-Maior BS. Bone augmentation of the atrophic anterior maxilla for dental implants using rhBMP-2 and titanium mesh: histological and tomographic analysis. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015;44(12):1492–1498

- 32** - Hanisch O, Cortella CA, Boskovic MM, James RA, Slots J, Wikesjö UME. Experimental Peri-Implant Tissue Breakdown Around Hydroxyapatite-Coated Implants. *Journal of Periodontology* January 1997;68(1):59-66
- 33** - Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction . *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002;31:469–484
- 34** - Sumner DR, Turner TM, Urban RM, Viridi AS, Inoue N. Additive Enhancement of Implant Fixation Following Combined Treatment with rhTGF- β 2 and rhBMP-2 in a Canine Model. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Apr;88(4):806 -817
- 35** - Liu Y, Groot Y, Hunziker EB. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. *Bone.* 2005;36:745– 757.
- 36** - Cochran DL. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulation of Bone Formation Around Endosseous Dental Implants. *Journal of Periodontology* 1999 February;70(2):139-150
- 37** - Boyne PJ, Nakamura A, Shabahang S. Evaluation of the long-term effect of function on rhBMP-2 regenerated hemimandibulectomy defects. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1999 October;37(5):344-352
- 38** - Boyne PJ, Salina S, Nakamura A, Audia F, Shabahang S. Bone Regeneration Using rhBMP-2 Induction in Hemimandibulectomy Type Defects of Elderly Sub-Human Primates. *Cell and Tissue Banking* (2006) 7:1–10
- 39** - Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjö UME. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin. Oral Impl. Res.* 2007;18:224–230
- 40** - Lan J, Wang ZF, Shi B, Xia HB, Cheng XR. The influence of recombinant human BMP-2 on bone–implant osseointegration: biomechanical testing and histomorphometric analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 36: 345–349

41 - 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;63:1693-1707

42 - Fiorellini JP. Randomized Study Evaluating Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Extraction Socket Augmentation. Journal of Periodontology. 2005 April;76(4):605-613

CAPÍTULO II – RELATÓRIO DOS ESTÁGIOS

1. INTRODUÇÃO

O Estágio em Medicina Dentária tem como objetivo a preparação do aluno, mediante uma constante aquisição de conhecimentos teóricos e a sua aplicação na prática clínica em colaboração e supervisão por parte dos docentes. O estágio decorreu ao longo de três componentes: Estágio de Clínica Geral Dentária, Estágio Hospitalar e Estágio de Saúde Oral Comunitária, que tiveram lugar entre Setembro de 2015 e Junho de 2016.

2. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA

O Estágio em Clínica Geral Dentária, cuja regente é a Professora Doutora Filomena Salazar, compreendeu 280 horas e decorreu na Unidade Clínica Nova Saúde do Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte, em Gandra, tendo sido supervisionado pela Professora Dra. Maria do Pranto Braz. Este estágio revelou-se uma mais-valia, pois permitiu uma abordagem geral ao paciente com o propósito de elaborar um diagnóstico e plano de tratamento completo que englobasse todas as áreas clínicas no âmbito da Medicina Dentária.

Os atos clínicos efetuados durante este período estão indicados no anexo (Capítulo II– Tabela 1).

3. ESTÁGIO HOSPITALAR

O Estágio Hospitalar teve a duração de 196 horas e decorreu no Centro Hospitalar do Alto Ave, em Guimarães, tendo sido supervisionado pela Professora Doutora Ana Azevedo e pelo Mestre Raul José Gomes Pereira, sob direcção clínica do Professor Dr. Fernando Figueira. Devido à enorme diversidade de pacientes este estágio, proporcionou conhecimentos mais amplos em patologia oral e fármacos o que contribuiu para o aumento da responsabilidade e da capacidade de ação perante as mais diversas situações clínicas.

Os atos clínicos efetuados durante este período estão indicados no anexo (Capítulo II– Tabela 2).

4. ESTÁGIO DE SAÚDE ORAL COMUNITÁRIA

O Estágio de Saúde Oral Comunitária ficou completo após 196 horas e foi supervisionado pelo Professor Doutor Paulo Rompante. O estágio abrangeu duas escolas no Agrupamento de Paredes, sendo as escolas EB1 Paredes e Jardim de Infância Carreiras Verdes. Foram realizadas diversas atividades, com a finalidade promover a saúde oral das crianças, numa perspectiva preventiva. Foi possível realizar uma palestra, jogos e teatros de motivação à higiene oral, o que permitiu a sensibilização para uma maior responsabilidade no que diz respeito à saúde oral.

As atividades efetuadas durante este período estão indicadas no anexo (Capítulo II – Tabela 3).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS DAS ATIVIDADES DE ESTÁGIO

O Estágio em Medicina Dentária compreendeu três componentes essenciais, enriquecedoras tanto a nível pessoal, como a nível profissional. Nas suas três componentes integradas, o estágio permitiu ampliar conhecimentos, solidificar e aperfeiçoar os conhecimentos teóricos e práticos apreendidos ao longo da formação teórica. O estágio contribuiu também para o desenvolvimento de uma boa prática clínica e a aquisição de uma maior segurança para o exercício profissional.

ANEXOS - CAPÍTULO II

Tabela 1: Atos clínicos efetuados durante o estágio em Clínica Geral Dentária.

Ato Clínico	Operador	Auxiliar	Total
Exodontia	8	1	9
Dentisteria	19	13	32
Destartarização	5	1	6
Endodontia	12	13	25
Triagem	3	0	3
Outros	3	1	4
Total	50	29	79

Tabela 2: Atos clínicos efetuados durante o Estágio Hospitalar.

Ato Clínico	Operador	Auxiliar	Total
Exodontia	71	27	98
Dentisteria	22	14	36
Destartarização	14	14	28
Endodontia	3	7	10
Triagem	8	2	10
Outros	15	4	19
Total	133	68	201

Tabela 3. Cronograma de atividades do Estágio de Saúde Oral e Comunitária no agrupamento de Paredes. Total de 148 crianças.

Data	Instituição	Plano de Trabalho
26/01/2016	EB1 Bitarões + Carreiras Verdes	Reunião com professores nas 2 escolas.
02/02/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + levantamento epidemiológico = 20 alunos
09/02/2016		Feriado - Carnaval
16/02/2016	Carreiras Verdes	Promoção de saúde Oral + levantamento epidemiológico = 19 alunos.
23/02/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + escovagem com 20 crianças. Levantamento epidemiológico = 20 alunos.
01/03/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + levantamento epidemiológico = 10 alunos
08/03/2016	EB1 Bitarões	Fantoches + tec escovação - 2 apresentações com 20 alunos cada – Entrega 1/3.
15/03/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + levantamento epidemiológico 20 alunos
22/03/2016		Feriado – Páscoa
29/03/2016		Feriado
05/04/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + escovagem com 25 crianças. Levantamento epidemiológico = 25 alunos.
12/04/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + Levantamento epidemiológico = 24 alunos
19/04/2016	EB1 Bitarões	Fantoches + tec escovação - 2 apresentações com 23 alunos cada + Levantamento epidemiológico = 23 alunos – Entrega do 2/3.
26/04/2016	Carreiras Verdes	Fantoches + tec escovação - Apresentações com 19 alunos
03/05/2016		Feriado - Queima das fitas
10/05/2016	EB1 Bitarões	Promoção de saúde Oral + escovagem. Levantamento epidemiológico = 23 alunos
17/05/2016	EB1 Bitarões	Fantoches + tec escovação - 2 Apresentações com 20 alunos cada
24/05/2016	Carreiras Verdes	Avaliação – Entrega do 3/3.