



EFICÁCIA DO BPM-2 EM PACIENTES COM DEFEITOS DE FISSURA LABIOPALATINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

TIAGO SCHLINDIVEIN¹, EVANDRO PIVA²; TIAGO MACHADO DA SILVA²; ADRIANA
FERNANDES DA SILVA², WELLINGTON LUIZ DE OLIVEIRA DA ROSA²

¹*Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.*

^{2,3}*Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.*

1. INTRODUÇÃO

As fendas labiais e palatinas são malformações faciais congênitas mais comumente ocorridas durante a quarta a décima semana de gestação com taxa de frequência de 0,36 a 0,83 a cada 1000 nascidos vivos e mais de metade dos casos apresentam fissura do alvéolo (HOUT; MOLEN; BREUGEM, 2011). O tratamento pode envolver várias intervenções cirúrgicas e um longo tempo de acompanhamento (CANAN; DA SILVA; ALONSO, 2012). Atualmente, o enxerto ósseo alveolar secundário é recomendado durante o período de dentição mista antes da erupção canina permanente, entre 7 e 12 anos de idade, para fornecer suporte periodontal adequado (FRANCIS; MOBIN; LYPKA, 2013).

A reconstrução dos defeitos maxilares ainda são um desafio. Para alguns pacientes com fenda alveolar e lábio leporino é difícil ocorrer aumento ósseo em razão da largura disponível ou como resultado da reabsorção óssea (HIBI; YAMADA; UEDA; ENDO, 2006). A enxertia para o local do defeito ósseo pode ser realizada com diferentes biomateriais, como é o caso do enxerto ósseo autógeno que são considerados o padrão-ouro, bem como os fatores osteoindutivos que facilitam regeneração e possuem pouca resposta imunológica. Desses enxertos, o mais usado atualmente é o proveniente da crista do osso ilíaco (ICBG, do inglês *Iliac Crest Bone Graft*), que foi primeiramente descrito por “Baye and Sands (2006)” e tem taxas de sucesso superiores a 88% (KHOJASTEH; BEHNIA; NAGHD, 2013). No entanto, o ICBG está associado ao potencial de gerar complicações graves como infecção e lesão nervosa, por exemplo (ALONSO; RISSO; DENADAI; RAPOSO-AMARAL, 2014).

Enquanto isso, as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são um grupo de proteínas com característica osteoindutiva (KHOJASTEH; BEHNIA; NAGHD, 2013). Elas foram primeiro descritas por “Urist and Strates (1971)” como fator de indução presente na matriz óssea. No final da década de 1980, “Wozney 1989”, sequenciou e clonou essas proteínas permitindo a produção em alta escala dessas. Em 1990 foi possível, por meio de engenharia recombinante, produzir rhBPM de maneira sintética. A partir daí estudos clínicos buscaram o tratamento de fissuras por meio de proteínas - em especial a rhBPM-2 associada a esponja de colágeno (ACS) - em detrimento do tratamento convencional de enxerto ósseo da crista ilíaca. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a eficácia do uso de rhBPM-2 em enxerto ósseo alveolar secundário. A hipótese testada foi de que o uso de rhBMP-2 apresentaria desempenho similar à ICBG.

2. METODOLOGIA

O protocolo desta revisão foi registrado no PROSPERO (CRD420170) e foi reportado de acordo com o PRISMA (MOHER et al., 2009). A questão da pesquisa focada foi: O uso de rhBPM-2 mostra resultados similares ao ICBG em relação à formação óssea em defeitos de fissura labiopalatina? Para a busca, sete bases de dados foram selecionados em busca de artigos que satisfizessem o objetivo do estudo por dois revisores independentes (WLOR e TMS) até 14 de fevereiro 2018: PubMed(Medline), Web of Science, Lilacs, Ibecs, BBO, Scopus e The Cochrane Library. Os revisores também pesquisaram as referências citadas nos artigos. A remoção de duplicatas foi realizada no software Endnote X7 (Thompson Reuters, Filadélfia, P.A., EUA). Foram utilizados os seguintes critérios para seleção: ensaios clínicos retrospectivos e prospectivos; e estudos que avaliaram a ação de proteína bioativa no tratamento de fissura labiopalatina. Além disso, artigos em língua não inglesa, relatos de caso, estudos in vitro, ensaios sem grupo-controle e artigos de revisão foram excluídos. Também dois revisores independentes (WLOR e TMS) ficaram encarregados da verificação do viés existente nos trabalhos.

As estimativas de efeito foram realizadas comparando-se a diferença média padronizada de volume de formação óssea e porcentagem de preenchimento ósseo após o uso de rhBMP-2 ou enxerto ósseo autógeno. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Tal análise teve subgrupos dependentes da duração de 6 e 12 meses. A heterogeneidade estatística foi analisada usando o Teste Q de Cochrane e o teste de inconsistência I^2 .

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os estudos clínicos possuíram um período mínimo de 4 meses de acompanhamento e utilizaram ICBG como controle. A dose de rhBMP-2 utilizada foi de, em geral, 3,2 – 4,2mg (1,5mg/ml). Além disso, a maioria utilizou uma esponja de colágeno (Infuse Bone Graft, Medtronic, Memphis, EUA) como sistema de entrega, com exceção apenas de um estudo (NEOVIUS; LEMBERGER; DOCHERTY, 2013) que avaliou um hidrogel à base de hialuronano com proteína bioativa.

Em geral, biomaterias contendo rhBPM-2 foram capazes de promover formação óssea na maioria dos estudos incluídos. Um estudo afirmou que uma baixa concentração de BPM-2 de 50 mg/ml de hidrogel não induziu a formação óssea em 6 meses, mas quando a concentração foi aumentada para 250 mg/ml a formação foi aumentada. Entre as complicações relatadas para rhBPM-2, estão relatados edema significativo (ALONSO; TANIKAWA; FREITAS, 2010), bem como cicatrização prolongada e presença de tecido de granulação (HERFORD; BOYNE; RAWSON; WILLIAMS, 2007). Outro estudo relatou 3 pacientes com episódios de síncope e 7 casos de infecção da ferida pós-operatória (HAMMOUDEH; FAHRADYAN; GOULD, 2017).

Uma metanálise foi realizada para oito ensaios clínicos incluídos. A análise de subgrupo de avaliação de até 6 meses e de pelo menos 12 meses mostrou que rhBPM-2 e ICBG promoveram resultados semelhantes quanto ao volume de formação óssea (Figura 1)

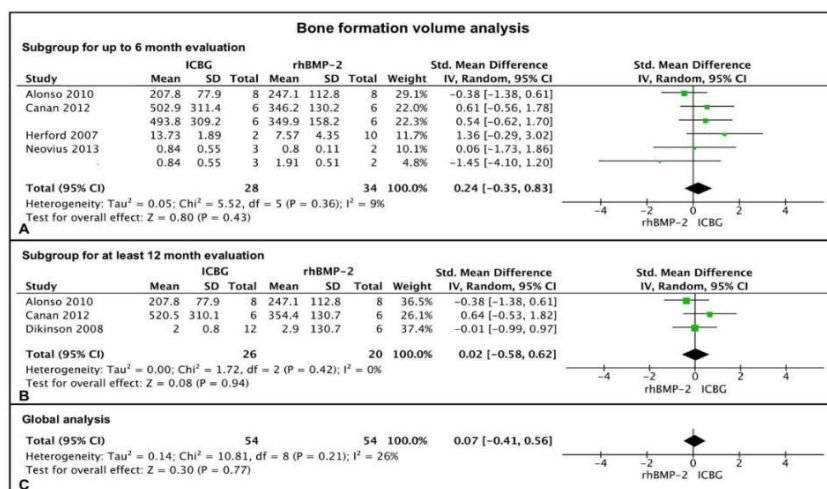


Figura 1. Análise de volume de formação óssea após 6 meses (A), 12 meses (B) e análise global (C). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de rhBMP-2 e enxerto ósseo da crista ilíaca (ICBG) em nenhum grupo avaliado ($p > 0.05$).

A hipótese testada foi aceita, uma vez que a metanálise demonstrou que o uso de rhBPM-2 no tratamento de pacientes com fissura labiopalatina apresentou resultados semelhantes aos do ICBG em todas as análises realizadas. Tanto a análise do grupo de 6 meses, quanto do grupo de 12 meses, demonstrou que não há diferença entre as duas opções de tratamento. No entanto, os estudos demonstram heterogeneidade quanto ao tipo de sistema de entrega, método de avaliação e período de acompanhamento. Apesar de notada importância no tratamento de fissura labiopalatal associada à rhBPM-2, são necessários mais estudos sobre o tipo ideal de proteína e dosagem, as interações de materiais bioativos com outras proteínas, a interação tempo-espacial das moléculas com os sistemas de entrega, bem como a cinética de liberação mais apropriada. Em consideração aos diversos fatores, o uso das proteínas bioativas nas fissuras labiopalatinas de pacientes parecem ser uma adequada opção de tratamento para promover reparo e regeneração óssea.

4. CONCLUSÃO

A partir desse estudo foi possível demonstrar que o uso da rhBPM-2 apresentou resultados de formação óssea semelhantes aos do enxerto ósseo da crista ilíaca em pacientes com defeitos de fissura labiopalatina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KHOJASTEH, A; BEHNIA, H; NAGHD N. Effects of different growth factors and carriers on bone regeneration: a systematic review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathology Oral Radiology**: p.405-423, 2013.



HOUT WMMT, MOLEN ABM, BREUGEM, CC. Reconstruction of the alveolar cleft: Can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. **Clinical Oral Investigation** : p.297–303, 2011.

CANAN, LW; DA SILVA FREITAS, R; ALONSO, N. Human bone morphogenetic protein-2 Use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. **Journal of Craniofacial Surgery**: p.1627–1633, 2012.

FRANCIS, CS; MOBIN, SSN; LYPKA, MA. RhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autologous iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. **Plastic and Reconstructive Surgery** : p.1107–1115, 2013.

HIBI, H; YAMADA, Y; UEDA, M; ENDO, Y. Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**: p. 551–555, 2006.

ALONSOI, N; RISSO, GH; DENADAI, R; RAPOSO-AMARAL, CE. Effect of maxillary alveolar reconstruction on nasal symmetry of cleft lip and palate patients: A study comparing iliac crest bone graft and recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**: p.1201–1208, 2014.

MOHER, D; LIBERATI, A; TETZLAFF, J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Journal of Clinical Epidemiology**: p. 1006–1012, 2009.

NEOVIUS, E; LEMBERGER, M; DOCHERTY, AC. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery** , 2013.

HAMMOUDEH, JA; FAHRADYAN, A; GOULD, DJ; et al (2017). A comparative analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with a demineralized bone matrix versus iliac crest bone graft for secondary alveolar bone grafts in patients with cleft lip and palate: Review of 501 cases. **Plastic and Reconstructive Surgery**: p.318–325, 2017: p. 318–325, 2017.

ALONSO, N; TANIKAWA, DYS; FREITAS, R da S, et al (2010) Evaluation of Maxillary Alveolar Reconstruction Using a Resorbable Collagen Sponge with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Cleft Lip and Palate Patients. **Tissue Engineering Part C: Methods** : p. 1183–1189, 2010.

HERFORD, AS; BOYNE, PJ; RAWSON, R; WILLIAMS, RP. Bone Morphogenetic Protein-Induced Repair of the Premaxillary Cleft. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** :2136–2141, 2007.