

Utilização *off-label* das rhBMP-2 como estratégia de regeneração do tecido ósseo em ameloblastoma mandibular

Off-label use of rhBMP-2 as bone regeneration strategies in mandibular ameloblastoma unicystic

Henrique Celestino Lima e Silva¹, Adonai Peixoto Cheim Junior¹, Roberto Moreno¹, Sérgio Luis de Miranda¹

RESUMO

A reconstrução óssea dos maxilares após ressecções tumorais é uma das tarefas mais difíceis para o cirurgião maxilofacial. As propriedades osteogênicas, osteoindutoras, osteocondutoras e não antigênicas do osso autógeno o colocam como o padrão-ouro para a solução de problemas de disponibilidade óssea. Entretanto a coleta do enxerto ósseo necessita de um segundo sítio cirúrgico, aumentando significativamente o custo e a morbidade associados ao procedimento reconstrutivo. A enxertia óssea ganhou uma excelente ferramenta com a descoberta das proteínas ósseas morfogenéticas na década de 1960. O benefício da obtenção de matriz óssea verdadeira e funcional, sem a necessidade de um segundo sítio cirúrgico, parece ser a grande vantagem do uso das proteínas ósseas morfogenéticas. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar a utilização da rhBMP-2 na regeneração óssea de ameloblastoma mandibular unicístico, detalhando sua estrutura, seus mecanismos de sinalização celular e sua eficácia biológica, além de apresentar potenciais vantagens e desvantagens da utilização clínica das rhBMP-2, enquanto estratégia regenerativa.

Descritores: Proteínas morfogenéticas ósseas; Ameloblastoma; Neoplasias mandibulares; Regeneração óssea; Transplante ósseo; Relatos de casos

ABSTRACT

Jawbone reconstruction after tumor resection is one of the most challenging clinical tasks for maxillofacial surgeons. Osteogenic, osteoinductive, osteoconductive and non-antigenic properties of autogenous bone place this bone as the gold standard for solving problems of bone availability. However, the need for a second surgical

site to harvest the bone graft increases significantly both the cost and the morbidity associated with the reconstructive procedures. Bone grafting gained an important tool with the discovery of bone morphogenetic proteins in 1960. Benefit of obtaining functional and real bone matrix without need of second surgical site seems to be the great advantage of use bone morphogenetic proteins. This study analyzed the use of rhBMP-2 in unicystic ameloblastoma of the mandible, detailing its structure, mechanisms of cell signaling and biological efficacy, in addition to present possible advantages and disadvantages of clinical use of rhBMP-2 as bone regeneration strategy.

Keywords: Bone morphogenetic proteins; Ameloblastoma; Mandibular neoplasms; Bone regeneration; Bone transplantation; Case reports

INTRODUÇÃO

O ameloblastoma é um tumor que acomete os ossos maxilares, sendo composto por epitélio odontogênico. Trata-se de uma neoplasia benigna, que se desenvolve a partir de remanescentes epiteliais da embriogênese dentária.⁽¹⁾ Aproximadamente 80% dos casos de ameloblastoma ocorrem na mandíbula, principalmente na área de molares e ramo ascendente.⁽¹⁻³⁾

Os ameloblastomas geralmente são assintomáticos e descobertos durante exames radiográficos de rotina.⁽¹⁾ Dentre as formas de tratamento para o ameloblastoma, destacamos o cirúrgico, cuja extensão depende do tamanho da lesão.⁽²⁾

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Henrique Celestino Lima e Silva – Rua Gomes de Carvalho, 1.666 - Vila Olímpia – CEP: 04547-006 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3849-2122
E-mail: henriquelimacirurgia@gmail.com

Data de submissão: 9/6/2016 – Data de aceite: 26/10/2016

DOI: 10.1590/S1679-45082017RC3777

Reconstruções ósseas se tornam necessárias após o tratamento cirúrgico destas lesões e, neste contexto, a enxertia óssea ganhou uma excelente ferramenta com a descoberta das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP - *bone morphogenetic proteins*) na década de 1960.⁽⁴⁾

Diversos estudos investigam a utilização das BMP em diferentes aplicações regenerativas, em várias áreas da medicina.^(4,5) Em medicina dentária, utilizam-se as rhBMP-2 para potencializar os resultados regenerativos nas cirurgias de grandes defeitos ósseos na mandíbula ou da maxila, cirurgia periodontal, ressecção cirúrgica associada à lesões tumorais e adaptação de implantes dentários.^(4,5)

O objetivo deste estudo foi analisar as principais características e estrutura das rhBMP-2, com enfoque dado às suas aplicações regenerativas na cirurgia maxilofacial. Pretende-se descrever um relato de caso de um paciente do sexo masculino, 15 anos de idade, com uma lesão de ameloblastoma unicístico, cujo tratamento foram a enucleação e a curetagem associadas à reconstrução óssea com rhBMP-2 (INFUSE Bone Graft®, Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee, Estados Unidos).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 15 anos de idade, com leucoderma, procurou a clínica particular da equipe com queixa de dor ao mastigar, abaulamento em região de ângulo de mandíbula esquerdo e desconforto estético devido à assimetria facial, sem antecedentes pessoais relevantes.

O exame clínico revelou assimetria facial, massa palpável em região de ângulo mandibular esquerdo, dor, limitação de abertura bucal e abaulamento em região dos elementos dentários 36 e 37, notando ausência do elemento 38. Na investigação diagnóstica, a radio-

grafia panorâmica e a tomografia computadorizada da face mostraram imagens sugestivas de uma lesão envolvendo corpo e ramo ascendente mandibular esquerdo (Figuras 1A a C).

A história médica familiar não mostrou nenhum dado significativo. Foi discutido com paciente e familiares responsáveis as possibilidades de preenchimento, dentre elas o enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca e o uso *off-label* de rhBMP-2. Foram apresentadas as vantagens e as desvantagens, com anuência dos familiares, o tratamento eleito foi o uso *off-label* de rhBMP-2. Após a avaliação do risco cirúrgico e de o tratamento de canal dos elementos 36 e 37 ter sido realizado, o paciente foi submetido a procedimento cirúrgico em ambiente hospitalar, sob anestesia geral e intubação nasotraqueal. Foi realizada incisão com extensão do ramo ascendente mandibular à região vestibular ao primeiro molar inferior esquerdo, sendo o retalho mucoperiosteal elevado; obteve-se, assim, a exposição parcial da lesão. Foi necessário realizar a osteotomia, utilizando broca 701 para maior exposição da lesão (Figura 2A). A dissecação foi simples, pelo fato de o tumor apresentar-se encapsulado (Figura 2B).

A área receptora foi preparada e, por meio da técnica de enxertia óssea, a rhBMP-2 foi preparada em associação ao Bio-Oss® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suíça) e adaptada de forma satisfatória ao sítio cirúrgico, com subsequente adaptação de uma malha de titânio do sistema 1.0, promovendo uma barreira mecânica. Foi também utilizada uma placa do sistema de 2.0 em região de linha oblíqua externa para obter maior estabilidade (Figuras 3A e B).

A sutura foi realizada com fio poliglactina 910 nos planos profundos e em mucosa. O material obtido foi enviado para o exame anatomopatológico, obtendo o diagnóstico definitivo de ameloblastoma unicístico, variante intraluminal com padrão plexiforme (Figura 4).



Figura 1. (A) Radiografia panorâmica pré-cirúrgica. Observar lesão radiolúcida, padrão unicístico, unilocular, zonas de transição definidas por uma fina margem esclerótica, discretamente insuflativa, estendendo do corpo mandibular ao ramo ascendente esquerdo, próximo ao limite da chanfradura sigmoide, associada à reabsorção radicular dos elementos dentários 36 e 37, e ao deslocamento de elemento dentário 38 para base de mandíbula. (B) Tomografia computadorizada, corte axial. Observar lesão cística de aspecto uniloculado, com densidade homogênea e hipodensa em relação aos tecidos musculares, com extensão do corpo ao ramo ascendente esquerdo, com sinais de ruptura da cortical alveolar e com deslocamento do elemento 38. (C) Tomografia computadorizada, corte sagital. Observar lesão cística de aspecto uniloculado e reabsorção radicular dos elementos 36 e 37

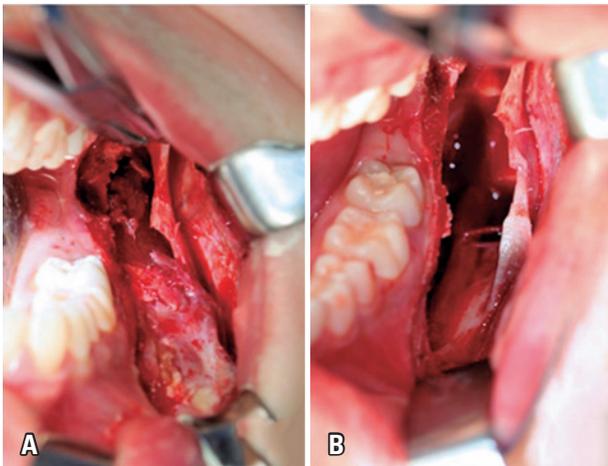


Figura 2. (A) Aspecto transcirúrgico da lesão. Observar acesso intraoral para exérese da lesão. (B) Enucleação e curetagem da lesão, com dissecação simples devido ao encapsulamento do tumor, limites bem definidos e com plano de clivagem, características que permitiram sua exérese completa

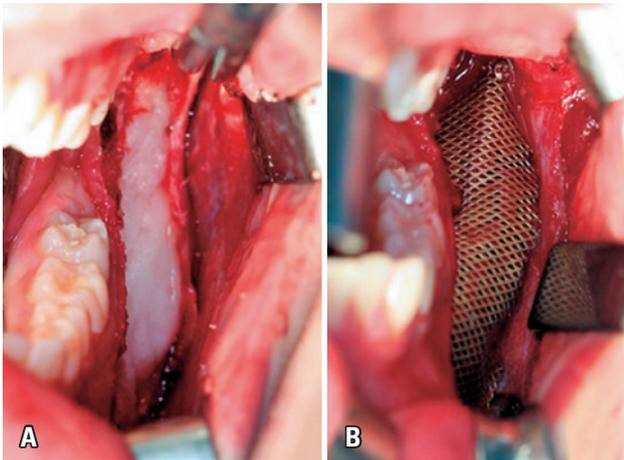


Figura 3. (A) Área receptora preparada. A técnica de enxertia óssea definida com a utilização da rhBMP-2 em associação do Bio-Oss®. (B) Adaptação da malha de titânio do sistema 1.0



Figura 4. Aspecto macroscópico da lesão

No pós-cirúrgico imediato, o paciente teve edema compatível com o procedimento realizado e discreta parestesia do nervo alveolar inferior esquerdo. Foi observada uma reação inflamatória tardia. O acompanhamento clínico e radiográfico foi realizado em 1, 3 e 6 meses, com resultado estético e funcional satisfatório (Figuras 5A a E).

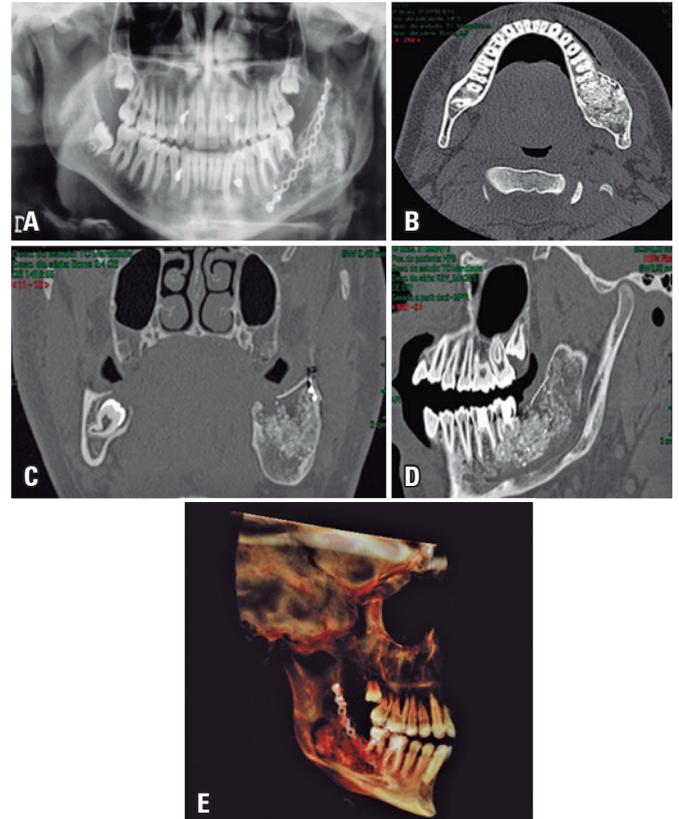


Figura 5. (A) Radiografia panorâmica. Observar área receptora com satisfatória adaptação de rhBMP-2 em associação do Bio-Oss®. (B) Tomografia computadorizada. Observar corte axial, evidenciando adaptação satisfatória do material de enxertia em área receptora. (C) Tomografia computadorizada. Observar corte coronal, evidenciando adaptação satisfatória do material de enxertia e fixação em área receptora. (D) Tomografia computadorizada. Observar corte sagital, evidenciando adaptação satisfatória do material de enxertia e da malha de titânio em área receptora. (E) Tomografia computadorizada. Observar reconstrução tridimensional de controle pós-cirúrgico

DISCUSSÃO

Os primeiros a relatarem na literatura a técnica de reconstrução mandibular obtiveram sucesso ao tratarem um defeito ósseo de 6cm após enucleação e curetagem de um ameloblastoma unicístico, com a associação de rhBMP-2. Eles notaram evidência radiográfica e clínica de formação de novo osso após 3, 6 e 9 meses, e não referiram complicações pós-cirúrgicas. Já em um controle tardio de 9 meses, optaram por analisar histologicamente o novo osso formado, que tinha caracte-

rísticas semelhantes ao nativo.⁽⁶⁾ Em 2007, foi relatada que, com a utilização das rhBMP-2, o crescimento de novo osso é dose-dependente,⁽⁷⁾ podendo ser observados crescimento ósseo exagerado, edema e reabsorção do osso nativo, caso a dose indicada não seja respeitada, ou se a capacidade do *carrier* for excedida.

A reconstrução de grandes defeitos mandibulares com a utilização *off-label* de rhBMP-2 foi descrita em 2008.⁽⁸⁾ Todos os pacientes tiveram resolução do defeito e, após 6 meses, todas as lesões foram substituídas por osso mineralizado, tal qual no presente caso. Outro estudo, também de 2008, relata cinco casos de pacientes que necessitavam de reconstrução do osso mandibular após ressecções de ameloblastomas unicísticos. A reconstrução foi feita com rhBMP-2, na concentração de 1,5mg/mL em esponjas de colágeno. Três, dos cinco casos, obtiveram sucesso. Explica-se a falha destes dois casos por infecção crônica e pela falta de manutenção de espaço do enxerto.⁽⁹⁾

Revisão bibliográfica que analisou todos os artigos disponíveis que tratavam de casos clínicos de reconstruções de defeitos ósseos de tamanho crítico publicados até 2011 contabilizou que, em 37 pacientes tratados com rhBMP-2, 86,5% dos casos tiveram sucesso e 13,5% falharam em formar osso adequadamente. Nestes estudos, a reconstrução de defeitos ósseos com esta técnica foi viável e, no geral, as reconstruções com rhBMP-2 foram bem toleradas, mesmo com edema significativo

após a cirurgia,⁽¹⁰⁾ assim como descrito no pós-cirúrgico deste relato.

REFERÊNCIAS

1. Neville BW, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral & maxilofacial. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
2. Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal: correlações clinicopatológicas. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
3. Hatada K, Noma H, Katakura A, Yama M, Takano M, Ide Y, et al. Clinicostatistical study of ameloblastoma treatment. Bull Tokio Dent Coll. 2001;42(2):87-95.
4. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone morphogenetic proteins: a critical review. Cell Signal. 2011;23(4):609-20. Review.
5. Xiao YT, Xiang LX, Shao JZ. Bone morphogenetic protein. Biochem Biophys Res Commun. 2007;362(3):550-3. Review.
6. Moghadam HG, Urist MR, Sandor GK, Clokie CM. Successful mandibular reconstruction using a BMP bioimplant. J Craniofac Surg. 2001;12(2):119-27; discussion 128.
7. Solofomalala GD, Guery M, Lesiourd A, Le Huec JC, Chauveaux D, Laffenetre O, et al. Bone morphogenetic proteins: from their discoveries till their clinical applications. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2007;17(6):609-15.
8. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(4):616-24.
9. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(7):1417-25.
10. Herford AS, Stoffella E, Tandon R. Reconstruction of mandibular defects using bone morphogenetic protein: can growth factors replace the need for autologous bone grafts? A systematic review of the literature. Plast Surg Int. 2011;2011:165824. Review.