

FUNDAMENTAÇÃO RACIONAL PARA A UTILIZAÇÃO DE FATORES DE CRESCIMENTO PRP, PRP, PDGF E BMPS EM TRANSPLANTES ÓSSEOS

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 02/12/2024

Felipe Moraes Alecrim

Professor do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau - Professor da Faculdade de Medicina de Garanhuns – AFYA

Vanessa Cristina Souza e Silva Gomes

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Deborah de Albuquerque Barros

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Keila Tatiane da Silva Siqueira

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Marislan Tenório Baía

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Italo Rocha Beserra

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Ildelânia Araújo de Macêdo

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Osmar Vieira Santos

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Janiele Alexandre da Silva

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Milena Thainara Pereira Martins

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Nayara Jessy de Oliveira

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

Nadiely Ferreira dos Santos

Discente do curso de Odontologia da Faculdade Maurício de Nassau.

RESUMO: O tecido ósseo manifesta uma inquestionável capacidade de se renovar constantemente e, simultaneamente, de se regenerar. Tais processos são conduzidos por meio de uma complexa cascata de eventos biológicos, influenciados por diversos fatores de crescimento segregados por células ósseas e células reativas presentes no local da lesão. Os fatores de crescimento constituem uma classe de agentes biológicos naturais que regulam os principais eventos celulares envolvidos na reparação tecidual, tais como a proliferação celular, quimiotaxia, diferenciação e síntese da matriz, por meio da interação com

receptores específicos na superfície celular. Frente a perdas ósseas consideráveis, a área da implantodontia dispõe de diversas técnicas para a reconstrução do tecido ósseo previamente à colocação de implantes dentários. A literatura científica detalha extensivamente as vantagens dos enxertos ósseos autólogos sobre os aloplásticos e xenógenos, devido às suas propriedades de osteoindução, osteocondução e osteogênese. Os enxertos ósseos autólogos liberam uma variedade de moléculas, incluindo fatores de crescimento, os quais podem direcionar as células mesenquimais envolvidas na regeneração óssea. Este estudo constitui uma revisão da literatura científica, cujo objetivo é avaliar os desfechos clínicos e histológicos dos fatores de crescimento PDGF e BMP e dos concentrados plaquetários PRF e PRP na regeneração óssea, considerando estudos *in vitro*, em animais e em seres humanos. Para tal fim, foram conduzidas buscas por artigos publicados em inglês ou português, nas bases de dados PubMed, Medline, entre outras, utilizando os termos “fatores de crescimento”, “regeneração óssea”, “engenharia de tecidos”, “enxerto ósseo”, “PRF”, “PRP”, “PDGF”, “BMPs”. A revisão da literatura revela que o PDGF desempenha um papel importante na regeneração óssea quando combinado com outros materiais, enquanto as BMPrh-2 melhoram e aceleram o processo de regeneração óssea. Por outro lado, o PRP parece não favorecer resultados significativos na regeneração óssea, enquanto o PRF tem demonstrado resultados promissores na regeneração óssea em seios maxilares. Contudo, são necessários mais estudos para justificar o seu uso na prática clínica da implantodontia.

PALAVRAS-CHAVE: Fatores de crescimento. Implantodontia. PGDF. PRP. PRF. BMPs. Regeneração óssea. Enxerto ósseo. Engenharia de tecido.

1 | INTRODUÇÃO

Desde os primeiros estudos divulgados por Branemark, no final da década de 60, a adoção dos implantes osseointegrados tem experimentado um crescimento significativo (Loureiro, 2020). O tecido ósseo demonstra uma reconhecida capacidade de se manter em constante remodelação e, simultaneamente, regeneração. Esses processos são governados por uma cascata complexa e multifatorial de eventos biológicos (migração celular, proliferação, adesão e diferenciação, além da neoformação vascular), regulada por fatores de crescimento distintos, segregados por células ósseas e células reativas presentes na área danificada. No entanto, grandes defeitos ósseos, sejam congênitos ou resultantes de doenças, traumas ou cirurgias, não se regeneram espontaneamente e frequentemente representam um desafio clínico nas práticas ortopédicas e odontológicas. Tais situações podem se beneficiar do emprego de estratégias capazes de substituir o osso perdido ou estimular a formação óssea (Lamano; Peres, 2021).

Diante de perdas ósseas significativas, a área da implantodontia dispõe de diversas técnicas para a reconstrução do tecido ósseo prévia à instalação de implantes odontológicos. As abordagens mais comuns incluem enxertos autólogos, alógenos e xenógenos, regeneração óssea guiada, distração osteogênica, entre outras. Todavia, essas técnicas apresentam algumas limitações, como morbidade, reabsorção do enxerto e complicações pós-operatórias. A engenharia de tecidos busca, por meio da manipulação

de células, matrizes e sinalizadores moleculares, aprimorar essas técnicas existentes e desenvolver novas abordagens mais eficazes e menos invasivas (Cury; Guimarães, 2022).

A literatura científica destaca amplamente as vantagens dos enxertos ósseos autólogos em comparação com os enxertos aloplásticos e xenógenos, devido às suas propriedades de osteoindução, osteocondução e osteogênese. Os enxertos ósseos autólogos liberam uma variedade de moléculas, incluindo fatores de crescimento, que podem direcionar as células mesenquimais envolvidas na regeneração óssea (Caballé-Serrano *et al.*, 2016). Nesse contexto, o objetivo deste estudo é descrever os fatores de crescimento, seus mecanismos de ação e seus efeitos na regeneração óssea. Para alcançar este objetivo, foram delineados os seguintes objetivos específicos: descrever os mecanismos de ação dos fatores de crescimento: PRF, PRP, PDGF e BMP; analisar os resultados histológicos e clínicos do uso desses fatores de crescimento na regeneração óssea; identificar o fator de crescimento mais relevante para a regeneração óssea.

2 | METODOLOGIA

Para os estudos contemplados nesta revisão, foram conduzidas pesquisas eletrônicas na base de dados Medline, utilizando a plataforma de pesquisa Pubmed (Arquivo Digital de Literatura Biomédica e de Ciências da Vida do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos), Portal Capes e publicações científicas no Google Acadêmico. Para estabelecer os parâmetros da busca, foram empregados termos como “fatores de crescimento”, “regeneração óssea”, “engenharia de tecidos”, “enxerto ósseo”, “PRP”, “PDGF”, “BMPs” e “PRF”. Devido à importância das informações contidas em artigos clássicos e à progressão dos estudos realizados, não houve uma delimitação temporal específica. Além disso, foram considerados apenas artigos publicados nos idiomas português e inglês.

Como critério de seleção para a inclusão dos artigos, foram adotados aqueles que abordavam estudos *in vitro*, estudos clínicos em animais e estudos clínicos em seres humanos relacionados ao uso de fatores de crescimento para a recuperação de defeitos nos tecidos ósseos. Os dados obtidos foram analisados e empregados na elaboração do presente trabalho de revisão de literatura.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento representam uma categoria de agentes biológicos naturais que regulam os principais processos celulares envolvidos na reparação dos tecidos, incluindo a proliferação celular, quimiotaxia, diferenciação e síntese da matriz, mediados pela interação com receptores específicos presentes na superfície celular. Estes elementos

são encontrados em vários tecidos, destacando-se sua importância durante períodos de reparação ou remodelação, onde desempenham um papel fundamental (Howell *et al.*, 2017).

Esses fatores desempenham um papel crucial na formação óssea, influenciando a quimiotaxia dos osteoblastos e contribuindo para a angiogênese (Anitua, 2019). Dentre os fatores de crescimento testados na área da implantodontia, incluem-se o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-I), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMP). Observa-se que a utilização desses fatores favorece a osseointegração. Estes são aplicados por meio do plasma rico em plaquetas (PRP) e da proteína óssea morfogenética 2 recombinante humana (rhBMP-2) (Shmidt, 2016).

O ciclo de remodelação inclui a reabsorção da matriz óssea pelos osteoclastos, seguida pela formação e mineralização de uma nova matriz, sob a responsabilidade dos osteoblastos, que controlam a degradação da matriz óssea através da produção de citocinas que estimulam os precursores dos osteoblastos, em seguida, os osteoclastos liberam ácidos e proteases para dissolver o mineral e degradar a matriz orgânica, liberando os fatores de crescimento armazenados (Anitua, 2019). Os fatores de crescimento ósseo, principalmente o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), o fator de crescimento transformante- β (TGF- β), fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e as proteínas morfogenéticas dos ossos (BMPs), regulam a diferenciação e a atividade funcional das células da linhagem osteoblástica (Peres; Lamano, 2021).

3.2 PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) foi inicialmente identificado em 1974 como um agente mitogênico potente para células mesenquimais presentes no soro (Childs *et al.*, 1982). Ele desempenha um papel fundamental como mitogênico primário para células de origem mesodérmica que é uma proteína dimérica de 30 kDa, constituída por cadeias polipeptídicas tipo A ou B, que se associam através de pontes dissulfídicas, podendo existir *in vivo* tanto como homodímero (PDGF-AA ou -BB), quanto heterodímero (PDGF-AB) (Nevins *et al.*, 2023). Essa proteína é predominantemente armazenada nos grânulos α plaquetários e é liberada durante a coagulação e o processo de adesão plaquetária em lesões vasculares (Lynch *et al.*, 2021). Sua atividade mitogênica foi observada em diversos tipos celulares, principalmente em osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal (Dennison *et al.*, 2024).

A ativação das células-alvo ocorre por meio de seus receptores α e β , os quais estão estruturalmente relacionados à proteína tirosina quinase e expressam sinais miogênicos intensos, em que, essa ativação resulta da homodimerização ou heterodimerização dos

receptores, formando cadeias peptídicas A e B (Marx; Carlson, 2016). Entre as várias isoformas do PDGF, a PDGF-BB demonstrou ser a mais eficaz em todos os parâmetros celulares, incluindo mitogênese e quimiotaxia celular, sendo, portanto, a forma mais indicada para terapia reconstrutiva dos tecidos crânio-faciais. A isoforma PDGF-AB apresentou uma resposta intermediária, enquanto PDGF-AA foi a menos eficaz (Boyan *et al.*, 2024). O PDGF é uma glicoproteína cujas atividades incluem mitogênese, angiogênese, ativação de macrófagos e promoção de quimiotaxia (Marx; Carlson, 2016).

O PDGF é um importante sinalizador molecular que tem sido destacado desde um ensaio clínico em humanos, no qual foi demonstrado que a utilização de 0,15 mg/ml de PDGF-BB e IGF-1 resultou em um aumento significativo no preenchimento de defeitos ósseos periodontais, quando comparado ao retalho isolado (Howell *et al.*, 2017). O rhPDGF-BB foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), com o nome comercial de GEM 21S, após a publicação de um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e triplo-cego envolvendo 180 pacientes, que demonstrou que o uso de rhPDGF-BB foi seguro e eficaz no tratamento de defeitos ósseos periodontais (Nevins *et al.*, 2015).

Simion, Rochietta e Dellavia (2017) relataram um caso clínico no qual dois pacientes com extensos defeitos ósseos foram submetidos a um aumento tridimensional da crista utilizando um xenoenxerto em combinação com o rhPDGF-BB. O primeiro paciente apresentava uma crista alveolar atrófica no sítio edêntulo. Ele recebeu um bloco de matriz bovina infundido com PDGF que foi fixado por dois parafusos, com o objetivo de aumentar a crista horizontalmente.

Após 5 meses, foi realizada uma radiografia para avaliação do enxerto, que apresentou um aspecto satisfatório, posteriormente, após 5 meses, foi realizada a reentrada e três implantes foram instalados com sucesso, onde a imagem radiográfica dos implantes após o carregamento, 6 meses após a instalação, demonstrou resultados positivos assim como os histológicos (Simion; Rochietta, Dellavia, 2017).

O indivíduo 2 foi diagnosticado com uma deficiência óssea vertical em que um procedimento de expansão vertical da crista foi realizado, combinando partículas de osso bovino desproteínizado saturadas em uma matriz de colágeno contendo PDGF-BB, neste, três implantes foram inseridos, e os resultados clínicos e radiográficos demonstraram uma cicatrização excelente tanto dos tecidos moles quanto dos tecidos duros após 5 meses (Simion; Rochietta, Dellavia, 2017).

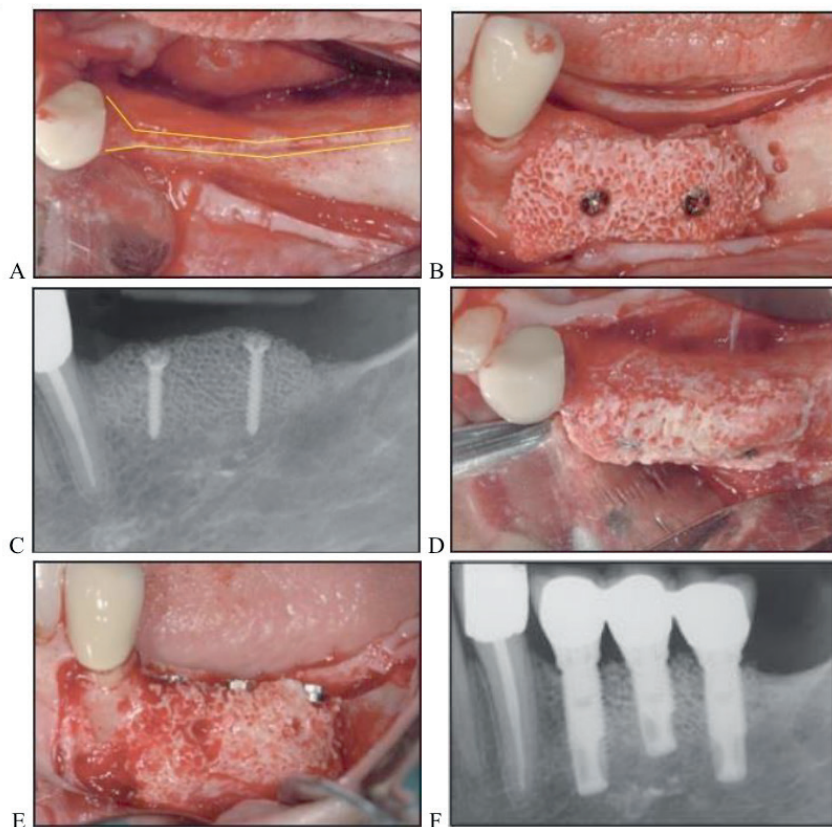


Figura 1 - Expansão lateral do rebordo. Aspectos clínicos e radiográficos. (PACIENTE 1) - (A) Observa-se a crista alveolar atrófica do sítio edêntulo no paciente 1. (B) Implante de bloco bovino desproteínizado infundido com rhPDGF-BB. (C) Imagem radiográfica durante a reentrada (5 meses). (D) Visão oclusal durante a reentrada. (E) Três implantes são inseridos no quadrante posterior esquerdo da mandíbula. (F) Aparência radiográfica dos três implantes após o carregamento (6 meses após a instalação dos implantes).

Fonte: SIMION; ROCCHIETTA; DELLAVIA, (2017)

Observou-se sucesso histológico, com regeneração óssea completa na área afetada e incorporação das partículas de xenoenxerto no osso, acompanhada por lacunas de reabsorção adjacentes a áreas de formação óssea em andamento, indicando que uma remodelação fisiológica significativa estava ocorrendo nas áreas enxertadas (Simion; Rocchietta; Dellavia, 2017).

Recomenda-se, portanto, que a utilização de rhPDGF-BB em conjunto com um enxerto bovino desproteínizado possa apresentar o potencial de regeneração de grandes defeitos alveolares tridimensionais em indivíduos humanos. Geurs *et al.* (2024) realizaram uma avaliação sobre a cicatrização de alvéolos submetidos a enxertos e não enxertos, além do efeito do PRP e do rhPDGF-BB no processo inicial de remodelamento. O estudo envolveu 41 pacientes, submetidos à extração de dentes anteriores e pré-molares, sendo

randomizados em quatro grupos. Após 8 semanas, uma amostra dos 41 alvéolos foi coletada.

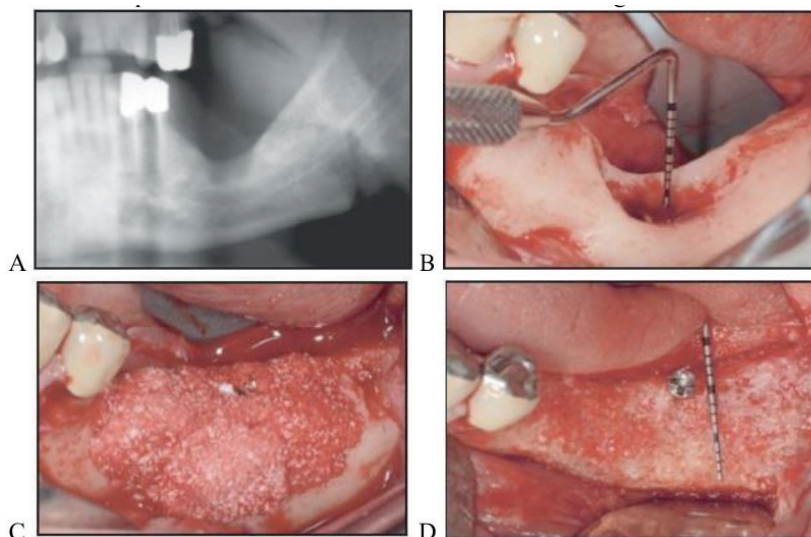


Figura 2 - Expansão vertical do rebordo. Aspectos clínicos e radiográficos. (PACIENTE 2): (A) Representação radiográfica do defeito ósseo vertical profundo na mandíbula posterior esquerda antes da intervenção de enxerto. (B) Observação clínica do defeito ósseo vertical (profundidade de 11 mm.) (C) Partículas de osso bovino desproteínizado incorporadas em uma matriz de colágeno e impregnadas com rhPDGF-BB, posicionadas sobre o defeito. (D) Aspecto clínico do local após 5 meses de cicatrização. O defeito ósseo mostrou-se completamente preenchido com tecido duro, clinicamente semelhante ao osso, apresentando um ganho vertical total de cerca de 8 mm. (E) Aspecto radiográfico após a instalação e restauração de três implantes dentários de titânio colocados na área regenerada.

Fonte: SIMION; ROCCHIETTA; DELLAVIA, (2017)

Observaram-se diferenças significativas na distribuição tecidual entre os grupos e nos diferentes terços do núcleo colhido e nos locais onde o enxerto ósseo foi combinado com fatores de crescimento, a presença de partículas residuais foi menor em comparação com os locais onde o enxerto ósseo foi utilizado isoladamente, chegando a conclusão que a inclusão do enxerto de substituição óssea suprimiu a formação óssea nova durante a fase inicial de cicatrização (Simion; Rocchietta; Dellavia, 2017). A inclusão de PRP e rhPDGF-BB resultou em menos osso residual, indicando um turnover mais rápido do enxerto ósseo e todos os tratamentos alcançaram uma quantidade significativa de osso novo vital em 8 semanas (Geurs *et al.* 2024).

Em um outro estudo, Ntounis *et al.* (2015) avaliaram a qualidade óssea clínica, histológica e histomorfométrica de alvéolos humanos após extração, utilizando aloenxerto de osso liofilizado mineralizado (FDBA), associado ou não a fatores de crescimento. O estudo foi conduzido com os mesmos quarenta e um pacientes do estudo mencionado anteriormente. Após 8 semanas de cicatrização, os implantes foram instalados. Os clínicos avaliaram a qualidade óssea de acordo com a classificação de Misch. A inclusão do

aloenxerto resultou em uma melhoria da qualidade de D4 para D3, embora não tenha eliminado completamente a incidência de D4. No entanto, a adição de PRP (plasma rico em plaquetas) e rhPDGF-BB (fator de crescimento derivado de plaquetas) aumentou a qualidade óssea, eliminando a incidência de D4. Além disso, concluiu-se que o uso de PRP e rhPDGF-BB melhora e reduz o tempo de cicatrização antes da instalação de implantes.

3.3 BMPS – Proteínas ósseas morfogenéticas

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são polipeptídeos que pertencem à super família do fator transformador do crescimento β (TGF- β), e são encontradas nas formas derivadas dos ossos e recombinantes humanas. Essas proteínas são produzidas pelos osteoblastos e desempenham um papel crucial na neoformação óssea. Principalmente, elas estimulam a diferenciação de células mesenquimais e da medula óssea em condrócitos, levando à ossificação do tipo endocondral, ou estimulando a proliferação de células osteoprogenitoras que se diferenciam em odontoblastos maduros, os quais são responsáveis pela produção de proteínas da matriz óssea. A BMP-2 é reconhecida por recrutar, diferenciar e multiplicar as células osteogênicas (Hollinger *et al.* 2018).

A relevância clínica principal de sua aplicação reside na capacidade de reduzir o tempo de início da fase protética, sendo recomendadas para casos de grandes perdas ósseas (Gonçalves *et al.*, 2018). As BMPs são fornecidas com um veículo para proteger o defeito ósseo contra a invasão de tecidos fibrosos e musculares, facilitando a presença de vasos sanguíneos e células mesenquimais. As esponjas de colágeno absorvíveis (ACS) têm sido identificadas como a melhor opção de veículo (Shmidt, 2016). As 35 BMPs estão disponíveis no mercado na forma de pó liofilizado e são associadas ao veículo por meio de água estéril antes de sua aplicação no leito cirúrgico (Block; Achong, 2016).

Por meio de extensa pesquisa em engenharia genética, foi possível isolar a principal proteína para regeneração óssea, a BMP-2, e subsequentemente derivar sinteticamente essa proteína, denominada Proteína Óssea Morfogenética Recombinante Humana-2 (rhBMP-2). Em março de 2017, a rhBMP-2 (INFUSE® Bone Graft), associada a uma esponja de colágeno como veículo, teve sua aprovação comercial regulamentada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso odontológico, com indicação para levantamento de seio maxilar, enxertos de rebordo alveolar localizado e defeitos associados a alvéolos de extração (Smith *et al.*, 2018).

Os osteoblastos são as principais células envolvidas na formação e reparação óssea. As células mesenquimais estaminais (MSCs) são suas precursoras e são indiferenciadas, multipotentes, encontradas na medula óssea, periósteo e em tecido muscular de menor extensão. Elas têm a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo osteoblastos e condroblastos. Os osteoblastos produzem novo osso sobre uma matriz de colágeno e iniciam a liberação de sinais biológicos que direcionam a formação e

remodelação óssea.

Esses sinais atraem as MSCs e outras células formadoras de ossos para o local de formação óssea e induzem a diferenciação das MSCs em osteoblastos (Meditronic package insert, 2017). As BMPs-2 têm a capacidade de induzir a migração, proliferação e diferenciação das células mesenquimais *in vitro* e, portanto, podem estar envolvidas em cada estágio de formação óssea *in vivo*.

A versão recombinante da BMP representa uma solução comercial altamente purificada de uma única BMP. A proteína morfogenética óssea recombinante humana-2 (rhBMP-2) é uma proteína osteoindutora comprovada, produzida por meio da expressão do gene que codifica a BMP-2 humana (Smith *et al.*, 2018).

A combinação de rhBMP-2/ACS em quantidades apropriadas tem a capacidade de iniciar uma série de eventos celulares envolvidos no processo de indução óssea. Isso é iniciado pelas células mesenquimais indiferenciadas adjacentes aos tecidos, que são as primeiras a infiltrar-se na esponja rhBMP-2/ACS implantada. Posteriormente, a esponja se degrada, e as células mesenquimais se diferenciam em células formadoras de osso, dando início ao processo de formação de trabéculas ósseas e/ou cartilaginosas, acompanhadas pela invasão vascular simultânea (angiogênese). A formação óssea progride do exterior do implante de rhBMP-2/ACS em direção ao centro, culminando na substituição por osso trabecular (Meditronic package insert, 2017).

As células mesenquimais indiferenciadas e os osteoblastos presentes no osso sangrante, no músculo e no perióstio infiltram-se no implante de rhBMP-2/ACS. Estudos “*in vitro*” demonstraram que a rhBMP-2 pode estimular a migração quimiotática específica de células ósseas formadoras (Meditronic package insert, 2017).

Em seguida, as células mesenquimais indiferenciadas proliferam-se dentro do local de implantação da rhBMP-2/ACS. A rhBMP-2 tem a capacidade de aumentar a proliferação de linhas celulares multipotentes, que são capazes de diferenciar-se em osteoblastos. Por meio de receptores específicos presentes nas células mesenquimais indiferenciadas, ocorre a ligação entre a rhBMP-2 e as MSCs, promovendo sua diferenciação em células formadoras de osso.

Smith *et al.* (2018) afirmaram que as BMP-2 são osteoindutoras, regulando substâncias que iniciam o desenvolvimento de tecidos e também estão envolvidas na mediação da condensação das células mesenquimais que aparecem antes das estruturas ósseas maduras, tanto na ossificação intramembranosa quanto na endocondral.

Howell *et al.* (2017) demonstraram que o uso de rhBMP-2/ACS para preservação dos alvéolos de extração e aumento lateral do rebordo em defeitos localizados é seguro e viável. O estudo, conduzido ao longo de 24 meses, envolveu doze pacientes, seis com preservação dos alvéolos de extração e seis com aumento lateral do rebordo. A pesquisa foi dividida em duas partes: na primeira, avaliou-se a segurança e o período de indução óssea a curto prazo após 4 meses; na segunda, avaliou-se a osseointegração, restauração

funcional e segurança a longo prazo com o uso de rhBMP-2/ACS.

A segurança dos pacientes foi monitorada por meio de exames clínicos, radiográficos e coleta de amostras sanguíneas para medir a formação de anticorpos. A viabilidade técnica foi avaliada coletando informações relacionadas às propriedades de rhBMP-2/ACS. Os resultados clínicos indicaram que o rhBMP-2/ACS foi bem tolerado local e sistemicamente, sem apresentar eventos adversos. O dispositivo foi facilmente manipulado e adaptado ao rebordo nos alvéolos de extração. Todos os sítios apresentaram dureza e preenchimento à palpação nas primeiras quatro semanas, embora tenha sido observada uma perda de volume em algumas áreas entre a quarta e a oitava semanas. Houve preenchimento ósseo em todos os alvéolos de extração.

Cochram *et al.* (2020) e seus colegas realizaram um estudo que demonstrou a segurança do uso da rhBMP-2/ACS em pacientes humanos. Em um estudo piloto envolvendo 12 pacientes, com acompanhamento ao longo de 3 anos, o primeiro e principal objetivo foi avaliar a segurança a longo prazo desses pacientes tratados com rhBMP-2 associada à ACS, aplicadas em alvéolos de extração ou em aumento lateral de rebordo, seguido da avaliação dos implantes instalados nos locais desses enxertos.

Após 4 meses da colocação das esponjas, a implantação de rhBMP-2/ACS (0,43 mg/ml) foi considerada segura, conforme avaliado clinicamente, por radiografias periapicais e monitoramento de ocorrências adversas. Durante os 3 anos de acompanhamento, implantes foram instalados nas áreas tratadas com rhBMP-2/ACS, e amostras de biópsias ósseas foram coletadas para análises histológicas.

Após dois anos da implantação de rhBMP-2/ACS, não foram observadas ocorrências adversas, negativas ou inesperadas. Os implantes instalados nos 10 pacientes (6 em alvéolos de extração e 4 em aumento de rebordo lateral) demonstraram estabilidade clínica em todas as avaliações e todos foram restaurados funcionalmente.

No estudo histológico, observou-se formação de tecido ósseo normal, idêntico ao tecido ósseo nativo, ao redor do enxerto. Após três anos de acompanhamento clínico, todos os implantes apresentaram níveis ósseos marginais normais e tecidos peri-implantares saudáveis. Os resultados indicam que a rhBMP-2/ACS a 0,43 mg/mL pode ser usada com segurança em alvéolos de extração e aumento de rebordo lateral, permitindo que esses locais recebam terapia com implantes e sejam carregados funcionalmente sem complicações (Cochran *et al.*, 2020).

Jung *et al.* (2023) conduziram um estudo clínico para investigar se a adição de rhBMP-2 a um substituto ósseo mineral (Bio-Oss®) poderia melhorar a terapia de regeneração óssea em termos de volume, densidade e maturação. Trinta e quatro implantes foram instalados em 11 pacientes parcialmente edêntulos, com necessidade de aumento lateral de rebordo. Todos os defeitos foram enxertados com substitutos ósseos xenógenos e membrana de colágeno reabsorvível (Bio guide®), e no grupo teste, os enxertos xenógenos foram adicionados à rhBMP-2. Os defeitos ósseos peri-implantares foram mensurados a

partir do ombro do implante até o primeiro contato osso-implante, e após um período médio de seis meses, os defeitos residuais foram novamente medidos. Foram realizadas 22 biópsias com broca trefina.

Na primeira avaliação, a altura do defeito ósseo era de 7 mm no grupo teste e de 5,8 mm no grupo controle. Na segunda avaliação, o defeito diminuiu para 0,2 mm no grupo teste e para 0,4 mm no grupo controle, apresentando um resultado estatisticamente significativo. A análise histométrica mostrou uma densidade média de 37% de novo osso formado no grupo teste e de 30% no grupo controle.

A fração de osso mineralizado identificado como osso lamelar maduro foi de 76% no grupo teste e de 56% no grupo controle. Nos sítios tratados com rhBMP-2, 57% da superfície das partículas de substituto ósseo estavam em contato direto com o novo osso formado, enquanto apenas 30% do grupo controle apresentava esse contato. Concluiu-se que a combinação de osso xenógeno mineral (Bio-Oss) com rhBMP-2 pode acelerar o processo de maturação da regeneração óssea e aumentar o contato ósseo do enxerto com o osso nativo em humanos, mostrando o potencial da rhBMP-2 para melhorar previsivelmente a terapia de regeneração óssea guiada (Jung *et al.*, 2023).

Posteriormente, Fiorellini *et al.* (2015) conduziram uma investigação sobre a eficácia de duas dosagens de rhBMP-2/ACS em 80 pacientes que necessitavam de enxerto após extração dentária. Os participantes foram divididos em três grupos: um grupo sem enxerto (controle), um grupo que recebeu apenas a esponja ACS (placebo), e outro grupo que recebeu duas concentrações de rhBMP-2/ACS (0,75 mg/cc ou 1,5 mg/cc).

Os resultados indicaram que os locais tratados com 1,5 mg/cc de rhBMP-2/ACS apresentaram aproximadamente o dobro da quantidade de osso em comparação com os grupos controle, mantendo a altura da crista e aumentando significativamente a largura e o comprimento do alvéolo pós-extração. A maturação óssea para a instalação de implantes dentários foi aproximadamente duas vezes melhor no grupo tratado com rhBMP-2/ACS do que nos grupos controle. Além disso, a análise histológica das biópsias ósseas não revelou diferenças entre o osso induzido pela rhBMP-2 e o osso nativo (Fiorellini *et al.*, 2015).

Em 2017, a Medtronic conduziu um estudo piloto randomizado para avaliar a segurança e eficácia do INFUSE® Bone Graft no procedimento de enxerto de levantamento de seio maxilar. Este estudo envolveu 160 pacientes, dos quais 82 receberam rhBMP-2/ACS a 1,5 mg/cc e 78 receberam enxertos ósseos convencionais ou alguma combinação associada ao osso alógeno. Os pacientes foram acompanhados por um período de 4 a 12 meses durante o processo de formação óssea, seguido por 12 meses durante a osseointegração e mais 12 meses após a instalação da prótese.

Foram realizadas análises tomográficas e histológicas. Após seis meses, observou-se que a média das alturas ósseas foi de 7,83 para os enxertos com uso de INFUSE® e 9,46 para os enxertos ósseos autógenos convencionais. Na análise histológica, ambos os grupos apresentaram formação de novas trabéculas ósseas biológica e estruturalmente

semelhantes ao tecido ósseo nativo. Após seis meses de carga funcional, o grupo que utilizou INFUSE® apresentou uma taxa de sucesso de implantes de 79%, superando a taxa esperada de 73%. Após 12 meses de carga, as taxas de sucesso de ambos os grupos foram semelhantes (Medtronic package insert, 2017).

3.4 PRP - Plasma rico em plaquetas

Posteriormente, Fiorellini *et al.* (2015) realizaram uma análise sobre a eficácia de duas dosagens de rhBMP-2/ACS em 80 pacientes que necessitavam de enxerto após extração dentária. Os participantes foram distribuídos em três grupos: um grupo sem enxerto (controle), um grupo que recebeu apenas a esponja ACS (placebo), e outro grupo que recebeu duas concentrações de rhBMP-2/ACS (0,75 mg/cc ou 1,5 mg/cc).

Os resultados indicaram que os locais tratados com 1,5 mg/cc de rhBMP-2/ACS apresentaram aproximadamente o dobro da quantidade de osso em comparação com os grupos controle, mantendo a altura da crista e aumentando significativamente a largura e o comprimento do alvéolo pós-extração. A maturação óssea para a instalação de implantes dentários foi aproximadamente duas vezes melhor no grupo tratado com rhBMP-2/ACS do que nos grupos controle. Além disso, a análise histológica das biópsias ósseas não revelou diferenças entre o osso induzido pela rhBMP-2 e o osso nativo (Fiorellini, Howell, *et al.*, 2015).

Em 2017, a Medtronic conduziu um estudo piloto randomizado para avaliar a segurança e eficácia do INFUSE® Bone Graft no procedimento de enxerto de levantamento de seio maxilar. Este estudo envolveu 160 pacientes, dos quais 82 receberam rhBMP-2/ACS a 1,5 mg/cc e 78 receberam enxertos ósseos convencionais ou alguma combinação associada ao osso alógeno. Os pacientes foram acompanhados por um período de 4 a 12 meses durante o processo de formação óssea, seguido por 12 meses durante a osseointegração e mais 12 meses após a instalação da prótese.

Foram realizadas análises tomográficas e histológicas. Após seis meses, observou-se que a média das alturas ósseas foi de 7,83 para os enxertos com uso de INFUSE® e 9,46 para os enxertos ósseos autógenos convencionais. Na análise histológica, ambos os grupos apresentaram formação de novas trabéculas ósseas biológica e estruturalmente semelhantes ao tecido ósseo nativo. Após seis meses de carga funcional, o grupo que utilizou INFUSE® apresentou uma taxa de sucesso de implantes de 79%, superando a taxa esperada de 73%. Após 12 meses de carga, as taxas de sucesso de ambos os grupos foram semelhantes (Medtronic package insert, 2017).

O estudo conduzido por Khairy *et al.* (2023) consistiu em um ensaio clínico randomizado (RCT) para investigar o potencial benéfico da adição de plasma rico em plaquetas (PRP) ao osso autógeno utilizado no procedimento de levantamento do seio maxilar (LSM) e para determinar se existe uma diferença significativa na qualidade óssea

dos seios enxertados usando osso autógeno com ou sem PRP.

A amostra do estudo incluiu 15 pacientes saudáveis, de ambos os sexos, com idades entre 22 e 54 anos (média de 38 anos), parcialmente edêntulos na maxila posterior unilateral ou bilateral, e com indicação para LSM seguido de inserção de implante dentário. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I, composto por 5 pacientes submetidos a LSM com enxerto ósseo autógeno e inserção do implante após 6 meses do enxerto; Grupo II, composto por 10 pacientes submetidos a LSM com enxerto ósseo autógeno misturado com PRP obtido do próprio sangue do paciente, com inserção do implante após 4 meses (Grupo IIB) ou 6 meses (Grupo IIA) do enxerto. A alocação dos pacientes aos grupos de estudo foi realizada de forma aleatória, com a técnica de alocação oculta, garantindo que o investigador responsável pelo recrutamento dos participantes não tivesse conhecimento prévio do grupo ao qual o próximo paciente seria designado.

A avaliação dos sítios enxertados foi realizada por meio de radiografia panorâmica em todos os casos. Os casos com altura óssea de 5 mm ou menos foram incluídos no estudo. Um modelo de estudo, um guia cirúrgico e um modelo de acrílico transparente moldado a vácuo contendo esferas de metal de diâmetro conhecido foram utilizados como marcadores radiográficos para determinar a ampliação da imagem. Os resultados clínicos demonstraram uma cicatrização normal após a primeira e segunda cirurgias, sem intercorrências significativas.

O estudo constatou que o PRP melhora as propriedades de manipulação do material enxertado, facilitando sua colocação e estabilidade. Embora o enriquecimento com PRP não tenha demonstrado uma melhora significativa na densidade óssea ou nos valores morfométricos aos 3 meses após o enxerto, observou-se que o enxerto ósseo enriquecido com PRP apresentou uma densidade óssea superior aos 6 meses após o enxerto.

Bae, Kim, and Myung (2021) conduziram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) em enxertos ósseos sinusais combinados com materiais de enxerto ósseo para regeneração óssea. Os autores realizaram uma busca nas bases de dados PubMed e EMBASE, abrangendo o período de 2020 a janeiro de 2020, além do Cochrane Central Register of Controlled Trials na Cochrane Library, cobrindo o período de 2022 a janeiro de 2020.

Foram selecionados apenas estudos clínicos controlados em humanos que abordaram os efeitos dos enxertos realizados com PRP em implantes dentários. Dos 61 artigos revisados, foram incluídos 8 estudos, dos quais 6 eram ensaios clínicos controlados randomizados e 2 eram ensaios clínicos controlados não randomizados. Esses estudos reportaram 352 enxertos ósseos sinusais em 191 pacientes, sendo 178 enxertos ósseos sinusais com PRP combinado com outros fatores e 174 enxertos ósseos sinusais sem PRP como grupo de controle.

Nos quatro estudos que abordaram a sobrevivência do implante, não foram observadas diferenças significativas entre os implantes realizados no grupo de intervenção

tratado com PRP e o grupo de controle, utilizando um modelo de efeitos fixos. Da mesma forma, não foram identificadas diferenças significativas no contato osso-implante. No entanto, em relação à formação óssea, o grupo tratado com PRP apresentou resultados significativamente superiores aos do grupo de controle, utilizando um modelo de efeitos aleatórios.

Com base na meta-análise e nos resultados obtidos, há uma evidência favorável para a utilização do PRP na formação óssea, uma vez que ele reduz o tempo de cicatrização nos enxertos ósseos sinusais e facilita o processo de formação óssea nos estágios iniciais. Entretanto, não foram encontradas evidências de que o uso do PRP influencie na durabilidade do implante a longo prazo.

3.5 PRF – Plasma rico em fibrina

O Fibrinogênio Rico em Plaquetas (PRF) foi concebido na França por Choukroun com uma finalidade específica na cirurgia oral e maxilofacial. Ele representa uma nova geração de concentrados de plaquetas, com um processo simplificado e sem a necessidade de manipulação de sangue bioquímico. Durante o processo de PRF por meio de centrifugação, as plaquetas são ativadas e sua degranulação maciça resulta em uma liberação significativa de citocinas. Estudos indicaram que a polimerização gradual da fibrina durante o processo de PRF conduz à incorporação intrínseca de citocinas plaquetárias e cadeias de glicano na estrutura da fibrina, o que sugere que o PRF, diferentemente de outros concentrados de plaquetas, poderia liberar citocinas de forma progressiva durante a remodelação da matriz de fibrina. Esse mecanismo pode explicar as propriedades curativas clinicamente observadas do PRF.

As três principais citocinas plaquetárias desempenham um papel crucial nos processos iniciais de cicatrização, devido à sua capacidade de estimular a migração e proliferação celular (particularmente os fatores de crescimento derivados de plaquetas - PDGFs) e induzir a remodelação da matriz de fibrina, além de promover a secreção de uma matriz de colágeno cicatricial (especialmente o fator de crescimento transformador β - TGF β).

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) I e II atuam como reguladores positivos da proliferação e diferenciação para a maioria dos tipos celulares. Embora essas citocinas sejam mediadoras da proliferação celular, em geral, elas constituem o principal eixo da regulação programada da morte celular (apoptose), sinalizando a sobrevivência celular e protegendo-as contra diversos estímulos apoptóticos matriciais (Dohan *et al.*, 2016).

Para a obtenção do PRP, não é necessário o uso de anticoagulantes ou trombina bovina (ou qualquer outro agente gelificante). A técnica descrita por Dohan *et al.* (2016) em seu artigo "Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part

I Technological concepts and evolution” é bastante simples: uma amostra de sangue é coletada sem anticoagulante em tubos de 10 mL, que são então imediatamente centrifugados a 3000 rpm, por 10 minutos.

A ausência de anticoagulante resulta na ativação da maioria das plaquetas da amostra de sangue em poucos minutos, quando entram em contato com as paredes dos tubos, desencadeando as cascata de coagulação. O fibrinogênio é inicialmente concentrado na parte superior do tubo, antes de ser transformado em fibrina pela trombina circulante. Um coágulo de fibrina é então formado no centro do tubo, entre os corpúsculos vermelhos na parte inferior e o plasma acelular na parte superior. As plaquetas ficam teoricamente retidas nas malhas da fibrina.

É necessário remover o soro para que a membrana de fibrina autóloga esteja pronta para uso. No estudo conduzido por Dohan *et al.* (2016), intitulado “Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift”, foi realizada uma investigação sobre a eficácia do PRF em conjunto com aloenxerto ósseo liofilizado (FDBA) na melhoria da regeneração óssea durante o levantamento do assoalho sinusal. O experimento envolveu nove procedimentos de levantamento de seio maxilar, nos quais seis utilizaram PRF adicionado às partículas de FDBA (grupo de teste), enquanto em três procedimentos apenas o FDBA foi utilizado (grupo controle).

Após quatro meses para o grupo de teste e oito meses para o grupo controle, amostras ósseas foram colhidas da região aumentada durante a inserção do implante para análise histológica. Os resultados revelaram a presença de osso residual circundado por osso recém-formado e tecido conjuntivo em ambas as condições. Após quatro meses de cicatrização, a maturação histológica no grupo de teste foi comparável à do grupo controle após oito meses. Além disso, as quantidades de osso recém-formado foram similares entre os dois protocolos. Portanto, sugere-se que o levantamento do seio sinusal com FDBA e PRF reduz o tempo de cicatrização antes da colocação do implante. Apesar dos resultados promissores, estudos em larga escala são necessários para confirmar esses achados iniciais.

Em um estudo conduzido por Tajima *et al.* (2023), pacientes submetidos ao levantamento de seio maxilar com instalação de implantes simultâneos utilizando apenas PRF como material de enxerto foram avaliados. O estudo foi realizado entre julho de 2019 e janeiro de 2021 no Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Hospital Universitário de Nagasaki. Para cada paciente, foram realizadas radiografias e tomografias computadorizadas pré e pós-cirurgia (6 meses após).

A densidade do osso recém-formado e a altura do osso foram medidas usando um software de planejamento de implantes. O estudo envolveu nove levantamentos de seio maxilar e 17 implantes colocados em seis pacientes. Antes da cirurgia, a altura óssea residual média foi de $4,28 \pm 1,00$ mm, enquanto após a cirurgia foi de $11,8 \pm 1,67$ mm. A

densidade média de ganho de osso novo ao redor dos implantes foi de $323 \pm 156,2$ HU. Todos os implantes foram clinicamente estáveis no momento da inserção do pilar, seis meses após o procedimento. Os resultados indicam que o levantamento de seio maxilar com colocação simultânea de implantes utilizando PRF como único material de enxerto pode promover a regeneração óssea de forma eficaz.

4 | DISCUSSÃO

Estudos *in vitro* demonstraram que o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) associado a materiais de enxerto melhora sua eficácia. Jiang *et al.* (2019) investigaram a interação da matriz óssea bovina com PDGF-BB e IGF-I. Por meio de experimentos, eles constataram que o PDGF-BB foi adsorvido de forma significativa à matriz óssea bovina, aumentando a proliferação de células osteoblásticas cultivadas em comparação com a matriz isolada, melhorando assim a capacidade osteogênica deste material de enxerto ósseo.

Resultados semelhantes foram observados com a utilização do PDGF associado a materiais aloplásticos, conforme demonstrado por Bateman *et al.* (2015) em um estudo *in vitro* com culturas de células ósseas osteoblásticas. Neste estudo, o PDGF-BB foi associado em diferentes concentrações à β -TCP ou CaSO₄, resultando em uma melhoria na resposta biológica regenerativa. A associação também promoveu um aumento significativo na proliferação de osteoblastos, além de uma maior formação de matriz osteoide em comparação com o β -TCP isolado. Portanto, esses resultados sugerem que a associação de materiais aloplásticos ao fator de crescimento PDGF-BB torna esse material de enxerto mais eficiente e melhora sua capacidade osteogênica.

O PDGF-BB também é capaz de promover a quimiotaxia celular dos osteoblastos, conforme demonstrado em um estudo *in vitro* por Sanchez-Fernandez *et al.* (2018), e das células mesenquimais progenitoras, conforme evidenciado em um estudo de células realizado por Krattinger *et al.* (2021).

Considerando os resultados de dois estudos em cães conduzidos por Schwarz *et al.* (2020) e Schwarz *et al.* (2019), onde se avaliou inicialmente a influência do rhPDGF-BB na formação óssea inicial após aumento lateral de rebordo utilizando BCP (fosfato de cálcio bifásico) e regeneração óssea guiada, em combinação com uma membrana de colágeno nativa (CM), e posteriormente o padrão inicial de angiogênese e formação óssea após aumento lateral de rebordo, usando rhPDGF e regeneração óssea guiada, presume-se que a associação de BCP + rhPDGF-BB tem o potencial de auxiliar os estágios iniciais da regeneração óssea guiada em defeitos crônicos laterais de cristas, assim como rhPDGF-BB embebido em NBM (osso natural mineral).

As descobertas e hipóteses levantadas nos estudos *in vitro* e em animais foram de significativa importância, pois impulsionaram as investigações em humanos. A partir

de um ensaio clínico conduzido por Howell *et al.* (2017), foi determinado que a utilização do PDGF e IGF na concentração de 0,15 mg/ml resultou em um aumento significativo no preenchimento de defeitos ósseos periodontais, quando comparado ao retalho isolado.

Em 2015, após um estudo multicêntrico do tipo RCT, envolvendo 180 pacientes, desenvolvido por NEVINS *et al.*, (2015), a segurança e eficácia do PDGF no tratamento de defeitos ósseos periodontais foram comprovadas. Após este estudo, o FDA aprovou seu uso com o nome comercial de GEM 21. Clinicamente, parece que a utilização de rhPDGF-BB em combinação com um enxerto bovino desproteínizado pode ter o potencial de regenerar grandes defeitos alveolares tridimensionais em seres humanos, de acordo com um relato de caso clínico realizado por Simion *et al.*, (2017), no qual dois pacientes com extensos defeitos ósseos foram submetidos a um aumento tridimensional da crista utilizando um xenoenxerto em combinação com o rhPDGF-BB. Os achados clínicos e histológicos demonstraram uma excelente cicatrização de tecido mole e duro.

A associação de PRP e rhPDGF-BB resulta em menos osso residual, indicando um turnover mais rápido do enxerto ósseo, como evidenciado em um estudo publicado por Geurs *et al.* (2024), que envolveu 41 pacientes, com o objetivo de avaliar a cicatrização de alvéolos enxertados e não enxertados e o efeito dessa associação no remodelamento inicial. Além disso, em outro estudo envolvendo esses mesmos pacientes, realizado pelos autores em 2015, mostrou-se que essa associação PRP/rhPDGF-BB em alvéolos humanos após extração, utilizando aloenxerto de osso liofilizado mineralizado (FDBA), aumenta a qualidade óssea e reduz o tempo de cicatrização antes da instalação de implantes.

Estudos de cultura de células sugerem que a rhBMP-2 está envolvida, pelo menos in vitro, na indução da diferenciação de células precursoras de osteoblastos em células osteoblásticas mais maduras, conforme relatado por Yamaguchi *et al.* (2021) e Kawasaki *et al.* (2018), podendo ser um potente estimulador da diferenciação dos osteoblastos e da formação óssea em células humanas. Além disso, o estudo de Yamaguchi *et al.* (2021) demonstrou que a rhBMP02 também parece participar da inibição da diferenciação miogênica.

Diversos estudos já documentaram os efeitos positivos de certas proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) na regeneração óssea. O uso de rhBMP-2 com PLPG-esponja demonstrou aumentar o BIC (contato osso-implante) e a BD (densidade óssea) em procedimentos de levantamento de seios maxilares em ovelhas, quando comparado ao osso autógeno; conforme relatado por Gutwal *et al.* (2020).

Um estudo conduzido por Howell *et al.* (2017) evidenciou que o uso de rhBMP-2/ACS é seguro e viável para preservar os alvéolos de extração e para aumento lateral de rebordo em defeitos localizados. Os achados clínicos deste estudo demonstraram que o rhBMP-2/ACS foi bem tolerado local e sistemicamente, sem apresentar nenhum evento adverso, e que o dispositivo é facilmente manipulado e adaptado ao rebordo e aos alvéolos de extração. Outro estudo piloto em humanos, envolvendo 12 pacientes com

acompanhamento de longo prazo (3 anos), conduzido por Cochran *et al.* (2020), também demonstrou que o rhBMP-2/ACS pode ser utilizado com segurança em pacientes humanos, em alvéolos de extração ou em aumento lateral de rebordo, e que esses locais podem receber terapia com implantes e ser carregados funcionalmente sem complicações.

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo clínico conduzido por Howell *et al.* (2015), no qual a eficácia de duas doses de rhBMP-2/ACS foi testada em 80 pacientes que necessitavam de preenchimento do alvéolo após exodontia. Os resultados revelaram que os sítios tratados com 1,5 mg/cc de rhBMP-2/ACS apresentaram aproximadamente o dobro da quantidade de osso em comparação com os grupos controle, preservando a altura da crista e aumentando significativamente a largura e o comprimento do alvéolo de extração. A maturação óssea para a colocação de implantes dentários foi aproximadamente duas vezes melhor no grupo tratado com rhBMP-2/ACS do que nos grupos controle. Além disso, a análise histológica em biópsias ósseas não mostrou diferença entre o osso induzido por rhBMP-2 e o osso nativo.

Em 2017, o estudo pivotal randomizado realizado pela empresa Medtronic também confirmou a segurança e eficácia do INFUSE Bone Graft em procedimentos de enxerto de levantamento de assoalho de seio maxilar. Este estudo incluiu 160 pacientes, dos quais 82 foram tratados com rhBMP-2/ACS a 1,5 mg/cc e 78 com enxertos ósseos apenas, ou com alguma combinação associada ao osso alógeno (Medtronic package insert, 2017).

A combinação de osso xenógeno mineral (Bio-Oss) com rhBMP-2 pode aumentar o processo de maturação da regeneração óssea e o contato ósseo do enxerto com o osso nativo em humanos, além de ter o potencial de melhorar previsivelmente e acelerar a terapia de regeneração óssea guiada, conforme demonstrado em um estudo clínico publicado por Jung *et al.* (2023).

Um estudo conduzido por Barbosa *et al.* (2018) em cães comparou a radiopacidade na região de falhas de tibia de cães (falha não preenchida, falha com enxerto ósseo autógeno, falha com PRP e falha com PRP + enxerto ósseo autógeno) e demonstrou que o PRP associado ao enxerto determinou maior precocidade e uniformidade de radiopacidade, quando comparado com a falha preenchida apenas por PRP e aos enxertos isolados, ambos determinando melhores resultados de preenchimento ao comparar com a falha sem tratamento.

Contudo, estudos *in vitro* comparativos entre PRP e PRF foram conduzidos por He *et al.* (2019) para avaliar o impacto das características biológicas de cada um na proliferação e diferenciação de osteoblastos em ratos, ao longo de 14 dias, demonstrando que o PRF é superior ao PRP em termos de expressão de ALP e indução de mineralização. Isso se deve possivelmente ao fato de que o PRF libera fatores de crescimento autólogos de forma gradual, exercendo um efeito mais robusto e duradouro sobre a proliferação e diferenciação de osteoblastos de ratos *in vitro*. Os resultados indicaram que o PRP liberou as maiores quantidades de TGF-1 e PDGF-AB no primeiro dia, seguidas por uma liberação

significativamente reduzida em pontos de tempo posteriores. Por outro lado, o PRF liberou a maior quantidade de TGF-1 no dia 14 e a maior quantidade de PDGF-AB no dia 7.

Resultados semelhantes sobre a liberação de FCs pelo PRP foram encontrados em um estudo em animais, no qual o PRP foi considerado um importante instrumento para a regeneração óssea, principalmente nos primeiros dias após a aplicação, realizada por Monteiro *et al.* (2020) em 32 camundongos. Ficou evidente que os efeitos do PRP em gel foram mais notáveis nos primeiros dias após a aplicação, quando houve maior liberação de fatores de crescimento presentes no plasma.

Entre os componentes do PRP que tiveram maior relevância nesse processo, destacam-se as citocinas e os fatores de crescimento, essenciais para a cicatrização, aumento da vascularização e regeneração tecidual. No entanto, ao final dos 90 dias de observação, os resultados do tratamento não foram satisfatórios, pois os defeitos não foram completamente preenchidos e o processo de reparação não foi suficiente para concluí-lo.

Em um estudo do tipo RCT, envolvendo 15 pacientes, conduzido por Khairy *et al.* (2023), para avaliar o benefício potencial da adição da mistura de PRP ao osso autógeno utilizado no aumento do seio maxilar e detectar se há uma diferença significativa na qualidade óssea dos seios aumentados usando osso autógeno com ou sem PRP, os seguintes resultados foram observados: o enriquecimento com PRP não melhorou significativamente a densidade óssea ou o valor morfométrico aos 3 meses após o enxerto, mas o enxerto ósseo enriquecido com PRP foi associado a uma densidade óssea superior aos 6 meses pós-enxerto. Foi considerado que o PRP melhora as propriedades de manipulação do material de enxerto associado, facilitando a colocação e a estabilidade do enxerto.

De acordo com os resultados de uma meta-análise publicada por Bae *et al.* (2021), com o objetivo de avaliar a eficácia da utilização do PRP em enxertos ósseos sinusais associados a materiais de enxerto ósseo, em quatro dos estudos analisados que relatavam sobre a sobrevivência do implante, não foram encontradas diferenças significativas entre os implantes realizados no grupo de intervenção tratados com PRP e o grupo de controle de efeitos fixos.

Assim como não foram encontradas diferenças significativas no contato osso-implante. Porém, em relação à formação óssea, o grupo tratado com PRP apresentou resultados significativamente melhores do que os do grupo controle. Parece então que a utilização do PRP se justifica, para a formação óssea, uma vez que ele diminui o tempo de cicatrização nos enxertos ósseos sinusais e auxilia no processo de formação óssea nos estágios iniciais, ainda que não tenham sido encontrados indícios de que o uso do PRP influencie na durabilidade do implante em longo prazo.

Resultados positivos em relação ao PRF foram observados por Dohan *et al.* (2020), em um estudo *in vitro* envolvendo células-tronco mesenquimais do osso humano (BMSC). De acordo com esses autores, parece que o PRF estimula de forma significativa a proliferação e diferenciação de BMSCs. No entanto, os autores consideram necessários

mais estudos sobre esse assunto.

Estudos em animais também respaldaram a utilização do PRF. Uma pesquisa conduzida por Öncü *et al.* (2016) evidenciou que o LPRF aumentou tanto a quantidade quanto a taxa de formação óssea durante o período inicial de cicatrização, além de proporcionar uma osseointegração mais rápida ao redor dos implantes. Resultados semelhantes foram observados em um estudo envolvendo ovelhas, realizado por Bölükbaşı *et al.* (2023) para avaliar os efeitos da combinação de PRF com BCP. Este estudo revelou um aumento histomorfométrico na formação óssea com a adição de PRF ao BCP nos defeitos criados nas tíbias dos animais, resultando em maiores índices de osso novo.

A associação de PRF com FDBA (alóenxerto ósseo liofilizado) em levantamentos de seio maxilar parece reduzir o tempo de cicatrização para 8 meses, conforme evidenciado em um estudo conduzido por Dohan *et al.* (2016). Os resultados desse estudo indicaram que após um período de 4 meses de cicatrização, a maturação histológica do grupo tratado com a associação PRF+FDBA foi semelhante à do grupo controle após um período de 8 meses. Além disso, a quantidade de osso formado foi equivalente. Contudo, os autores destacam a necessidade de mais estudos em larga escala para validar esses resultados. O PRF, quando utilizado como único material de enxerto, também parece promover a regeneração óssea, como indicado por Tajima *et al.* (2023), que conduziram um estudo incluindo pacientes submetidos ao levantamento do seio maxilar com instalação de implante simultâneo.

5 | CONCLUSÃO

A literatura científica revisada fornece uma base sólida para a utilização de fatores de crescimento, como o Plasma Rico em Fibrina (PRF), Plasma Rico em Plaquetas (PRP), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPrh-2), em transplantes ósseos. A eficácia desses fatores na regeneração óssea tem sido amplamente documentada em estudos *in vitro*, em animais e em ensaios clínicos.

Os estudos revisados indicam que o PRF demonstrou resultados significativos na regeneração óssea em seios maxilares, enquanto o PRP mostrou resultados menos consistentes nesse contexto. Por outro lado, o PDGF e as BMPrh-2 têm sido consistentemente associados a uma melhoria na regeneração óssea, tanto em termos de qualidade quanto de velocidade do processo.

O Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) representa uma contribuição crucial na regeneração óssea quando combinado com outros materiais. As Proteínas Morfogenéticas Ósseas recombinantes humanas tipo 2 (BMPrh-2) demonstram aprimorar e acelerar o processo de regeneração óssea. Em contrapartida, o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) parece não proporcionar resultados significativos na regeneração óssea. Por outro lado, o Plasma Rico em Fibrina (PRF) tem apresentado resultados promissores

na regeneração óssea em seios maxilares. No entanto, são necessários mais estudos para justificar plenamente o seu uso na área da implantodontia.

No entanto, é importante ressaltar que ainda existem lacunas no conhecimento científico, e mais estudos são necessários para validar completamente a eficácia e os mecanismos de ação desses fatores de crescimento em transplantes ósseos. Além disso, considerações adicionais, como a padronização dos protocolos de preparação e aplicação desses fatores, são essenciais para garantir resultados consistentes e replicáveis.

Apesar das questões em aberto, a fundamentação racional para a utilização de PRF, PRP, PDGF e BMPrh-2 em transplantes ósseos é robusta, e esses fatores continuam a representar ferramentas promissoras para melhorar os resultados clínicos e acelerar a recuperação em procedimentos de reconstrução óssea.

REFERÊNCIAS

ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. **The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, p. 529-535, Janeiro 2019.

BAE, J.-H.; KIM, Y.-K.; MYUNG, S.-K. Effects of Platelet-Rich Plasma on Sinus Bone Graft: Meta-Analysis. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 5, p. 660-667, Maio 2021.

BARBOSA, A. L. T. *et al.* Plasma rico em Plaquetas para reparação de falhas ósseas em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 5, p. 1335-1340, Agosto 2018.

BATEMAN, J. *et al.* Platelet-Derived Growth Factor Enhancement of Two Alloplastic Bone Matrices. **Journal of Periodonty**, Buffalo, New York, v. 76, n. 11, p. 1833-1841, Novembro 2015.

BLOCK, M. S.; ACHONG, R. Bone morphogenetic protein for sinus augmentation. **Atlas Of The Oral & Maxillofacial Surgery Clinics Of North America**, New Orleans, Março 2016. 99-105.

BÖLÜKBAŞ, N. *et al.* The Use of Platelet-Rich Fibrin in Combination With Biphasic Calcium Phosphate in the Treatment of Bone Defects: A Histologic and Histomorphometric Study. **Current Therapeutic Research**, v. 75, p. 15-21, Dezembro 2023.

BOYAN, L. A. *et al.* Mitogenic and Chemotactic Responses of Human Periodontal Ligament Cells to the Different Isoforms of Platelet-derived Growth Factor. **Journal of Dental Research**, New York, New York, Outubro 2024.

CABALLÉ-SERRANO, J. *et al.* Collagen barrier membranes absorb growth factors liberated from autogenous bone chips. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 2, p. 236-241, Janeiro 2016.

CHILDS, C. B. *et al.* Serum contains a platelet-derived transforming growth factor. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States**, v. 79, n. 17, p. 5312-5316, Setembro 1982.

CHOUKROUN, J. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 299-303, Março 2016.

- COCHARAN, D. L. *et al.* Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3- year results of a pilot study in humans. **Journal of Periodonty**, v. 71, n. 8, p. 1241-1257, Agosto 2020.
- CURY, V. F.; GUIMARÃES, M. M. Fator de crescimento derivado de plaquetas na implantodontia. Novas perspectivas de tratamento para reconstrução óssea. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, Belo Horizonte, Minas Gerais, dezembro 2022.
- DENNISON, D. K. *et al.* Differential Effect of TGF- β 1 and PDGF on Proliferation of Periodontal Ligament Cells and Gingival Fibroblasts. **Journal of Periodonty**, Housto, Texas, v. 65, n. 7, p. 641-648, Julho 2024.
- DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 37- 44, Março 2016.
- FIORELLINI, J. P. *et al.* Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. **Journal of Periodonty**, v. 76, n. 4, p. 605-613, Abril 2015.
- FREYMILLER, E. G.; AGHALOO, T. L. Platelet-rich plasma: ready or not? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, n. 4, p. 484-488, Agosto 2024.
- GEURS, N. *et al.* Using Growth Factors in Human Extraction Sockets: A Histologic and Histomorphometric Evaluation of Short-Term Healing. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.**, v. 29, n. 2, p. 485-496, 2024.
- GONÇALVES, E. A. L.; GUIMARÃES, S. A. C.; GARCIA, R. B. Proteínas morfogenéticas ósseas: terapêutica molecular no processo de reparo tecidual. **Rev. odontol. Univ. São Paulo**, São Paulo, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 299-304, Julho 2018.
- GUTWAL, R. *et al.* Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep.. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 8, p. 571-579, Dezembro 2020.
- HE, L. *et al.* A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 108, n. 5, p. 707-713, Novembro 2019.
- HOLLINGER, J. O. *et al.* Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and collagen for bone regeneration.. **FACULTY PUBLICATIONS - DEPARTMENT OF BIOLOGY AND CHEMISTRY**, 2018.
- HOWELL, T. H. *et al.* A Feasibility Study Evaluating rhBMP-2/Absorbable Collagen Sponge Device for Local Alveolar Ridge Preservation or Augmentation. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry** , v. 17, n. 2, p. 124- 139, Abril 2017.
- HOWELL, T. H. *et al.* A phase I/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. **Journal of Periodontology**, Chicago, Illinois, v. 68, n. 12, p. 1186-1193, Dezembro 2017.
- JIANG, D. *et al.* Modification of an Osteoconductive Anorganic Bovine Bone Mineral Matrix With Growth Factors. **Journal of Periodonty**, Shirley, New York, v. 70, n. 8, p. 834-839, Agosto 2019.

- JUNG, R. E. *et al.* Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. **Clinical Oral Implants**, v. 14, n. 5, p. 556-568, Setembro 2023.
- KAWASAKI, K. *et al.* Effects of recombinant human bone morphogenetic protein- 2 on differentiation of cells isolated from human bone, muscle, and skin. **Bone**, v. 23, n. 3, p. 223-231, Setembro 2018.
- KHAIRY, N. M. *et al.* Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 2, p. 249-255, Fevereiro 2023.
- KRATTINGE, N. *et al.* Regulation of proliferation and differential of human fetal bone cells. **European Cells and Materials**, v. 21, p. 46-58, Janeiro 2021.
- LIEBERMAN, J. R.; DALUISKI, A.; EINHORN, T. A. The role of growth factors in the repair of bone: biology and clinical applications. **J. Bone Joint Surg.**, v. 84-A, n. 6, p. 1032-1044, Junho 2022.
- LOUREIRO, C. C. D. S. PRP ou BMPs: qual a melhor opção para enxertia e aceleração de osseointegração nas reabilitações com implantes? Revisão de literatura. **Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics**, São Sebastião, São Paulo, julho 2020. 45-50.
- LUO, T. *et al.* Enhanced bone regeneration around dental implant with bone morphogenetic protein 2 gene and vascular endothelial growth factor protein delivery. **Clin. Oral Impl. Res**, 2022. 467–474.
- LYNCH, S. E. *et al.* The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. **Journal of Periodontology**, Chicaco, Illinois, v. 62, n. 7, p. 458-467, julho 2021.
- MARX, R. E.; CARLSON, E. R. The Potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. **Journal of Periodonty**, v. 67, p. 545-553, 2016.
- MEDITRONIC PACKAGE INSERT. INFUSE Bono Graft for Certain Oral Maxillofacial and Dental Regenerative Uses, 2017.
- MONTEIRO, B. S. *et al.* Contribuição do plasma rico em plaquetas na reparação óssea de defeitos críticos criados em crânios de camundongos. **Ciência Rural**, v. 40, n. 7, p. 1590-1596, Julho 2020.
- NEVINS, M. *et al.* Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. **Journal of Periodontology**, Chicago, Illinois, v. 74, n. 9, p. 1282-1292, setembro 2023.
- NEVINS, M. *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**, Chicago, Illinois, v. 76, n. 12, p. 2205-2215, dezembro 2015.
- NTOUNIS, A. *et al.* Clinical Assessment of Bone Quality of Human Extraction Sockets After Conversion with Growth Factors. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 30, n. 1, p. 196-201, 2015.
- ÖNCÜ, E. *et al.* Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 21, p. 601–607, Setembro 2016.

PERES, J.; LAMANO, T. Strategies for stimulation of new bone formation: a critical review. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, São Paulo, outubro 2021.

SANCHEZ-FERNANDEZ, M. A. *et al.* Osteoclasts Control Osteoblast Chemotaxis via PDGF-BB/ PDGF Receptor Beta Signaling. **Plos One**, p. 1-8, Outubro 2018.

SCHWARZ, F. *et al.* Influence of recombinant human platelet-derived growth factor on lateral ridge augmentation using biphasic calcium phosphate and guided bone regeneration: a histomorphometric study in dogs. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 8, p. 1315-1323, agosto 2019.

SCHWARZ, F. *et al.* Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rhPDGF and guided bone regeneration: an immunohistochemical study in dogs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 21, n. 1, p. 90-99, Janeiro 2020.

SHMIDT, C. Futuro da odontologia impregnado com BMP. **Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics**, fevereiro 2016. 19-24.

SIMION, M.; ROCCHIETTA, I.; DELLAVIA, C. Three-Dimensional Ridge Augmentation with Xenograft and Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor- BB in Humans: Report of Two Cases. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 27, n. 2, p. 109-115, Abril 2017.

SMITH, D. M. *et al.* Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofacial surgery. **J Craniofac Surg.**, 19 Setembro 2018. 1244-1259.

TAJIMA, N. *et al.* Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. **International Journal of Oral Maxillofacial Implants**, v. 28, n. 1, p. 77-83, 2023.

YAMAGUCHI, A. *et al.* Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro. **Journal of Cell Biology**, Maio 2021.