



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CURSO DE ODONTOLOGIA**

EDUARDO MIGUEL SANTANA DA SILVA

**UTILIZAÇÃO DE rhBMP-2 NO PREENCHIMENTO DE FENDA ALVEOLAR DE
UM PACIENTE FISSURADO: RELATO DE CASO CLÍNICO**

FORTALEZA

2017

EDUARDO MIGUEL SANTANA DA SILVA

UTILIZAÇÃO DE rhBMP-2 NO PREENCHIMENTO DE FENDA ALVEOLAR DE UM
PACIENTE FISSURADO: RELATO DE CASO CLÍNICO

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Ricardo de Q. Martiniano

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S579u Silva, Eduardo Miguel Santana da.
UTILIZAÇÃO DE rhBMP-2 NO PREENCHIMENTO DE FENDA ALVEOLAR DE UM
PACIENTE FISSURADO: RELATO DE CASO CLÍNICO / Eduardo Miguel Santana da Silva.
– 2017.
35 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Me. Carlos Ricardo de Q. Martiniano.
1. rhBMP-2. 2. Fissura alvéolo-palatina. 3. Enxerto. I. Título.

CDD 617.6

UTILIZAÇÃO DE rhBMP-2 NO PREENCHIMENTO DE FENDA ALVEOLAR DE UM
PACIENTE FISSURADO: RELATO DE CASO CLÍNICO

Monografia apresentada ao Curso de
Odontologia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em: __/__/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Carlos Ricardo de Q. Martiniano
(Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Ms. João Hildo de Carvalho Furtado Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Irmãos e a minha Noiva

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, meu Pai maravilhoso, que nunca me desamparou, ajudou a mim e minha família nos momentos mais difíceis. Agradeço a minha família, meu pai e minha mãe, dois guerreiros que passaram e passam por lutas diariamente. Sustentaram-me na faculdade, me aconselharam, me deram total suporte para passar pelas guerras e mesmo ferido alcançar a vitória. Agradeço a Deus por meus irmãos estarem sempre comigo. Agradeço a minha noiva, futura esposa e mãe de meus futuros filhos, que me suportou quando estava estressado, alugou seus ouvidos para escutar minhas lamentações e queixas e estar sempre perto de mim. Agradeço a meus amigos de universidade, nunca fui muito enturmado, mas sempre me ajudaram no que eu precisava, me lembrando de provas, trabalhos, me mandando material de estudo, sentando no banquinho para escutar a repetida frase “Só quero me formar”. Agradeço a Dr. Carlos Ricardo Martiniano que me ajudou na escolha do tema e na elaboração deste trabalho. Agradeço a Dra. Michelle Brandão, que me cedeu gentilmente este caso clínico e teve paciência, quando lhe aperreava com as minhas dúvidas. Por fim e novamente agradeço a Deus, e não me canso de agradecer, pois sem ele nada e absolutamente nada seria possível.

“O insucesso é apenas uma oportunidade para
recomeçar com mais inteligência.”

HENRY FORD

RESUMO

As fissuras orofaciais são as anomalias mais prevalentes do complexo maxilofacial. Elas são resultantes da má fusão dos processos teciduais que formam a face, que ocorre durante o desenvolvimento embrionário. Para reabilitar tais pacientes, se faz necessário uma abordagem multidisciplinar e cirurgias precoces são utilizadas para reestabelecer lábio, palato e o suporte ósseo maxilar. Para ajudar os pacientes fissurados, a enxertia passou a ser utilizada, proporcionando o fechamento das fissuras com enxertos autógenos, que possuem certos inconvenientes. Os problemas encontrados com a utilização dessa modalidade de enxertia, foi o ponto de partida para que a engenharia tecidual desenvolvesse novas alternativas para reabilitação, sem a necessidade de uma nova cirurgia para colheita do enxerto. As proteínas morfogenéticas ósseas, como as rhBMP-2, possuem a capacidade de induzir a transformação de células mesenquimais indiferenciadas em células produtoras de tecido ósseo. Foi através dessa capacidade das proteínas morfogenéticas, que se viu a possibilidade de utilizá-las em pacientes fissurados para promover o reparo das fendas. Por esse motivo, este trabalho apresenta um caso clínico, de um paciente de 14 anos, selecionado do atendimento sistemático prestado pelo Núcleo de Assistência Integrado ao Fissurado (NAIF) do Hospital Albert Sabin em Fortaleza Ceará, para que assim possa ser mostrada a efetividade da rhBMP-2 no reparo de fissuras alveolares, por meio da tomografia e exame clínico e de uma breve revisão de literatura. O caso mostrou uma formação óssea satisfatória no defeito ósseo, seguindo a perspectiva observada na revisão, em que os estudos também apontaram uma boa quantidade de osso formado quando comparado com a modalidade convencional de enxertia por meio do enxerto autógeno de crista ilíaca.

Palavras-chave: rhBMP-2. Fissura alvéolo-palatina. Enxerto.

ABSTRACT

Orofacial fissures are the most prevalent anomalies of the maxillofacial complex. They are the result of poor fusion of the tissue processes that form the face, which occurs during embryonic development. To rehabilitate such patients, a multidisciplinary approach is necessary and early surgeries are used to reestablish the lip, palate and maxillary bone support. To assist the cleft patients, the graft was used, providing the closure of the fissures with autogenous grafts, which have certain drawbacks. The problems encountered with the use of this mode of grafting was the starting point for tissue engineering to develop new alternatives for rehabilitation, without the need for a new graft harvesting surgery. Bone morphogenetic proteins, such as rhBMP-2, have the ability to induce the transformation of undifferentiated mesenchymal cells into bone tissue-producing cells. It was through this ability of the morphogenetic proteins that the possibility of using them in patients with cracks was seen to promote the repair of the slits. For this reason, this paper presents a case of a 14-year-old patient, selected from the systematic care provided by the Center for Integrated Assistance to the Fissured (NAIF) of the Albert Sabin Hospital in Fortaleza Ceará, in order to show the effectiveness of the rhBMP-2 in the repair of alveolar fissures, through tomography and clinical examination and a brief review of the literature. The case showed a satisfactory bone formation in the bone defect, following the perspective observed in the review, in which the studies also indicated a good amount of bone formed when compared to the conventional modality of grafting through the autogenous graft iliac graft.

Keywords: rhBMP-2. Alveolus-palatine cleft. Graft.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Tomografia pré-cirúrgica.....	1
Figura 2	– Defeito em rebordo alveolar, anestesia infiltrativa.....	2
Figura 3	– Incisões: intrasulculares, relaxante e perifistular.....	3
Figura 4	– Descolamento do retalho antes da separação da mucosa nasal.....	4
Figura 5	– Descolamento do retalho depois da separação da mucosa nasal.....	5
Figura 6	– Kit do rhBMP-2.....	6
Figura 7	– Infuse ® Bone Graft (A e B).....	7
Figura 8	– Solubilização da proteína.....	8
Figura 9	– Impregnação do colágeno pela proteína óssea morfogenética.....	9
Figura10	– Enxerto com rhBMP-2 carregada na membrana de colágeno reabsorvível (MCA).....	10
Figura 11	– Sutura final com rotação de retalho.....	11
Figura 12	– Tomografia com 6 meses.....	12
Figura 13	– Tomografia com 12 meses.....	13

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
UFC	Universidade Federal do Ceará
BMP	Proteínas Morfogenéticas Ósseas
NAIF	Núcleo de Assistência Integrado aos Indivíduos Fissurados do Hospital Infantil Albert Sabin
MCA	esponja de colágeno absorvível
trad.	Tradutor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
3	RELATO DE CASO	17
4	DISCUSSÃO	25
5	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXO A – TOMOGRAFIA COMPUTADORA PRÉ-OPERATÓRIA....	32
	ANEXO B – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM SEIS	
	MESES DA CIRURGIA	33
	ANEXO C – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM UM ANO	
	DA CIRURGIA	34
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	
	ESCLARECIDO	35

1 INTRODUÇÃO

As fissuras orofaciais são as anomalias mais prevalentes do complexo maxilofacial. (LOFFREDO; FREITAS; GRIGOLLI, 2001). Sua patogênese pode ter início entre a 4 e a 12 semana de desenvolvimento embrionário, devido a dificuldade de fusão processos maxilares, nasais e palatinos que irão compor os tecidos orofaciais (VAN HOUT et al., 2011).

Por se tratar de um problema complexo, é necessário uma abordagem multiprofissional (LORENZZONI; CARCERERI; LOCKS, 2010). Cirurgias reparadoras são necessárias precocemente, como a queiloplastia e a palatoplastia, para reparo do lábio e palato respectivamente. Além de cirurgias posteriores devido ao crescimento maxilar e a falta de suporte ósseo (RIBEIRO; LEAL; THUIN, 2007).

Devido a suas características de osteocondutividade, osteoindução e imunogenicidade, o enxerto autógeno de crista ilíaca se tornou padrão ouro para o reparo de defeitos ósseos (LONGJR., 2007). Devido a estas características favoráveis, tornou-se alternativa para reparo de pacientes fissurados (ALONSO et al., 2010). A enxertia tem se mostrado de grande importância na reabilitação de pacientes fissurados, proporcionando: aumento do suporte ósseo na maxila possibilitando o tratamento ortodôntico, favorece a erupção dentária próxima a fissura (IBRAHIM et al., 2004) . Outros benefícios trazidos pela enxertia são: estabilização dos arcos maxilares, melhoria na simetria nasal e possibilidade de colocação de implantes osseointegrados na área enxertada (TRINDADE et al., 2005). Apesar de suas características benéficas supracitadas, o enxerto autógeno possui certos inconvenientes, como infecção, dor, hemorragia e lesão do nervo, trazendo morbidade para a área doadora (ALONSO et al., 2010). A dificuldade de deambular dos pacientes que são submetidos a uma nova cirurgia para colheita de osso da crista ilíaca também se apresenta como um problema comum (HERDFORD E BOYNE., 2008).

Com o advento de inúmeros avanços nos materiais cirúrgicos e na engenharia tecidual, alternativas ao enxerto autógeno de crista ilíaca, estão sendo desenvolvidos para reduzir a incidência dos problemas gerados da colheita do osso medular (DICKINSON et al., 2008).

Uma destas alternativas foi observada por Urist em 1965, quando implantou matriz óssea desmineralizada em bolsas musculares de coelho e houve a formação

de ossículos entremeados no músculo. Ele concluiu que existia alguma coisa na matriz desmineralizada que induzia a formação de células produtoras de osso. Esses agentes são as “Proteínas Morfogenéticas” ou BMP’s. Essas proteínas foram purificadas, clonadas e depois de outros estudos clínicos, foram produzidas em escala para utilização clínica (CHIN et al., 2005).

Em um breve histórico, as BMPs foram aprovadas inicialmente em 2000 pela FDA para serem utilizadas em fusão de coluna vertebral, 2004 passou a ser utilizado para promover o reparo de fraturas de tíbia, decorrido este tempo, em 2007 as proteínas morfogenéticas foram aprovadas no tratamento de levantamento do seio maxilar e aumento do rebordo alveolar atrófico para colocação de implantes osteointegrados (HERFORD, 2009).

Pesquisas têm demonstrado resultados bastante favoráveis no reparo de defeitos ósseos, por meio das proteínas morfogenéticas do osso humano. Elas fazem parte de um grupo de 40 proteínas endógenas da família das TGF-beta, que são moléculas sinalizadoras e fatores de crescimento, diretamente envolvidos no processo embrionário de crescimento e desenvolvimento ósseo, além de estarem envolvidas no reparo fisiológico de fraturas. Elas estão presentes em nosso organismo em quantidades pequenas, mas levam a formação óssea, por meio da sinalização, quimiotaxia e indução de células mesenquimais, em células formadoras de osso. Foi através dessa capacidade, que se viu a possibilidade de se utilizar as BMP’s na reconstrução de fissuras faciais e fendas palatinas (SANTOS et al., 2005) e (ALONSO et al., 2010)

O presente trabalho objetiva apresentar o tratamento de um paciente de 14 anos, portador de fissura labiopalatina unilateral, por meio de rhBMP-2.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Santos et al. (2005) em seu estudo, revisou a utilização das BMPs na utilização em reparos ósseos, os avanços e os mecanismos de ação das proteínas morfogenéticas em ossos lesionados. Segundo o autor, elas são glicoproteínas que atuam recrutando células osteoprogenitoras para as áreas com necessidade de formação óssea, induzem a mitose e a diferenciação de células mesenquimais, em células osteoprogenitoras. Devido a capacidade de formação óssea, as rhBMPs podem ser utilizadas em diversas áreas da Odontologia, Ortopedia para reparo de defeitos ósseos. A utilização das rhBMPs está indicada para grandes perdas ósseas, resultantes de trauma, ressecções tumorais, infecções ósseas.

Alonso et al. (2010) realizou um estudo comparativo, avaliando a regeneração óssea entre pacientes submetidos a enxertia convencional com enxerto autógeno de crista ilíaca e pacientes submetidos a enxertia por meio de esponja impregnada com rhBMP-2. Os pacientes possuíam entre 6 e 12 anos e a formação óssea na fissura foi avaliado com 6 e 12 meses do ato cirúrgico. Foi observada formação progressiva de osso por meio das imagens tomográficas e concluiu-se que rhBMP-2 é uma alternativa bastante viável para reabilitação de fissuras labio-palatinas, pois o mesmo resultou em regeneração óssea satisfatória comparado com o enxerto da crista ilíaca, além de eliminar a necessidade de uma nova intervenção cirurgica para obtenção do enxerto.

No estudo realizado por Herford et al. (2007), foi feito uma avaliação comparativa da utilização da proteína recombinante morfogenética humana tipo 2 (rhBMP-2), tendo como veículo de deposição no sítio, uma esponja de colágeno, na reparação óssea de fendas em pré-maxila, como alternativa a enxertia autógena de crista ilíaca. Foram utilizadas tomografias pré e pós-operatória com 4 meses do ato cirúrgico para avaliar o preenchimento ósseo na fissura. Com os resultado obtidos, os autores entraram em consenso que a taxa de preenchimento ósseo foi semelhante entre as duas modalidades de enxertia avaliada. Através disso, concluíram que rhBMP-2 é uma modalidade alternativa efetiva para induzir o reparo ósseo em pacientes fissurados.

Em seu estudo Barros et al. (2006) revisou o modo de ação, aplicação e carreadores das proteínas morfogenéticas ósseas. Segundo o autor quando elas são implantadas no sítio de reparo, elas se ligam em receptores existentes na

superfície de células mesenquimais, essa ligação induz a fosforilação de proteínas intracelulares como as SMADS que agem no núcleo da célula, induzindo uma série de eventos que resultaram na produção de matriz óssea pela célula. Segundo o estudo a utilização das BMPs , para a correção de fraturas, é uma abordagem segura e acompanhada pelo sucesso em utilizações clínicas em traumatologia e na ortopedia.

O estudo de Dickinson et al. (2008) comparou o enxerto convencional de crista ilíaca com a modalidade de enxertia utilizando (rhBMP-2), para fechar defeitos alveolares em pacientes idosos. A enxertia nesses pacientes está comumente associada a dificuldades de cicatrização, exposição do enxerto, fístulas recorrentes e ao fracasso da erupção dentária. Foram realizados exames intra-orais, por palpação, fotografias e tomografias. A morbidez do paciente também foi avaliada. Diante dos resultados obtidos, os autores concluíram que a utilização de rhBMP-2, nestes pacientes resultou em melhoras da cicatrização e redução da morbidade, quando comparado com a enxertia por crista ilíaca.

Carvalho (2011) avaliou a regeneração óssea, em pacientes com fissura labiopalatinas completa unilateral, utilizando proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) em membrana de colágeno reabsorvido. A comparação foi feita com o padrão ouro, que corresponde ao enxerto autógeno de crista ilíaca. A formação óssea foi avaliada por meio de radiografias e tomografias com 6 meses e 1 ano da cirurgia. O autor concluiu que a utilização rhBMP-2 trouxe resultados semelhantes ao enxerto de osso autógeno de crista ilíaca, na reabilitação cirúrgica de pacientes portadores de fissuras labiopalatinas.

Herford e Boyne (2008) em seu estudo, revisou a utilização do rhBMP- 2 em 14 pacientes, para observar seus efeitos no reparo de defeitos de continuidade óssea, resultantes de neoplasias e defeitos secundários a osteomielite. Nos indivíduos participantes do estudo foi utilizado, além do material reparador, um transportador de colágeno que serviu de arcaboloço. Por meio do exame de palpação, notou-se presença de osso neoformado, com 3 a 4 meses do procedimento cirúrgico e constatação da presença óssea, por meio de radiografias, com 5 a 6 meses. Concluiu-se então, que a utilização de rhBMP-2, no reparo de grandes defeitos ósseos, resultou em excelentes resultados na regeneração óssea, possibilitando o retorno das funções das áreas afetadas. Apontando, assim, o apoio a utilização dessa técnica, como alternativa ao enxerto ósseo autógeno para tratamento de

lesões de mandíbula e demais ossos da face.

Wouter van Hout et al. (2011) em sua revisão sistemática, avaliou a engenharia tecidual, utilizando fatores de crescimento, entre eles rhBMP-2, para promover o reparo e reconstrução de fendas alveolares em lábio, palato e alvéolo. Cento e noventa artigos foram encontrados com os termos pesquisados, mas somente três se adequavam aos critérios de seleção. Nestes três artigos se faz uma comparação por meio de exames clínicos e radiográficos a utilização de rhBMP-2 e enxerto autógeno de crista ilíaca. Foi observado que as duas modalidades apresentaram resultados semelhantes, quanto a formação óssea. Tais resultados apontam, que a utilização de rhBMP-2 na reparação óssea de pacientes fissurados é uma modalidade promissora de tratamento.

3 RELATO DE CASO

Paciente XXX, com 14 de idade, sexo masculino, portador de fissura de lábio e palato, com indicação para enxertia, selecionado de um estudo realizado e cedido gentilmente pela Dra. Michelle Brandão, onde foi avaliado o volume, a altura, a largura, a dor e o edema, em 21 pacientes que foram submetidos a enxertia, utilizando rhBMP-2 ou enxerto de crista ilíaca. Todos os pacientes são acompanhados pelo Núcleo de Assistência Integrado aos Indivíduos Fissurados do Hospital Infantil Albert Sabin (NAIF) de Fortaleza. Neste caso clínico, o paciente foi submetido a cirurgia reparadora para correção da fenda alveolar, utilizando rhBMP-2 em esponja de colágeno absorvível (MCA).

O tratamento foi realizado em conformidade com as autorizações prévias concedidas pelos Comitês de Ética das instituições: proponente (São Leopoldo Mandic) e coparticipante (Hospital Infantil Albert Sabin). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos responsáveis do indivíduo.

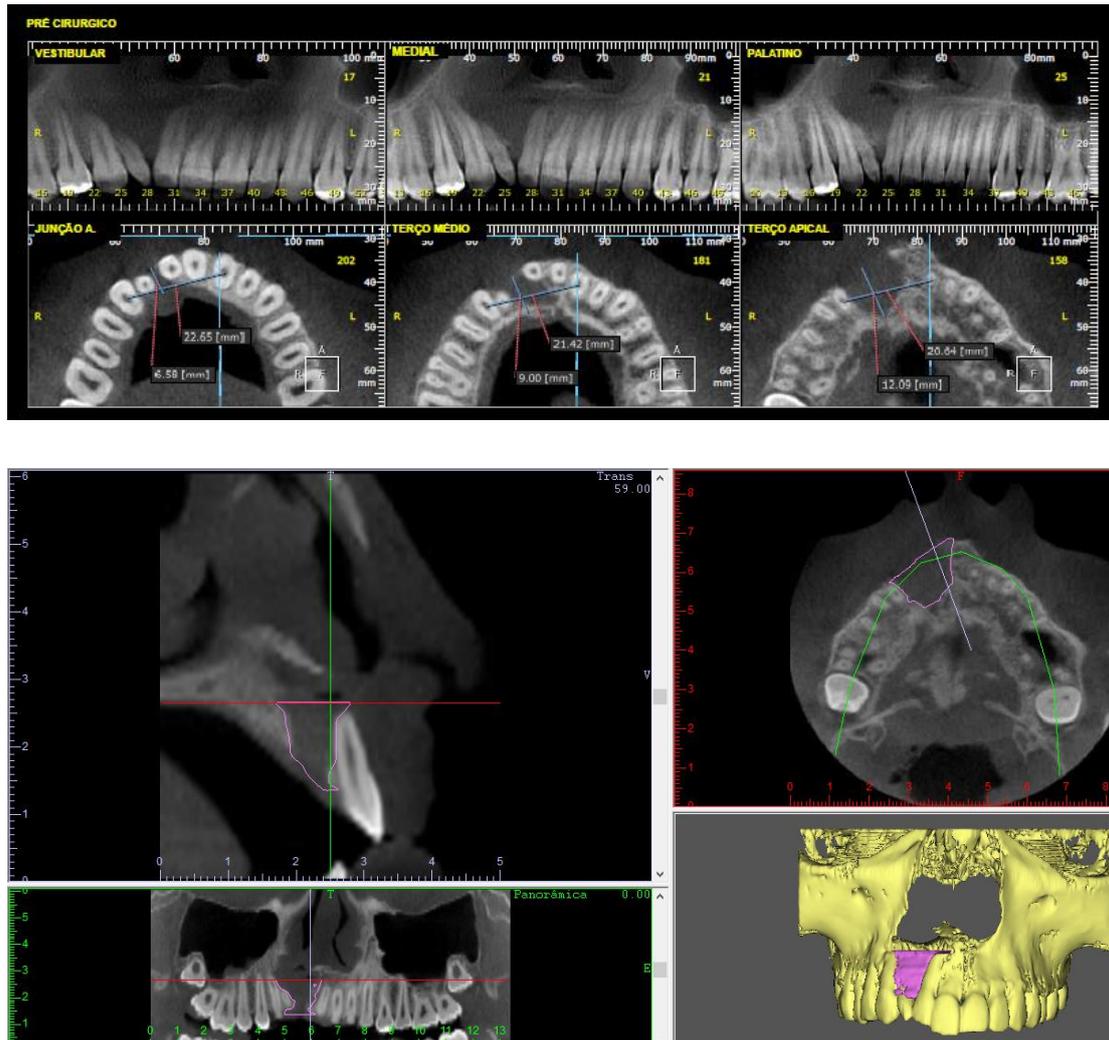
Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados no Hospital Infantil Albert Sabin em Fortaleza-Ceará-Brasil.

Tomografias computadorizadas de feixe cônico foram realizadas em três períodos, período pré-cirúrgico, 6 meses e 12 meses após a cirurgia, na Clínica Radiológica Oral Scan, Fortaleza-Ceará, sem conflitos de interesse com instituição deste estudo, obtidas com o plano axial paralelo ao plano palatino maxilar do indivíduo que foi posicionado com o plano sagital mediano perpendicular ao solo.

A obtenção da imagem foi realizada por meio do tomógrafo de feixe cônico (GXCB-500 Imaging System – cone bean, Imaging Sciences International, Hatfield, USA), com FOV (Field of the View-campo de visão) de 8cm x 8cm, tempo de exposição de 20 segundos e resolução de 0,3 voxels.

As cirurgia foi executada sob anestesia local diluída em 80ml de soro fisiológico a 0,9% + 20ml de lidocaína sem vasoconstrictor + uma ampola de adrenalina na diluição de 1:200.000. Foi infiltrado 1ml por quilo de peso do indivíduo. Também foi realizada a infiltração com anestésico local na região de fundo de vestíbulo da maxila em ambos os lados da fissura alveolar e na região palatal, com uma agulha de pequeno calibre (agulha de insulina ou 25\7) (figura 2).

Figura 1 – Tomografia pré-cirúrgica.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Figura 2 – Defeito em rebordo alveolar, anestesia infiltrativa local.



Fonte: Dra. Michele Brandão

O procedimento cirúrgico e exposição do defeito alveolar foi realizada por um cirurgião bucomaxilofacial. Ampla exposição da área da fissura foi realizada

mediante incisões intrasulculares, de dois a três dentes de cada lado da fissura e uma incisão perifistular, a fim de rebater o tecido mole e ajudar a fechar e isolar a cavidade nasal. Caso fosse necessário, realizar-se-ia uma incisão relaxante, na porção posterior do retalho, para dar-lhe maior passividade, ajudando no seu fechamento e evitando assim, lacerações e deiscências da sutura (figuras 3 e 4).

Figura 3 - Incisões: intrasulculares, relaxante e perifistular.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Figura 4 – Descolamento do retalho antes da separação da mucosa nasal.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Após realizada a incisão, foi procedido um cuidadoso deslocamento mucoperiosteal, de espessura total, a fim de expôr toda a área da fissura. Quando presente na região da fissura uma junção das mucosas do retalho vestibular com a da fossa nasal e a do palato, realizou-se uma dissecação cuidadosa a fim de evitar lacerações. Como efeito, foi isolada a mucosa nasal dos retalhos palatal e vestibular, jogando-a para superior e posterior à região da fissura. Nos casos em que houve laceração da mucosa nasal, esta foi suturada com fio reabsorvível do tipo vicril 4.0 (figura 5).

Figura 5- Descolamento do retalho depois da separação da mucosa nasal.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Após a exposição do defeito ósseo, foi seguida as recomendações do fabricante para reconstituir o BMP pó dentro da solução. No *kit* de 2,8mL de rhBMP-2, Infuse® Bone Graft (Medtronic, Memphis, TN), uma membrana de colágeno com rhBMP-2 liofilizada foi utilizada como fonte de proteína morfogenética óssea. Antes da implantação, a rhBMP-2 foi reconstituída com água estéril (3,2 mg/mL) por 15 minutos para sua solubilização e homogeneização. Cada 1 ml da solução continha 1,5 mg de rhBMP-2.

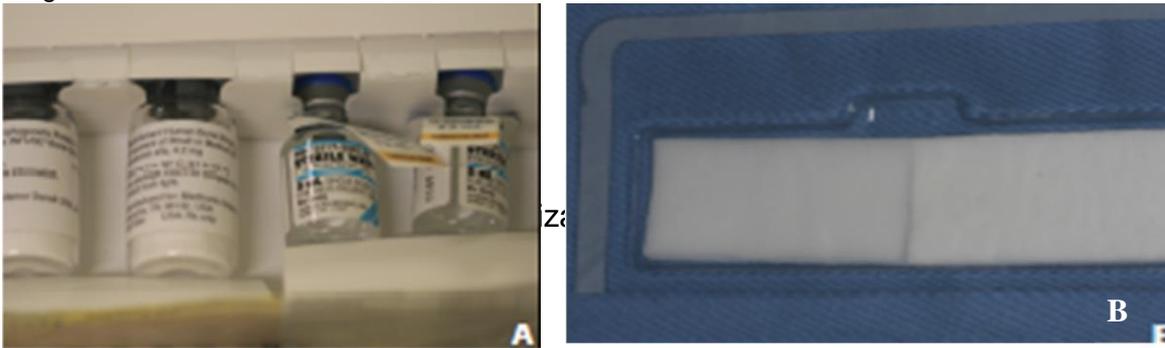
A solução resultante contendo rhBMP-2 foi transferida para uma seringa estéril e aplicada à esponja de colágeno. De maneira organizada, gotas líquidas foram aplicadas para distribuir igualmente a BMP na esponja. O líquido inteiro foi colocado sobre a esponja. Pelo menos 15 minutos foram permitidos para o BMP em solução se ligar à esponja de colágeno. Passados 15 minutos, a esponja foi cortada em tiras de aproximadamente 15 mm de largura. As tiras de esponja foram utilizadas para preencher o defeito da fissura alveolar, conforme necessário (figuras 6, 7 e 8 (A) e (B), 9 e 10).

Figura 6 – Kit do rhBMP-2.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Figura 7 – Infuse © Bone Graft .



Figuras 8-Solubilização da proteína.



Fonte: Dra. Michele Brandão

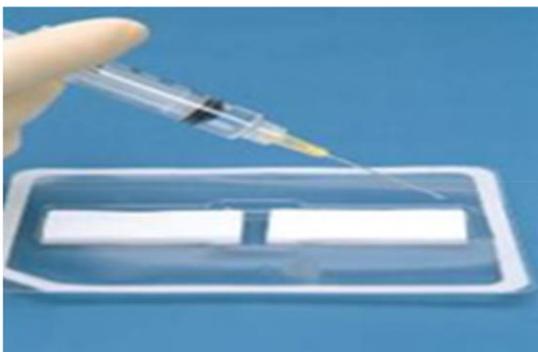


Fonte: Dra. Michele Brandão

Legenda: A) Solubilização da proteína;

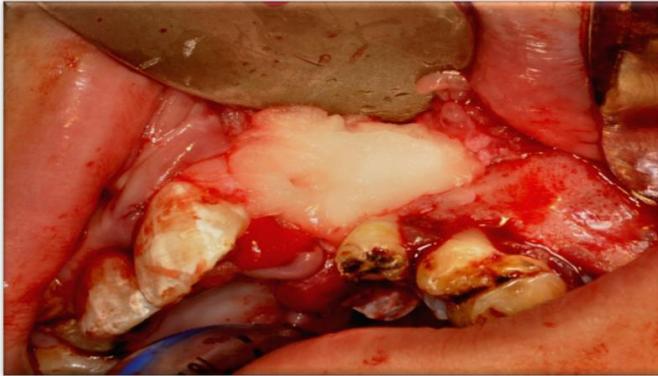
B) Solubilização da proteína

Figura 9 - Impregnação do colágeno pela proteína óssea morfogenética.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Figura 10 - Enxerto com rhBMP-2 carreada na membrana de colágeno reabsorvível (MCA).



Fonte: Dra. Michele Brandão

Após a colocação do enxerto no leito receptor, o retalho foi reposicionado sem ocasionar tensões para evitar deiscências da sutura e consequente exposição do retalho. A sutura foi realizada com fio com pontos simples interrompidos, utilizando fio de sutura reabsorvível do tipo vicril 4-0. (figura 11).

Figura 11 - Sutura final com rotação de retalho.

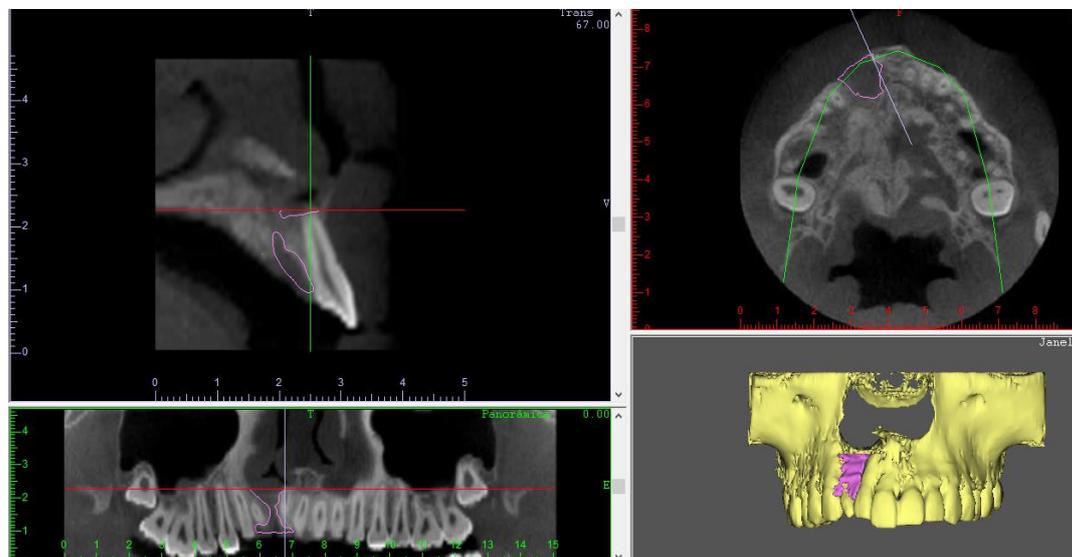


Fonte: Dra. Michele Brandão

No pós operatório foi realizado antibióticoterapia profilática com cefalotina via parenteral, de acordo com o peso do indivíduo (Keflin, 25mg/kg/dia) dividida em três doses de oito em oito horas; e a analgesia com dipirona injetável (50mg/kg/dia) dividida em quatro doses de seis em seis horas, enquanto o indivíduo permanecesse no hospital. Após a alta hospitalar, foi administrada antibioticoterapia terapêutica via oral (amoxicilina, 25mg/kg/dia) dividida em três doses de oito em oito horas, até completar sete dias de tratamento. A dipirona passou para a apresentação em gotas, de acordo com o peso do indivíduo (1 gota por kg), cada seis horas por sete dias. O paciente recebeu alta após 24 horas.

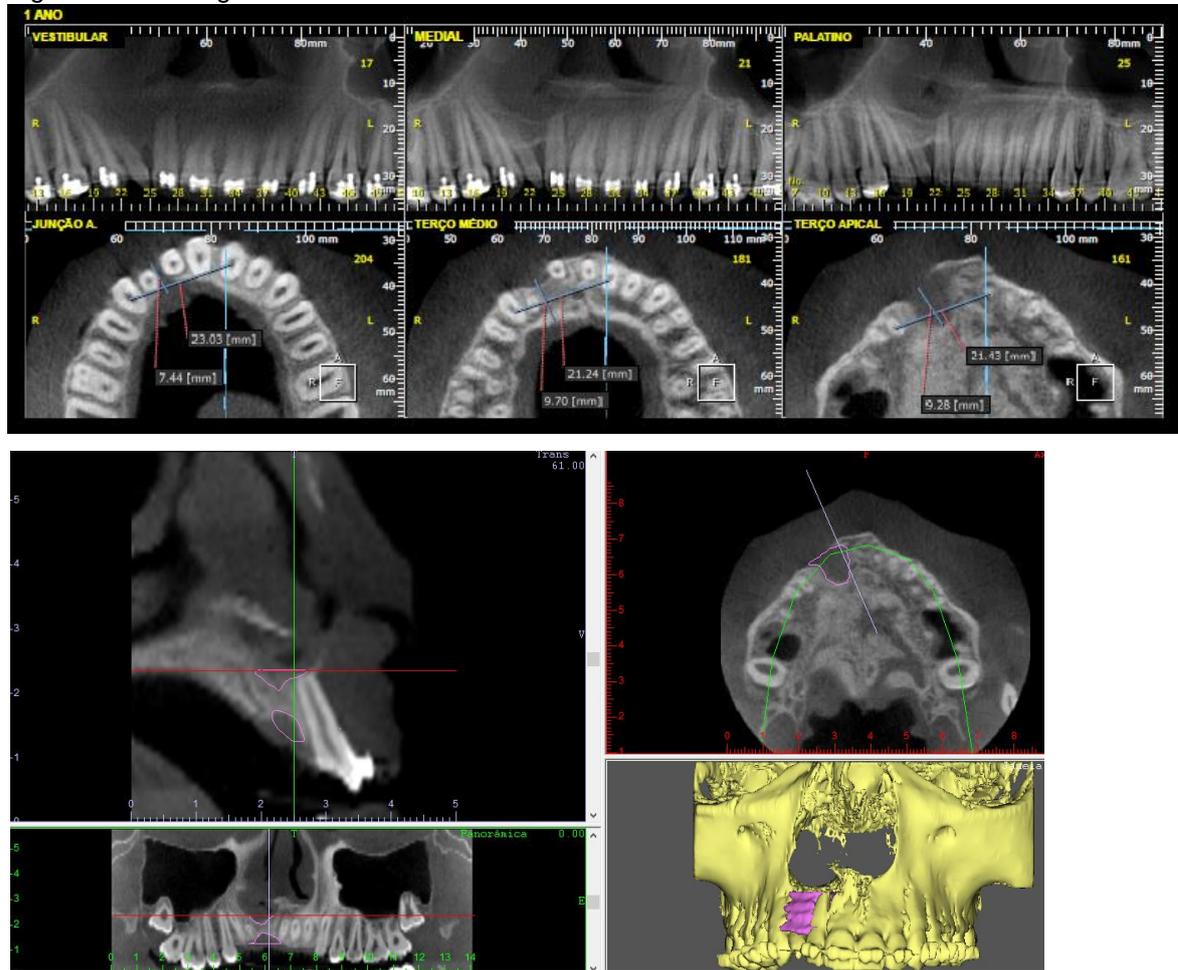
Por meio da comparação entre as tomografias pré-cirúrgicas, com 6 meses e 12 meses do procedimento reparador, observou-se uma formação óssea progressiva na fissura, possibilitando a estabilização dos maxilares e posterior tratamento ortodôntico e reabilitação protética ou por meio de implantes.

Figura 12 – Tomografia com 6 meses.



Fonte: Dra. Michele Brandão

Figura 13 – Tomografia com 12 meses.



Fonte: Dra. Michele Brandão

4 DISCUSSÃO

A reconstrução das fissuras orofaciais em crianças, ainda é considerada um grande desafio para os cirurgiões bucomaxilo faciais, embora resultados muito bons tenham sido obtido por meio da enxertia de osso autógeno de crista ilíaca (ALONSO et al., 2010).

Dickinson et al. (2008) relata que Alternativas à utilização do enxerto autógeno de crista ilíaca, estão sendo desenvolvidas constantemente devido aos avanços nos materiais cirúrgicos e na engenharia tecidual, na tentativa de minimizar os problemas gerados da colheita do enxerto autógeno.

As “proteínas morfogenéticas” que se apresentaram como uma dessas alternativas na utilização de cirurgias bucomaxilofaciais de reconstrução óssea, foram as BMPs-2, 4 e 7, devido a sua capacidade de induzir células mesenquimais a se tornarem osteoblastos (HERFORD et al., 2007).

Elas se ligam a receptores na superfície de células mesenquimais indiferenciadas. Após essa ligação, ocorre a fosforilação da proteína SMAD que atua no núcleo celular induzindo a expressão de osteocalcina, proteína específica de células produtoras de osso. É através desse mecanismo que células mesenquimais indiferenciadas se tornam osteoblastos e condroblastos. Enquanto existir receptores ligantes para rhBMP-2, haverá esse processo e conseqüente formação óssea (BARROS et al., 2006). Devido a presença inicial de receptores e rhBMP-2 é observado uma formação progressiva de osso no local de reparo, evidenciado pelas tomografias de 6 e 12 meses.

O sucesso cirúrgico na enxertia em pacientes com fissuras maxilares é encontrado quando a enxertia é realizada no final da dentição mista. Devido os resultados obtidos serem melhores neste período, artigos como (Herford et al., 2007; Alonso et al., 2010; Carvalho, 2011) apresentaram a reconstrução das fendas dos pacientes fissurados no final da dentição mista, onde as raízes dos caninos estão com $\frac{1}{2}$ a $\frac{2}{3}$ de desenvolvimento. Isso indica que o crescimento maxilar estabilizou e que o enxerto não afetará este crescimento, além de que a presença da erupção do canino contribui para a permanência do enxerto. (LEAL, 2016) e (TRINDADE et al., 2005). O estudo de Dickinson et al., (2008) mostra que se for perdido este período da dentição mista, a enxertia convencional comumente vai vim acompanhada de certos inconvenientes como dificuldades de cicatrização, exposição do enxerto,

fístulas recorrentes e ao fracasso da erupção dentária. Mas seu estudo mostrou que pacientes com osso maduro, utilizando a enxertia com rhBMP-2, apresentaram boa formação óssea e minimização dos problemas que normalmente surgem com a enxertia autógena com crista ilíaca.

Neovius et al. (2013), Concordando com autores como Herford e Boyne (2008) e van Hout et al. (2011), relata a boa quantidade óssea formada pela aplicação de rhBMP-2 na área enxertada em pacientes fissurados, mas resalta, que doses mais elevadas de rhBMP-2 no sítio, induz um inchaço gengival grave que pode limitar o uso de BMP-2 nos pacientes. Alonso et al., (2010) também observou um forte inchaço no pós-operatório em 3, cerca de 37,5%, mas tal inchaço não foi atribuído a dose de rhBMP-2. Tal fato não foi observado neste caso, pois o mesmo utilizou a dose recomendada pelo fabricante.

Mesmo com vários anos de pesquisa sobre as BMPs, estudos como o de (Herford et al., 2007; Herford e Boyne (2008) Alonso et al., 2010; Carvalho, 2011 são necessários para mostrar a efetividade destas proteínas na formação óssea para promover o reparo de pacientes com deformidades ósseas ou perdas patológicas de tecido ósseo.

Dickison et al.,(2008) observou uma maior formação óssea no grupo de pacientes fissurados tratados com rhBMP-2, cerca de 95% em comparação ao grupo de pacientes que receberam enxerto de crista ilíaca, com cerca de 63% de formação óssea. Já Alonso et al., (2010) e Herford et al., (2007) evidenciaram uma formação óssea ligeiramente menor na área da fissura, cerca de 5,8% e 7%, nos pacientes tratados com BMP, em comparação aos tratados com enxerto de crista ilíaca, mas essa diferença não se mostrou significativa. Em relação a altura óssea Alonso et al., (2010) encontrou uma menor altura óssea nos pacientes tratados com rhBMP-2 do que nos tratados com enxerto de crista ilíaca, o mesmo fato foi diferente no estudo de Dickinson et al., (2008) fazendo a mesma avaliação, encontrou uma maior altura nos pacientes submetidos a enxertia com rhBMP-2.

Os estudos encontrados na literatura que utilizaram rhBMP-2 para efetuar o reparo de fissuras, todos foram com o kit de BMP (Infuse® Bone Graft). O mesmo kit foi utilizado neste caso, constituído por rhBMP-2 incluído em uma esponja de colágeno bovino reabsorvível. Segundo Barros et al. (2006) essa esponja forma o arcabolo necessário para a formação do novo osso, mantém quantidades críticas de BMP no local de reparo, evitando calcificações ectópicas. Essas calcificações

ectópicas não foram observadas por Alonson et al., (2010). Mas Dickinson et al. (2008), preferiu não utilizar BMP-2 em pacientes em crescimento, devido a estudos laboratoriais de formação ectópica de osso. Utilizando para estes pacientes em crescimento, enxerto de crista ilíaca. Para van Hout et al. (2011), a utilização dessa esponja tras resultados favoráveis no reparo ósseo. Neste caso, o arcação de colágeno foi cortado em várias tiras para promover o preenchimento do defeito ósseo, mas no estudo de Dickinson et al. (2008) foram realizados apenas um corte na esponja de colágeno dividindo-a em 1/3 e 2/3. A matriz maior foi utilizada para preencher o defeito e a menor foi instalada na base alar do nariz para seu suporte.

Para Herford e Boyne (2008), existe necessidade manter o espaço a ser preenchido com a nova formação óssea, por meio de uma malha de titânio. Para o autor, devido a falta de suporte e estabilidade da esponja de colágeno, a formação óssea pode ficar prejudicada na fenda. No caso, houve uma boa formação óssea, mesmo com a utilização da esponja, mas caso fosse utilizado uma malha de titânio talvez a formação óssea fosse maior.

Na avaliação da formação óssea na área de reparo, neste caso foi utilizado tomografias computadorizadas. Para Feichtinger et al.,(2008) a utilização de radiografias convencionais bidimensionais podem levar a erros de avaliação quanto ao preenchimento ósseo. Mas Herford e Boyne (2008), realizou a sua avaliação do preenchimento ósseo por meio de radiografias convencionais, mesmo havendo distorção, prejudicando a avaliação.

Um fator relatado na literatura que se mostrou de grande importância durante a avaliação de formação óssea, foi o tempo. No estudo de Alonso et al. (2010), em que foram aferidos o preenchimento ósseo nos pacientes submetidos a enxertia com rhBMP-2, por meio de tomografias de 6 e 12 meses, como neste caso, o preenchimento ósseo se mostrou maior na tomografia de 12 meses do que na de 6 meses, mostrando que houve uma formação óssea progressiva. O mesmo fato não foi observado no estudo de Herford et al. (2007), mas a sua avaliação do preenchimento ósseo foi realizada com apenas 4 meses do procedimento cirúrgico. Van Hout et al. (2011) diz que talvez este período tenha sido muito curto para realizar a avaliação da formação óssea e que possivelmente se um tempo maior fosse aguardado para refazer a aferição, resultados melhores seriam encontrados em relação ao preenchimento ósseo.

Neste caso clínico foi observado uma maior formação óssea no corte

intermediário, o que pode ser justificado pelo processo de erupção do canino que induz a formação óssea quando associado ao enxerto.

Este fato também foi observado nas tomografias de 6 e 12 meses por Carvalho (2011), em que os pacientes submetidos a enxertia com rhBMP-2 e osso autógeno de crista ilíaca, apresentaram maior formação óssea no corte intermediário, isso devido a presença da coroa do canino. Tal fato não foi encontrado na avaliação de Alonson et al., (2010) que constatou uma maior formação óssea na região apical da fenda maxilar.

O estudo de van Hout et al. (2011), mostrou resultados favoráveis na reconstrução de fendas alveolares com rhBMP-2, onde esta alternativa resultou: encurtamento da operação, ausência de morbidade do hospedeiro, redução do custo de internação e boa formação óssea em indivíduos esqueleticamente maduros. Para mostrar a qualidade óssea formada, Alonso et al., (2010) relatou que tanto nos pacientes tratados com rhBMP-2 como nos pacientes submetidos a enxertia autógena com crista ilíaca, houve erupção dentária na região enxertada sem complicações. Já Dickinson et al., (2007) para evidenciar a qualidade da osseointegração nos pacientes submetidos a enxertia com rhBMP-2, relata que dos 9 pacientes submetidos a essa modalidade de enxertia, 2 foram reabilitados por implantes no local do enxerto. Mesmo com esses resultados favoráveis van Hout et al. (2011) diz que mais estudos são necessário para avaliar a qualidade óssea formada nos pacientes submetidos a enxertia por meio de rhBMP-2.

5 CONCLUSÃO

Diante do resultado obtido pela utilização de rhBMP-2 no caso apresentado, conclui-se que as proteínas morfogenéticas é uma alternativa bastante viável para promover a reconstrução óssea no defeito apresentado por pacientes fissurados. Ajuda a evitar maior morbidade resultante da colheita de enxertos de origem autógena, promovendo resultados semelhantes na estabilização da maxila e possibilitando suporte ósseo para posterior tratamento ortodôntico, reabilitação protética ou por implantes.

6 REFERÊNCIAS

ALONSO, Nivaldo et al. 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**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.1183-1189, out. 2010. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tec.2009.0824>.

CARVALHO, Roberta Martinelli. **Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina**. 2011. 131 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, Bauru, 2011.

CHIN, Martin et al. Repair of Alveolar Clefts with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein (rhBMP-2) in Patients with Clefts. **Journal Of Craniofacial Surgery**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.778-789, set. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.scs.0000166802.49021.01>

DICKINSON, Brian P. et al. Reduced Morbidity and Improved Healing with Bone Morphogenetic Protein-2 in Older Patients with Alveolar Cleft Defects. **Plastic And Reconstructive Surgery**, [s.l.], v. 121, n. 1, p.209-217, jan. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.prs.0000293870.64781.12>.

FEICHTINGER, Matthias et al. Three-dimensional evaluation of secondary alveolar bone grafting using a 3D- navigation system based on computed tomography: a two-year follow-up. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.278-282, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.12.010>.

HERFORD, Alan S. et al. Bone Morphogenetic Protein-Induced Repair of the Premaxillary Cleft. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 65, n. 11, p.2136-2141, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.670>.

HERFORD, Alan S. RhBMP-2 as an Option for Reconstructing Mandibular Continuity Defects. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 67, n. 12, p.2679-2684, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.096>.

HERFORD, Alan S.; BOYNE, Philip J.. Reconstruction of Mandibular Continuity Defects With Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2). **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.616-624, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.021>.

IBRAHIM, Danilo et al. Enxerto ósseo alveolar secundário em pacientes portadores de fissuras lábio-palatais: um protocolo de tratamento. **Rev. Fac. Odontol. Lins (impr.)**, Piracicaba, v. 2, n. 16, p.13-18, dez. 2004. LEAL, Claudia Resende. **Enxerto alveolar com proteína Óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina: influência da idade, do cirurgião, do tipo e**

da amplitude da fissura. 2016. 85 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, Bauru, 2016.

LOFFREDO, Leonor de Castro Monteiro; FREITAS, José Alberto de Souza; GRIGOLLI, Ana A Gomes. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. **Revista de Saude Pública**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.571-575, dez. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102001000600011>.

LONGJR., William G. de. Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma Surgery. **The Journal Of Bone And Joint Surgery (american)**, [s.l.], v. 89, n. 3, p.649-658, 1 mar. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.2106/jbjs.f.00465>.

LORENZZONI, Daniela; CARCERERI, Daniela Lemos; LOCKS, Arno. The importance of multi-professional, interdisciplinary care in rehabilitation and health promotion directed at patients with cleft lip/palate. **Revista Odonto Ciência (online)**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.198-203, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-65232010000200018>.

NEOVIUS, E. et al. 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**, [s.l.], v. 66, n. 1, p.37-42, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2012.08.015>.

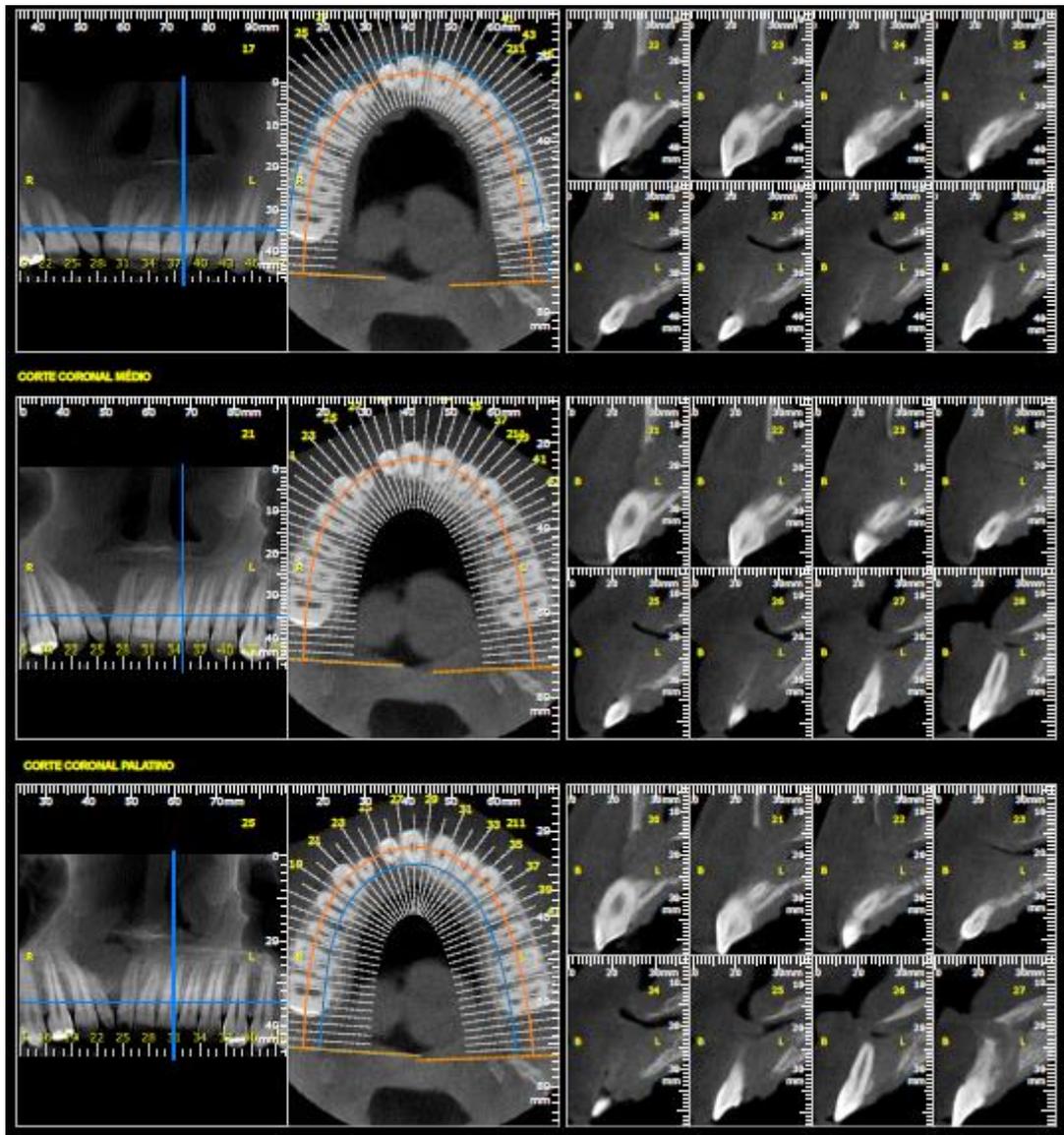
RIBEIRO, Alexandre de Almeida; LEAL, Luase; THUIN, Rawlson de. Análise morfológica dos fissurados de lábio e palato do Centro de Tratamento de Anomalias Craniofaciais do Estado do Rio de Janeiro. **R Dental Press Ortodon Ortop Facial**, Maringá, v. 12, n. 5, p.109-118, nov. 2007.

SANTOS, Antônio Aparecido dos et al. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. **Acta Ortopédica Brasileira**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.194-195, 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-78522005000400009>.

TRINDADE, Ivy Kiemle et al. Long-term radiographic assessment of secondary alveolar bone grafting outcomes in patients with alveolar clefts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**, [s.l.], v. 100, n. 3, p.271-277, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.03.012>.

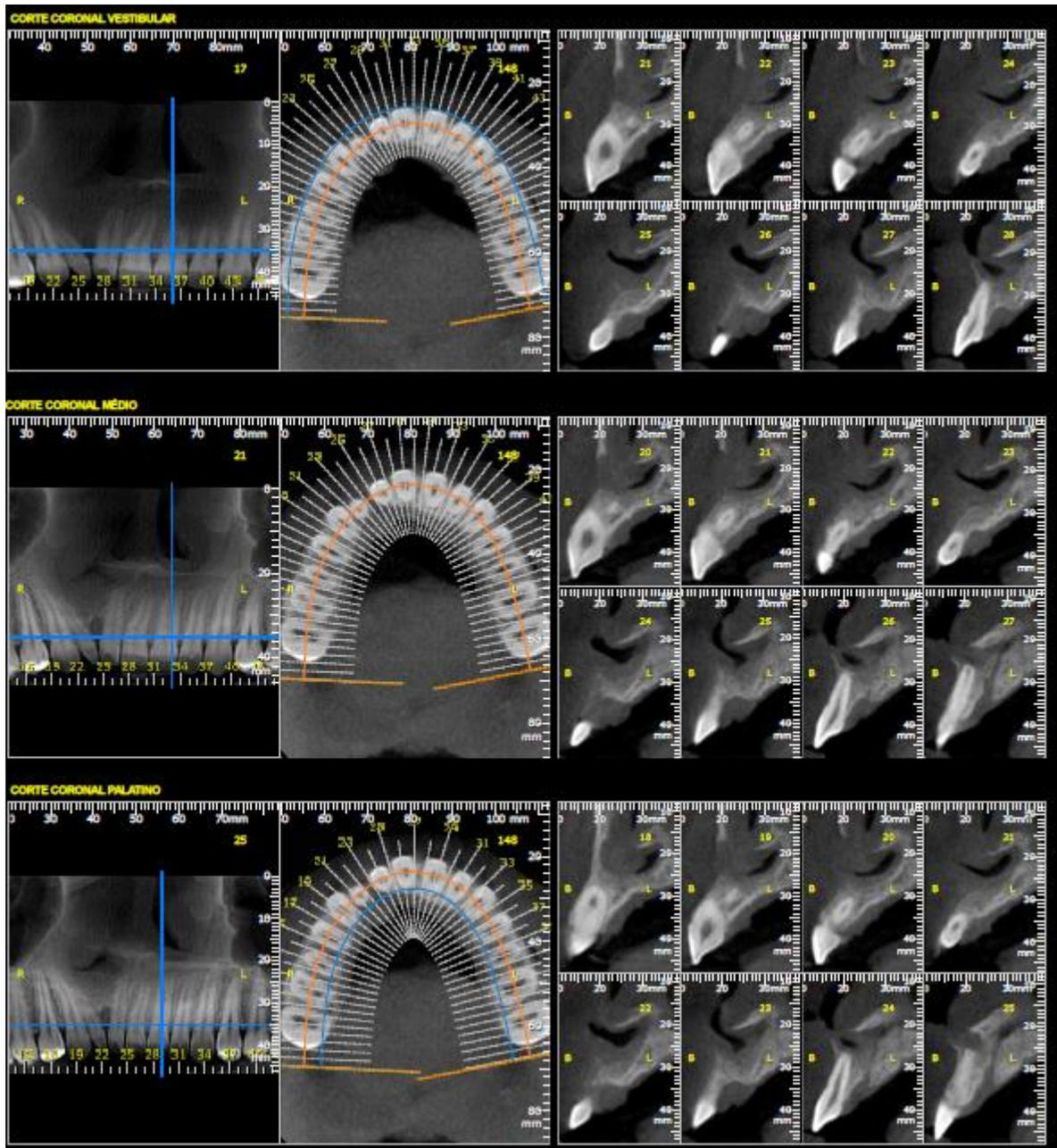
VAN HOUT, Wouter M. M. T. et al. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. **Clinical Oral Investigations**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.297-303, 5 abr. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-011-0547-6>.

ANEXO A – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA PRÉ-OPERATÓRIA



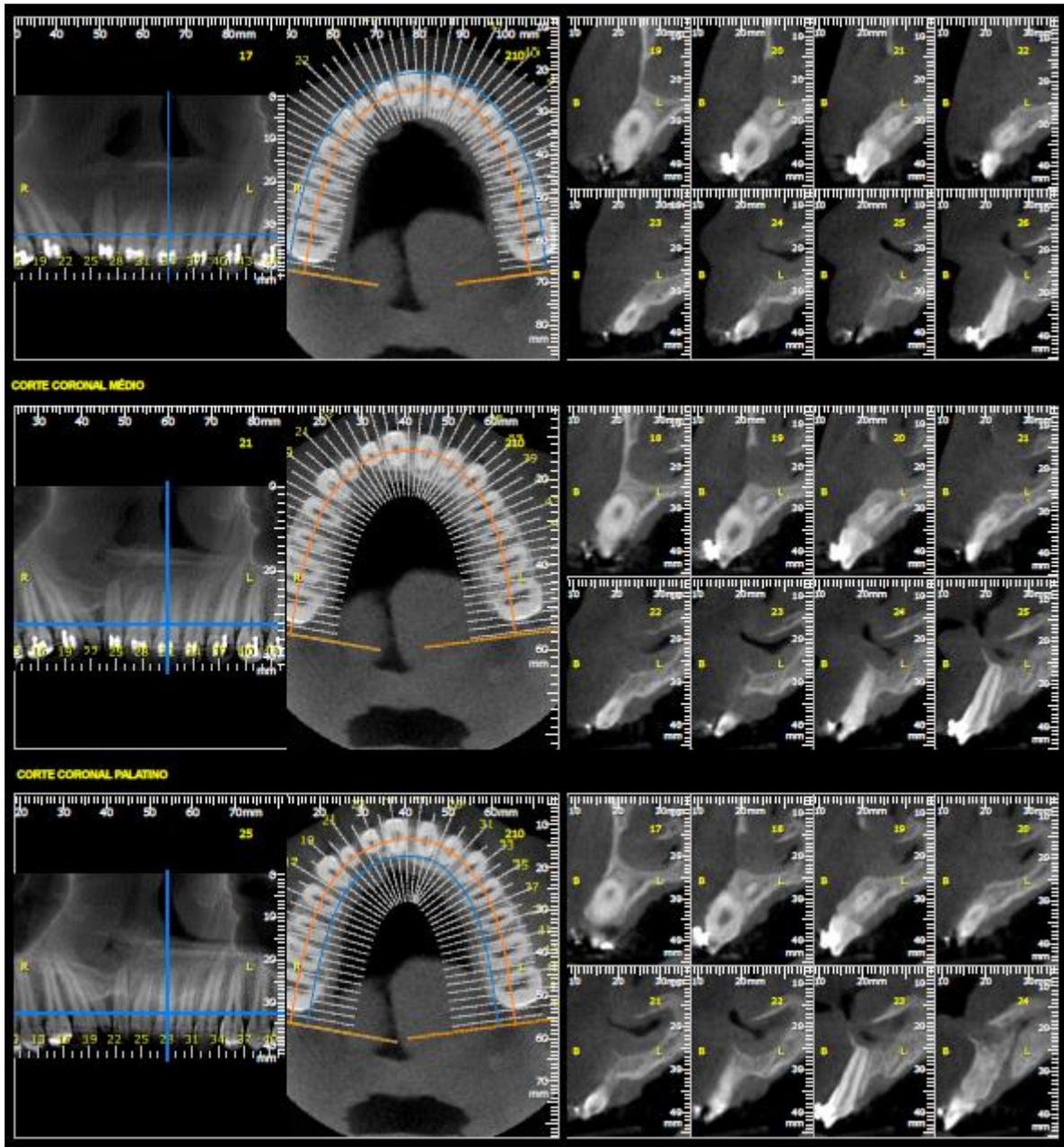
Fonte: Dra. Michele Brandão

ANEXO B – TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS COM SEIS MESES DA CIRURGIA



Fonte: Dra. Michele Brandão

ANEXO C – TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS COM UM ANO



Fonte: Dra. Michele Brandão

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO




TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação
 Título do Projeto: **Reconstrução de fenda alveolar: uma análise tomográfica comparativa do enxerto ósseo de crista ilíaca e cirurgia reparadora com proteína morfogenética (rhBMP-2).**

Pesquisador Responsável: Michele Brandão do Nascimento
 Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: C. P. O. SÃO LEOPOLDO MANDIC
 Telefones para contato: (85) 99860182 - (85) 88779464

Nome do voluntário: Paulo Sergio dos Santos Filho
 Idade: 14 anos R.G. 2008760540-0
 Responsável legal (quando for o caso): Rosa Maria de Fritos Lima
 R.G. Responsável legal: 2001005023257

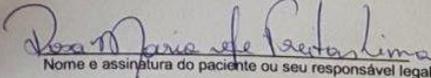
O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **Reconstrução de fenda alveolar: uma análise tomográfica comparativa do enxerto ósseo de crista ilíaca e cirurgia reparadora com proteína morfogenética (rhBMP-2)**, de responsabilidade da pesquisadora Michele Brandão do Nascimento CRO-CE: 5656, sob a orientação do Dr. Antônio Marcos Montagner, após a leitura detalhada deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, esclarecendo o tipo de tratamento que será realizado, não restando qualquer dúvida a respeito do lido e explicado, permite seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa que tem como objetivo analisar exames de raio x e tomografias que foram feitos antes e com 6 meses e 12 meses após a cirurgia realizada normalmente no serviço do Hospital Infantil Albert Sabin, no total de três exames de imagem, sem nenhum custo para os pacientes. Estes exames servirão para acompanhar, por um ano, a formação do osso que ocorrerá no local da fissura utilizando os métodos de enxerto ósseo retirado do osso da coxa ou o método de uso das substâncias formadoras de osso, na correção da fenda alveolar que serão realizados no Hospital Infantil Albert Sabin. Os pacientes da pesquisa serão em número de vinte pessoas selecionados a partir do atendimento sistemático prestado pelo Núcleo de Assistência Integrado ao Fissurado (NAIF) do Hospital Infantil Albert Sabin em Fortaleza-Ceará. O tempo gasto nos exames é de 30 minutos, não provocam dor e são seguros com baixo risco à saúde. Sua participação é voluntária, portanto não terá gastos.

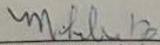
Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar dessa pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas serão utilizadas em um estudo científico e guardado o sigilo profissional.

Em caso de dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o investigador do estudo Michele Brandão do Nascimento – (85) 99860182 ou sua equipe. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital Infantil Albert Sabin, pelo telefone: 31014200.

Eu, Rosa Maria de Fritos, RG nº 2001005023257, responsável legal por Paulo Sergio dos Santos, RG nº 2008760540-0 declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Fortaleza, ____ de ____ de ____


 Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal


 Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento