

Substitutos ósseos comparados ao enxerto ósseo autólogo em cirurgia ortopédica – Revisão sistemática da literatura*

Bone graft substitutes compared to autologous bone graft in orthopedic surgery – Systematic literature review

JOSÉ LUÍS AMIM ZABEU¹, MARCELO TOMANIK MERCADANTE²

RESUMO

Objetivo: Identificar, a partir de revisão sistematizada da literatura, estudos clínicos com nível de evidência 1 comparando substitutos ósseos ao enxerto autólogo. **Métodos:** Realizada busca eletrônica de artigos que comparassem o uso do enxerto ósseo autólogo a um substituto ósseo em cirurgia ortopédica. Foram considerados como critérios de elegibilidade ensaios clínicos prospectivos e randomizados em cirurgia ortopédica, com casuística mínima de 20 pacientes, envolvendo ossos da coluna vertebral ou esqueleto apendicular, publicados entre janeiro de 1990 e janeiro de 2006. **Resultados:** Foram identificados 22 trabalhos, todos em língua inglesa, dos quais cinco compararam enxerto autólogo ao homólogo, sete envolveram uso de proteína morfogenética do tipo 2 (BMP-2), em três foi avaliada a proteína morfogenética do tipo 7 (BMP-

7) e sete utilizaram biocerâmicas, como hidroxapatita, fosfato tricálcio e sulfato de cálcio. Os resultados mais sugestivos da equivalência com o enxerto autólogo se deram nos trabalhos com BMP-2 em cirurgia da coluna vertebral, embora diversos questionamentos possam ser feitos em relação a estes e aos demais estudos analisados, referentes a métodos e possíveis conflitos de interesses. **Conclusão:** Existem poucos estudos com alto nível de evidência que demonstrem a aplicabilidade clínica dos substitutos ósseos atualmente existentes.

Descritores – Substitutos ósseos; Transplante ósseo; Transplante autólogo; Durapatita; Sulfato de cálcio

ABSTRACT

Objective: Based on a systematic literature review, to identify studies with level of evidence 1 to compare bone graft substitutes to autologous bone grafts. **Methods:** An electronic survey of papers comparing the use of autologous bone graft and a bone graft substitute in orthopedic surgery was performed. Inclusion criteria considered were prospective and randomized clinical trials in orthopedic surgery, with a minimum of 20 patients, involving spine or appendicular skeleton bones, published between January 1990 and January 2006. **Results:** 22 papers were identified, all of them written in the English language, five of which compared autologous to homologous grafting, seven involving the use of type 2 morphogenetic protein (BMP-2), three evaluating type 7 morphogenetic protein (BMP-7), and

* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

1. Mestre, Chefe do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas – Campinas (SP), Brasil.
2. Professor Adjunto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSCSP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Rua 30 de Julho, 594, apto. 64 – 13465-500 – Americana (SP), Brasil. Tel.: (19) 3343-8386.

E-mail: jlzabeu@gmail.com

Recebido em 22/2/08. Aprovado para publicação em 27/3/08.

Copyright RBO2008

seven using biological ceramic, such as hydroxyapatite, tricalcium phosphate, and calcium sulfate. Results that most suggested equivalence with autologous grafting were found in the papers with BMP-2 in spine surgery, although several objections may be raised regarding theses and the other papers reviewed, relating to method and possible conflict of interest. **Conclusion:** There are not many papers with high level of evidence to show the clinical applicability of existing bone substitutes.

Keywords – Bone substitutes; Bone transplantation; Transplantation, autologous; Durapatite; Calcium sulfate

INTRODUÇÃO

A correção das falhas ósseas advindas de diferentes etiologias é um desafio para a medicina moderna. São muitos os fatores que concorrem para o surgimento dessas falhas, como as seqüelas resultantes de acidentes de trânsito, ferimento por arma de fogo e traumatismos em esportes de risco, além de situações em que há necessidade da reposição de perdas ósseas ou estímulo para a formação óssea, como nas enxertias realizadas nas artrodeses da coluna vertebral, principalmente nas cirurgias para escoliose, ressecção de tumores músculo-esqueléticos, revisões de artroplastias e o tratamento das pseudartroses. Também na área da cirurgia craniofacial e implantodontia, freqüentemente há necessidade de reconstituir estruturas ósseas perdidas.

A enxertia óssea é utilizada desde a antiguidade, inicialmente para corrigir defeitos da calota craniana⁽¹⁾. Com a evolução das técnicas de cirurgia, assepsia e anestesia, o enxerto ósseo passou a fazer parte do arsenal cirúrgico; o osso autólogo é considerado até o momento o melhor material a ser utilizado na busca da consolidação óssea. Isso se deve às suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras, além do fato de não causar reação imunológica ou transmissão de doenças infecciosas. Seu uso, no entanto, é limitado por ter fonte esgotável, causar seqüelas no sítio doador do enxerto (dor, alteração de sensibilidade e cicatrizes), além de ter sua qualidade dependente da idade e das condições gerais do indivíduo⁽²⁾.

Há, portanto, necessidade do desenvolvimento de materiais e técnicas que proporcionem resultados ao menos equivalentes àqueles obtidos quando do uso de enxertia autóloga. Usaremos a expressão “substitutos ósseos” para citar os diversos elementos que podem ser utilizados com essa finalidade.

No estudo dos substitutos ósseos⁽³⁾, devem ser considerados os agentes osteogênicos, basicamente células mesenquimais pluripotenciais (células-tronco), com capacidade para se diferenciarem em células produtoras de tecido ósseo ou vascular, agentes osteoindutores, que são moléculas capazes de induzir proliferação e diferenciação de células mesenquimais em diferentes tecidos (como exemplo, a proteína morfo-genética óssea – BMP, o fator de crescimento tissular – TGF, entre outras), produzidas no interior de diferentes células e estocadas em elementos como plaquetas, e os agentes osteocondutores, que agem como um arcabouço para o crescimento ósseo, sendo em alguns casos progressivamente substituídos pelo osso. São exemplos de materiais osteocondutores enxertos ósseos homólogo e heterólogo, biocerâmicas, biovidros, polímeros sintéticos e metal poroso.

A publicação de estudos relacionados aos diferentes tipos de substitutos ósseos e suas combinações tem crescido nos últimos anos, principalmente na área da cirurgia experimental e relatos de casos. No entanto, há carência de estudos clínicos com maior nível de evidência, de modo especial estudos prospectivos e randomizados que comparem o substituto ósseo ao elemento hoje considerado padrão de enxertia, que é o osso autólogo.

Nesse cenário, foi desenvolvida esta revisão sistemática com objetivo de levantar e analisar artigos de alto nível de evidência que façam a comparação entre o enxerto ósseo autólogo e os substitutos ósseos atualmente existentes, na cirurgia ortopédica.

MÉTODOS

Foi feita a seguinte pergunta para ser respondida pela revisão sistemática: “Os substitutos ósseos existentes hoje são equivalentes ao enxerto ósseo autólogo na cirurgia ortopédica?” Foi então desenvolvido o seguinte método para o levantamento da literatura corres-

pondente: *tipos de estudos* – ensaios clínicos prospectivos e randomizados; *participantes do estudo* – pacientes nos quais tenha sido necessária a enxertia óssea em coluna vertebral ou ossos do esqueleto apendicular; *tipos de intervenção* – cirurgias ortopédicas em que houve comparação entre a enxertia óssea autóloga e diferentes materiais de substituição óssea; *estratégia de busca para identificação dos estudos*: utilização de meios eletrônicos, incluindo a *Biblioteca Cochrane*, *Medline*, *SciSearch*, *Embase*, *Lilacs*, *Scielo* e Biblioteca Virtual da *SBOT* (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia).

A busca foi realizada nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, comparando os resultados do uso do enxerto autólogo com outros agentes de substituição óssea. Para isso, foram utilizadas as seguintes palavras-chave, por *lógica booleana* (palavras combinadas por “OR”): enxerto ósseo autólogo, enxerto ósseo homólogo, enxerto ósseo heterólogo, hidroxapatita, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, *BMP*, *TGF*, substitutos ósseos, fatores de crescimento, plaquetas, osteoindução, osteocondição, consolidação óssea, regeneração óssea, biocerâmica, biovidro, polímero sintético.

Tipos de avaliação dos estudos encontrados

Os resumos obtidos através das diferentes estratégias de busca foram avaliados e classificados em: a) elegíveis: estudos que apresentam relevância e têm possibilidade de ser incluídos na revisão; b) não elegíveis: estudos sem relevância, sem possibilidade de inclusão na revisão sistemática.

Os critérios de relevância para tornar o estudo elegível foram definidos como: *data de publicação* – todos os estudos anteriores a 1990 foram considerados sem relevância, pelo pouco conhecimento disponível sobre o assunto anteriormente a essa época. Foram levantados os estudos até janeiro de 2006; *inclusão de resumos* – somente estudos passíveis de ser obtidos em sua íntegra foram analisados; *casuística* – estudos que avaliaram menos de 20 pacientes foram considerados sem relevância, pela tendência de se superestimar a precisão de resultados obtidos quando de amostras reduzidas; *seguimento* – pelo tempo necessário para obter informações confiáveis a respeito da con-

solidação óssea, somente estudos com seguimento maior que 12 meses foram considerados relevantes; *cirurgia bucomaxilofacial e implantodontia* – os trabalhos nestas áreas não foram considerados relevantes para o propósito desta revisão, pelas diferenças biomecânicas e volumétricas entre as mesmas e a cirurgia ortopédica que envolve enxertia óssea.

Similaridade entre os estudos – A similaridade entre o método de substituição empregado, os diagnósticos envolvidos, a seleção de pacientes, o tipo de cirurgia, o critério para análise dos resultados e o seguimento médio foram analisados com o objetivo de avaliar a heterogeneidade clínica dos diferentes estudos e a possibilidade de fazer análise estatística (metanálise) entre os mesmos.

Potenciais conflitos de interesses – Foram analisadas as eventuais fontes de financiamento e sua relação com o objeto da pesquisa nos diferentes estudos selecionados.

Agrupamento de artigos – Caso o número de artigos encontrados fosse significativo, tanto para a cirurgia da coluna vertebral como para a cirurgia do esqueleto apendicular, seria feita a separação entre esses grupos, devido aos diferentes comportamentos biológicos que apresentam. Foi considerado como significativo o mínimo de 10 artigos para cada grupo, para que fosse possível fazer a análise separadamente. Caso contrário, a análise seria feita em conjunto.

RESULTADOS

O primeiro levantamento das palavras-chave, por meio de pesquisa eletrônica e sem filtragem, indicou 623.580 artigos. Após primeira filtragem, excluindo os estudos experimentais, obtivemos 7.549 artigos, sendo 108 em língua portuguesa ou espanhola. Após a aplicação de todos os critérios de elegibilidade, identificamos 22 artigos para serem analisados, cujos títulos e autores principais estão descritos na tabela 1. Nenhum artigo em língua portuguesa ou espanhola se classificou para análise. Em todos foi possível a leitura do artigo em sua íntegra.

Como resultados, foram encontrados cinco artigos comparando enxerto autólogo e homólogo^(4,7-8,24-25), sete

TABELA 1

Relação dos títulos e autor principal dos estudos clínicos prospectivos e randomizados que correlacionam o emprego de substitutos ósseos e enxerto ósseo autólogo no tratamento de perdas ósseas e no estímulo da consolidação óssea

Nº	Nome do estudo	Autor
1	Autologous versus allogenic bone grafts in instrumented anterior cervical discectomy and fusion: a prospective study with respect to bone union pattern.	Suchomel <i>et al</i> ⁽⁴⁾
2	A prospective, randomized, controlled cervical fusion study using recombinant human bone morphogenetic protein-2 with the CORNERSTONE-SR allograft ring and the ATLANTIS anterior cervical plate.	Baskin <i>et al</i> ⁽⁵⁾
3	Radiographic assessment of interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2.	Burkus <i>et al</i> ⁽⁶⁾
4	Allograft versus autograft in instrumented posterolateral lumbar spinal fusion: a randomized control trial.	Gibson <i>et al</i> ⁽⁷⁾
5	Rigid fusion after cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft: a randomized study with radiostereometric and clinical follow-up assessment.	Lofgren <i>et al</i> ⁽⁸⁾
6	Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial.	Boden <i>et al</i> ⁽⁹⁾
7	Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion.	Johnsson <i>et al</i> ⁽¹⁰⁾
8	Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions.	Friedlaender <i>et al</i> ⁽¹¹⁾
9	A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion.	McConnell <i>et al</i> ⁽¹²⁾
10	The use of BoneSource hydroxyapatite cement for traumatic metaphyseal bone void filling.	Dickson <i>et al</i> ⁽¹³⁾
11	Synthetic porous ceramic compared with autograft in scoliosis surgery. A prospective, randomized study of 341 patients.	Ransford <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾
12	Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages	Haid <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
13	Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial.	Chapman <i>et al</i> ⁽¹⁶⁾
14	Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery.	Burkus <i>et al</i> ⁽¹⁷⁾
15	Correlative radiological, self-assessment and clinical analysis of evolution in instrumented dorsal and lateral fusion for degenerative lumbar spine disease. Autograft versus coralline hydroxyapatite	Korovessis <i>et al</i> ⁽¹⁸⁾
16	A pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 Putty (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis for degenerative spondylolisthesis.	Vaccaro <i>et al</i> ⁽¹⁹⁾
17	Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2.	Burkus <i>et al</i> ⁽²⁰⁾
18	Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages.	Burkus <i>et al</i> ⁽²¹⁾
19	Efficacy of calcium sulfate plus decompression bone in lumbar and lumbosacral spinal fusion: preliminary results in 40 patients.	Alexander <i>et al</i> ⁽²²⁾
20	A synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in the surgical management of scoliosis: a prospective, randomized study.	Delecrin <i>et al</i> ⁽²³⁾
21	Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study	An <i>et al</i> ⁽²⁴⁾
22	A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients	Jorgenson <i>et al</i> ⁽²⁵⁾

Fontes: Biblioteca Cochrane, Medline, SciSearch, Embase, Lilacs, Scielo e Biblioteca Virtual da SBOT.

envolvendo BMP-2^(5-6,9,15,17,20-21), três utilizando BMP-7^(10-11,19), sete envolvendo biocerâmicas, como hidroxiapatita, fosfato tricálcio e sulfato de cálcio^(12-14,16,18,22-23). O substituto ósseo mostrou-se equivalente ao enxerto autólogo em 19 estudos^(4-11,13-23) e inferior em três^(12,24-25).

Dos 22 artigos, 19 fizeram referência a cirurgias da coluna vertebral^(4-10,14-15,17-25) e três a cirurgias do esqueleto apendicular^(11,13,16), fazendo com que todos os 22 trabalhos fossem considerados em conjunto, sem distinção entre os diferentes tipos de esqueleto.

A heterogeneidade clínica entre os trabalhos não permitiu a realização de metanálises com os mesmos.

DISCUSSÃO

A revisão sistemática da literatura deve ser vista a partir dos conceitos da “Medicina Baseada em Evidências” (do inglês *Evidence-Based Medicine*, ou apenas *EBM*), ou o “uso de pesquisas clinicamente relevantes, realizadas com métodos e protocolos de reconhecido valor científico, que permitam concluir ou mostrar caminhos de como atuar na prática clínica, melhorando a habilidade do médico em utilizar seus conhecimentos focando nos interesses e valores do paciente”, nas palavras de Sackett *et al*⁽²⁶⁾. Desde 1992, essa abordagem tem sido valorizada e difundida como uma maneira adequada de qualificar a pesquisa clínica. Na EBM, os níveis de evidência vão de um a cinco, sendo o nível cinco (de menor evidência) o artigo que apenas exprime a opinião de um especialista. Seguem, por ordem crescente de evidência, trabalhos com relato de casos (nível 4), estudos comparativos não-randomizados (nível 3 ou estudos do tipo caso-controle), estudos observacionais ou de coorte (nível 2 ou comparação de grupos considerando os fatores de risco envolvidos, mas não o desfecho final) e, finalmente, aqueles de mais alto nível de evidência, que são os estudos clínicos prospectivos e randomizados, cegos ou não-cegos (não é possível estudo cego em pesquisas com procedimentos cirúrgicos, já que a intervenção é conhecida pelo investigador). Quando os resultados de uma revisão sistemática permitem comparação de trabalhos entre si, por semelhança no método, é possível a comparação por análise matemática, denominada metanálise⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Os resultados desta revisão sistemática mostraram escassos estudos com alto nível de evidência envolvendo substitutos ósseos em aplicações clínicas. Há diversos trabalhos experimentais envolvendo substituição óssea, mas os resultados em experimentos com animais filogeneticamente menos evoluídos não devem ser considerados como diretamente aplicáveis no ser humano⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Também são desenvolvidos muitos trabalhos envolvendo substitutos ósseos na área da cirurgia maxilofacial e implantodontia. Consideramos esses trabalhos de grande valor, porém, optamos por não aplicar seus resultados diretamente à cirurgia ortopédica, por haver significativas diferenças volumétricas e biomecânicas entre os ossos da face e mandíbula em relação à coluna vertebral e os ossos longos do esqueleto.

Houve a tentativa de agrupar separadamente as cirurgias do esqueleto axial e apendicular. No entanto, o número de artigos encontrados referentes ao esqueleto apendicular (três trabalhos) não permitiu, a partir dos critérios estabelecidos para esta dissertação, constituir um grupo separado para análise. Mesmo em se considerando que há diferenças no comportamento biológico da cicatrização óssea nesses dois ambientes, ambos foram considerados em conjunto.

Na seqüência, apresentamos a discussão sobre cada grupo de substitutos ósseos ou estimulantes da formação óssea identificados no estudo.

Enxerto homólogo – Dos cinco artigos identificados comparando enxertia homóloga e autóloga, em três (artrodeses da coluna cervical ou lombar) foi concluído serem os enxertos equivalentes entre si. No entanto, há críticas quanto a esses resultados. No estudo de Suchomel *et al*, as análises foram feitas unicamente a partir de radiografias simples, com margens a erro de interpretação⁽⁴⁾. No artigo de Löfgren *et al*, a casuística de 43 pacientes é dividida em três grupos (osso autólogo, homólogo e heterólogo), o que aumenta a margem de erro estatística⁽⁸⁾. Já no artigo de Gibson *et al*, baseado em casos de 2002, artrodese da coluna lombar, foram utilizadas cabeças femorais (osso fresco congelado), material com aparente maior capacidade osteoindutora, com resultados mais convincentes (69

casos, seguimento de seis anos e desenho objetivo de estudo, com análise de poucas variáveis⁽⁷⁾. Portanto, caso outros trabalhos reproduzam seus resultados, podemos dizer que há equivalência entre os enxertos homólogo e autólogo para esse tipo de procedimento.

Em outros dois artigos utilizando enxerto homólogo, este se mostrou inferior ao autólogo. No estudo de An *et al*, de 1995⁽²⁴⁾, ficou demonstrada a inferioridade do enxerto liofilizado empregado em artrodese da coluna cervical, devido à maior incidência de colapso do enxerto. O trabalho de Jorgenson *et al*, de 1994, avaliou diferentes apresentações do enxerto homólogo (em pó, em pedaços pequenos, desmineralizado), sendo esterilizados em óxido de etileno⁽²⁵⁾. A análise radiográfica mostrou menor eficácia, sendo questionado se esse resultado inferior não seria devido à preparação com óxido de etileno. Ambos são estudos relativamente antigos, pioneiros, mas questionam o uso do enxerto liofilizado em coluna cervical ou esterilizados com óxido de etileno.

Enxerto homólogo associado a BMP – A maior evidência de bons resultados encontramos nos trabalhos que compararam o enxerto autólogo ao homólogo associado a uma das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), no caso a BMP-2 (sete artigos no total), relativos à artrodese da coluna vertebral cervical e seis outros relativos à coluna vertebral lombar^(5-6,9,15,17,20-21).

No estudo de Baskin *et al*, que analisou a artrodese da coluna vertebral cervical com uso de enxerto homólogo e BMP-2 (*INFUSE*®), o resultado foi de equivalência com enxerto autólogo⁽⁵⁾. Os demais seis estudos envolvendo BMP-2 são relativos à região lombar da coluna vertebral^(6,9,15,17,20-21). Em quatro trabalhos, o procedimento cirúrgico foi a artrodese intervertebral por via anterior. Nos estudos de Burkus *et al* e de Korovessis *et al* foram utilizados cilindros de titânio impregnado de BMP-2 e esponja de colágeno^(6,18). Nos estudos de Ransford *et al* e de Burkus *et al* foram utilizadas cavilhas de osso homólogo associado a BMP-2 e esponja de colágeno^(14,17). Todos são trabalhos realizados no mesmo centro (The Hughston Clinic, Columbus, Georgia, Estados Unidos), coordenados pelo mesmo pesquisador (Burkus *et al*), publicados entre

2002 e 2005, com critérios claros de documentação e randomização. Consideramos esses trabalhos como de alto valor de evidência, sendo como ponto a ser questionado o fato de que em todos houve suporte financeiro da empresa que produz o *INFUSE*®, sendo questionável eventual conflito de interesses^(6,17,20-21).

Os quatro artigos em que foi feita artrodese por via anterior não foram considerados aptos para metanálise^(6,17,20-21). Em dois deles, na artrodese da coluna lombar foram usados cilindros de titânio^(6,21). Nos dois outros estudos, foram utilizadas cavilhas ou pinos de osso autólogo, o que os faz heterogêneos clinicamente^(17,20). Esses estudos foram realizados na mesma instituição (*Hughston Clinic*), inclusive em períodos concomitantes – realizado entre 1998 e 2001 e publicados no *J Bone Joint Surg* em 2005⁽¹⁷⁾; realizado em 1998 e publicado no *Spine* em 2002⁽²⁰⁾; realizado entre 1998 e 1999 e publicado no *Spine* em 2003⁽⁶⁾; realizado em 1999 e publicado no *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, em 2002⁽²¹⁾. O estudo 14 de Burkus *et al* pode ser considerado, portanto, apenas uma continuação do estudo 17, enquanto o estudo 18 parece ser continuação do estudo 3, podendo inclusive ser questionado se não utilizam casuística comum pelo menos em parte^(6,17,20-21).

Outros dois estudos realizaram artrodese intervertebral por via cirúrgica posterior da coluna vertebral lombar; no estudo de Haid *et al* foram utilizados cilindros de titânio preenchidos com osso homólogo e BMP-2⁽¹⁵⁾; no estudo de Boden *et al* foram utilizados parafusos pediculados⁽⁹⁾. Em estudo publicado por Haid *et al*, foi avaliado o BMP-2 em amostra multicêntrica realizada em 14 centros, com total de 67 pacientes. O resultado comparou questões como sangramento, tempo cirúrgico e resultado radiográfico e funcional, sem encontrar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos analisados⁽¹⁵⁾. O estudo realizado em 2002 por Boden *et al* utilizou na realização da artrodese da coluna vertebral lombar parafusos pediculados associados ao BMP-2, sendo este liberado a partir de grânulos de hidroxiapatita e fosfato tricálcio⁽⁹⁾. Esse mesmo trabalho já havia sido realizado em coelhos e em macacos *Rhesus*, sendo o desenho do estudo bastante minucioso nos critérios de inclusão e exclusão e pode ser considerado

estudo pioneiro na tentativa de demonstração de efetividade da BMP-2 na artrodese da coluna vertebral lombar. Sua limitação é a casuística de 25 pacientes, divididos em três grupos (usando enxerto autólogo, BMP-2 com instrumentação e BMP-2 sem instrumentação). Ambos os trabalhos não foram considerados para metanálise, por sua heterogeneidade clínica (estudo 6 não usou osso homólogo, mas biocerâmicas). Como nos demais trabalhos envolvendo BMP, houve suporte financeiro da indústria fabricante da proteína.

Portanto, entendemos que o BMP-2 é o substituto ósseo com estudos de melhor qualidade em seus métodos, com forte sugestão de que seja ao menos equivalente ao enxerto autólogo. Há necessidade de novos estudos, em outros centros, que possam ser incluídos em metanálise para se obter evidência de sua efetividade.

Com menor número de artigos encontramos estudos com BMP-7 (também denominado *osteogenic protein* ou OP-1), sendo dois baseados em artrodese da coluna vertebral lombar^(10,19) e um relatando o tratamento das pseudartroses da tibia⁽¹¹⁾.

O estudo de Johnsson *et al*, de 2002, teve casuística reduzida (20 pacientes, divididos em dois grupos de 10) e buscou avaliar efetividade do BMP-7 na artrodese lombar sem emprego de osteossíntese. O resultado não mostrou diferenças entre os pacientes submetidos ao enxerto com osso autólogo e aqueles nos quais a BMP-7 foi utilizada. A crítica a que o trabalho pode ser submetido é a casuística muito reduzida⁽¹⁰⁾.

No estudo norte-americano publicado em 2004, foram comparados 12 pacientes submetidos a artrodeses na região lombar da coluna vertebral, sem emprego de osteossíntese utilizando enxerto osso autólogo e 24 pacientes com procedimentos cirúrgico semelhantes utilizando BMP-7. A comparação clínica e radiográfica mostrou equivalência entre os grupos. O estudo tem desenho adequado, porém, também observamos ser pequena a casuística⁽¹⁹⁾. Os estudos 7 e 16 são os únicos envolvendo BMP-7 e artrodese de coluna vertebral, sendo necessários mais estudos para comprovar sua eficácia neste tipo de procedimento^(10,19).

A utilização de BMP-7 em ossos longos foi encontrada no trabalho de Friedlaender *et al*, publicado em

2001⁽¹¹⁾, com casuística de 124 pacientes portadores de pseudartroses de tibia. Trata-se de estudo multicêntrico realizado entre 1992 e 1996, comparando osteossíntese intramedular acrescentada de enxertia com osso autólogo exclusivamente ou associado à BMP-7 e que concluiu que ambos os métodos são equivalentes na capacidade de induzir consolidação óssea⁽¹¹⁾. Podemos criticar a falta de padronização nos tipos de pseudartrose da casuística e a possibilidade de erro na documentação, entre outras diversas variáveis que envolvem este tipo de afecção: técnica de osteossíntese, condição geral de saúde do paciente, danos coexistentes nas partes moles e distintos graus de treinamento das equipes cirúrgicas. Deve ser considerado ainda que o trabalho foi realizado em uma época, entre 1992 e 1996, em que o nível de exigência na compilação dos dados e os meios de arquivamento de documentação não eram tão precisos e exigentes como dos dias de hoje.

Portanto, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia da BMP-7 nas cirurgias da coluna vertebral e pseudartrose dos ossos longos.

Biocerâmicas – Com relação aos substitutos ósseos conhecidos como biocerâmicas, que têm propriedade basicamente de osteocondução, a hidroxiapatita (fosfato de cálcio com radical hidroxila) isoladamente mostrou-se equivalente ao osso autólogo em dois estudos: um envolvendo defeito metafisário em ossos longos e outro que avaliou artrodeses vertebrais da região lombar^(13,18). Menor eficácia da hidroxiapatita foi relatada em um terceiro trabalho relacionado à artrodese vertebral na região cervical⁽¹²⁾. No estudo de Dickson *et al*, publicado em 2002, houve preenchimento dos defeitos ósseos metafisário ou de calcâneo com mistura de hidroxiapatita e uma solução de fosfato de sódio que cria uma pasta semelhante ao cimento ósseo acrílico, capaz de se solidificar em minutos⁽¹³⁾. O resultado após um ano mostrou equivalência entre os grupos comparados; no entanto, a biocerâmica utilizada nem sempre é reabsorvida completamente nesse período, sendo necessária avaliação a longo prazo para confirmar os bons resultados. No estudo de Korovesis *et al*, publicado em 2005, utilizando hidroxiapatita

de coral em artrodese da coluna vertebral lombar, não fica claro na conclusão dos autores o quanto a biocerâmica auxiliou no processo de consolidação, já que foi misturada a osso autólogo e medula óssea, sendo mais valorizada pelos autores a técnica cirúrgica (obter leito sangrante para a enxertia) que o valor do substituto ósseo propriamente⁽¹⁸⁾. O trabalho que sugeriu inferioridade da hidroxiapatita, publicado por McConnell *et al*, em 2003, mostrou maior fragmentação e impacção na área da artrodese da coluna cervical, sugerindo não haver suporte estrutural do material para esse tipo de procedimento⁽¹²⁾.

Desse modo, não ficou comprovado que a hidroxiapatita isoladamente possa ser considerada como efetiva na substituição de defeitos ósseos metafisários de origem traumática, sendo necessários mais estudos comprovando sua eficácia. Nas artrodeses da região lombar há necessidade de estudos que demonstrem até que ponto sua efetividade se deve à própria substância ou quanto advém da sua mistura com outros componentes, como osso autólogo e medula óssea. Na coluna cervical, o único estudo encontrado desaconselha seu uso⁽¹²⁾. Os três estudos citados são relativos a estruturas anatômicas distintas e métodos diferentes de aplicação da hidroxiapatita, sendo, portanto, heterogêneos e não aptos para metanálise^(12-13,18).

O fosfato de cálcio foi a biocerâmica utilizada no estudo de Chapman *et al*, em que o material de substituição óssea era composto por colágeno bovino, fosfato bicálcio e medula óssea e foi testado em fraturas de ossos longos, em casos nos quais havia necessidade de aposição de enxertia óssea; comparado ao uso de enxerto autólogo, foi realizado em 1997 e mostrou equivalência com o enxerto autólogo isolado⁽¹⁶⁾. Não encontramos nenhum outro estudo com esse tipo de mistura para substituição óssea que pudesse ser analisado, não havendo, portanto, evidência de que possa ser utilizado como substituto ósseo.

O sulfato de cálcio, misturado com enxerto ósseo autólogo, foi testado por Alexander *et al*, nas artrodeses da coluna vertebral na região lombar sem utilização de materiais de osteossíntese – trabalho publicado

em 2001 – baseado em casuística de 32 pacientes e seguimento de um ano. A análise radiográfica mostrou resultados semelhantes entre os grupos comparados⁽²²⁾.

Questionamos se o efeito do sulfato de cálcio, substância que conhecidamente não apresenta qualquer resistência estrutural e tem taxa de absorção pelo organismo elevada, não se deu mais pela presença do osso autólogo, sendo apenas um elemento de expansão da massa de enxerto, sem propriedades de fato como substituto ósseo.

Associação entre biocerâmicas: uma possibilidade do uso das biocerâmicas é a associação de diferentes produtos buscando o equilíbrio entre a taxa de reabsorção do elemento (sendo substituído gradualmente por osso novo) e a adequada estrutura mecânica, que permita a manutenção da estrutura física local até que o osso regenerado adquira resistência. Nesse aspecto, a combinação de hidroxiapatita com fosfato tricálcio mostrou resultado semelhante ao do osso autólogo como enxertia nas artrodeses toracolombares em cirurgias para tratamento da escoliose vertebral^(14,23). Em ambos, a cerâmica sintética porosa (nome comercial *Triosite*[®]), composta 60% por hidroxiapatita e 40% por fosfato tricálcio, mostrou equivalência entre os grupos. Por serem utilizados blocos de biocerâmica, mesmo com seguimento de 24 meses, há possibilidade de não ter ocorrido completa incorporação dos blocos de biocerâmica, o que poderia levar a falhas em seguimento mais longo. Por terem sido utilizadas técnicas cirúrgicas e implantes distintos, esses estudos não foram considerados aptos para metanálise.

Em resumo, os estudos conclusivos são em pequeno número. A BMP-2, quando associada ao enxerto homólogo, apresenta evidências de que pode ser utilizada em substituição ao enxerto autólogo em cirurgias da coluna, inclusive com superioridade, uma vez que torna desnecessária a retirada de enxerto do próprio paciente. Há espaço para estudos da BMP-2 com outros materiais osteocondutores, como as biocerâmicas.

Há boas perspectivas no uso de BMP-7, porém, devem ser desenvolvidas mais linhas de pesquisa envolvendo seu uso associado ao osso homólogo e outros

elementos osteocondutores, como misturas de hidroxiapatita e fosfato tricálcio.

Também fica claro que pesquisas de substituição óssea em defeitos estruturais de ossos longos apresentam um grande desafio, já que o suporte mecânico, principalmente dos ossos dos membros inferiores, é variável fundamental a ser analisada.

As biocerâmicas isoladamente apresentam poucas evidências de sua utilidade. A associação entre biocerâmicas, principalmente a mistura de hidroxiapatita e fosfato tricálcio, deve ser mais investigada, assim como sua combinação com elementos de osteoindução e osteogênese deve fazer parte de diferentes linhas de pesquisa de maior nível de evidência.

Apesar da existência de vários estudos de implantodontia e séries de casos em cirurgia ortopédica sugerindo que o concentrado de plaquetas⁽³¹⁻³²⁾ teria utilidade como elemento osteoindutor isoladamente, não encontramos estudos com nível elevado de evidência que dêem suporte a esta idéia. Há necessidade de mais

pesquisas combinando o concentrado de plaquetas com elementos de osteocondução e osteogênese, para que seu uso possa ser difundido na prática ortopédica.

Há carência de estudos em humanos envolvendo polímeros sintéticos como ácido polilático e poliglicólico, que têm sido utilizados como preenchedores e substitutos em outras áreas da medicina, como dermatologia e cirurgia plástica, além de serem foco de inúmeras pesquisas experimentais⁽³³⁻³⁴⁾. Essas substâncias são biocompatíveis, têm taxas de reabsorção bem controladas e podem ser utilizadas com qualquer formato e resistência, além de serem de baixo custo. A possibilidade de servirem como elemento carreador, levando e liberando substâncias osteoindutoras na área de falha óssea, aumenta a necessidade de estudos bem conduzidos nesta área.

CONCLUSÃO

Existem poucos estudos com alto nível de evidência que demonstrem a aplicabilidade clínica dos substitutos ósseos atualmente existentes.

REFERÊNCIAS

1. Meeder PJ, Eggers C. The history of autogenous bone grafting. *Injury*. 1994;25 Suppl 1:A2-3.
2. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(5):716-20.
3. Parikh SN. Bone graft substitutes: past, present, future. *J Postgrad Med*. 2002;48(2):142-8.
4. Suchomel P, Barsa P, Buchvald P, Svobodnik A, Vanickova E. Autologous versus allogenic bone grafts in instrumented anterior cervical discectomy and fusion: a prospective study with respect to bone union pattern. *Eur Spine J*. 2004;13(6):510-5.
5. Baskin DS, Ryan P, Sonntag V, Westmark R, Widmayer MA. A prospective, randomized, controlled cervical fusion study using recombinant human bone morphogenetic protein-2 with the CORNERSTONE-SR allograft ring and the ATLANTIS anterior cervical plate. *Spine*. 2003;28(12):1219-24; discussion 1225.
6. Burkus JK, Dorchak JD, Sanders DL. Radiographic assessment of interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2. *Spine*. 2003;28(4):372-7.
7. Gibson S, McLeod I, Wardlaw D, Urbaniak S. Allograft versus autograft in instrumented posterolateral lumbar spinal fusion: a randomized control trial. *Spine*. 2002;27(15):1599-603.
8. Löfgren H, Johannsson V, Olsson T, Ryd L, Levander B. Rigid fusion after cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft: a randomized study with radiostereometric and clinical follow-up assessment. *Spine*. 2000;25(15):1908-16.
9. Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine*. 2002;27(23):2662-73.
10. Johnsson R, Strömqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine*. 2002;27(23):2654-61.
11. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al.. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8. Comment in: *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S159-60. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S160-1.
12. McConnell JR, Freeman BJ, Debnath UK, Grevitt MP, Prince HG, Webb JK. A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion. *Spine*. 2003;28(4):317-23.

13. Dickson KF, Friedman J, Buchholz JG, Flandry FD. The use of BoneSource hydroxyapatite cement for traumatic metaphyseal bone void filling. *J Trauma*. 2002;53(6):1103-8.
14. Ransford AO, Morley T, Edgar MA, Webb P, Passuti N, Chopin D, et al. Synthetic porous ceramic compared with autograft in scoliosis surgery. A prospective, randomized study of 341 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(3):13-8. Erratum in: *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(3):562. Comment in: *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(4):747.
15. Haid RW Jr, Branch CL Jr, Alexander JT, Burkus JK. Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages. *Spine J*. 2004;4(5):527-38; discussion 538-9.
16. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79(4):495-502.
17. Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, Longley MC. Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(6):1205-12.
18. Korovessis P, Koureas G, Zacharatos S, Papazisis Z, Lambiris E. Correlative radiological, self-assessment and clinical analysis of evolution in instrumented dorsal and lateral fusion for degenerative lumbar spine disease. Autograft versus coralline hydroxyapatite. *Eur Spine J*. 2005;14(7):630-8.
19. Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz HN, et al.. A pilot study evaluating the safety and efficacy of OP-1 Putty (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis for degenerative spondylolisthesis. *Spine*. 2004;29(17):1885-92.
20. Burkus JK, Transfeldt EE, Kitchel SH, Watkins RG, Balderston RA. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine*. 2002;27(21):2396-408.
21. Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA. Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech*. 2002;15(5):337-49.
22. Alexander DI, Manson NA, Mitchell MJ. Efficacy of calcium sulfate plus decompression bone in lumbar and lumbosacral spinal fusion: preliminary results in 40 patients. *Can J Surg*. 2001;44(4):262-6.
23. Delécrin J, Takahashi S, Gouin F, Passuti N. A synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in the surgical management of scoliosis: a prospective, randomized study. *Spine*. 2000;25(5):563-9.
24. An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J. Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study. *Spine*. 1995;20(20):2211-6.
25. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine*. 1994;19(18):2048-53. Comment in: *Spine*. 1995;20(20):2261-2.
26. Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone; 2000.
27. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-92. Comment in: *N Engl J Med*. 2000;342(25):1907-9. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1194-5; author reply 1196-7. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1195; author reply 1196-7. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1195; author reply 1196-7. *N Engl J Med*. 2001;344(12):935-6.
28. Barbier O, Hoogmartens M. Evidence-based medicine in orthopaedics. *Acta Orthop Belg*. 2004;70(2):91-7. Review.
29. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology*. 1998;139(2):663-70.
30. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*. 1995;17(4 Suppl):125S-133S.
31. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res*. 1995;13(5):655-63.
32. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):4-15.
33. Rimondini L, Nicoli-Aldini N, Fini M, Guzzardella G, Tschon M, Giardino R. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(2):148-54.
34. Ruhe PQ, Hedberg EL, Padron NT, Spauwen PH, Jansen JA, Mikos AG. rhBMP-2 release from injectable poly(DL-lactico-glycolic acid)/calcium-phosphate cement composites. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 3:75-81.

Declaração de inexistência de conflitos de interesse: Declaramos para os devidos fins que não há qualquer conflito de interesse que impeça a publicação deste artigo.
