



## Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

www.elsevier.pt/spemd



### Revisão

# Fator de crescimento derivado de plaquetas na implantodontia. Novas perspectivas de tratamento para reconstrução óssea

Vanessa F. Cury<sup>a,\*</sup> e Marcus M. Guimarães<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Professora Titular de Periodontia da Faculdade de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>b</sup> Professor Assistente de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 8 de setembro de 2011

Aceite a 5 de novembro de 2011

On-line a 19 de dezembro de 2011

#### Palavras-chave:

Fator de crescimento  
Fator de crescimento derivado  
de plaquetas  
Regeneração periodontal  
Regeneração óssea  
Engenharia de tecidos

### R E S U M O

O fator de crescimento derivado de plaquetas é um mediador biológico que interfere em vários eventos celulares e moleculares, importantes no processo de regeneração dos tecidos, como proliferação celular, quimiotaxia e síntese de matriz extracelular. Vários estudos «in vitro» e «in vivo» têm demonstrado que esses polipeptídeos podem melhorar a resposta de neoformação tanto dos tecidos periodontais, como somente do tecido ósseo. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, demonstrando se há evidências científicas que suportam a utilização clínica do fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rh-PDGF-BB) na regeneração óssea. Estudos em culturas celulares, em animais e em humanos demonstraram que o PDGF-BB sozinho, associado a outros fatores de crescimento ou a diferentes biomateriais, pode melhorar o processo de regeneração dos tecidos, sugerindo poder vir a ser uma nova alternativa de tratamento quando se deseja reconstrução do tecido ósseo.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Platelet-derived growth factor in implantology. New perspectives in the bone reconstruction treatment

#### A B S T R A C T

The platelet-derived growth factor is a biological mediator that interferes with many cellular and molecular events that are important in the process of tissue regeneration, such as cell proliferation, chemotaxis and extracellular matrix synthesis. Several “in vitro” and “in vivo” have shown that these peptides can improve development and healing tissues, as only the bone tissue. The aim of this study was to conduct a review of the literature, to determine the effect of the use of growth factor platelet-derived recombinant human (rh-PDGF-BB) on

#### Keywords:

Growth factors  
Platelet-derived growth factor  
Periodontal regeneration  
Bone regeneration  
Tissue engineering

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [vanessafcury@yahoo.com.br](mailto:vanessafcury@yahoo.com.br) (V.F. Cury).

bone regeneration. Studies in cell cultures, animals and humans have shown that PDGF-BB alone, combined with other growth factors or different biomaterials, can improve the process of tissue regeneration. Thus, it seems that rhPDGF-BB (human recombinant) might be a new and important model of reconstructive therapy whenever the goal is the bone regeneration.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Atualmente, várias técnicas regenerativas vêm sendo empregues com o objetivo de reconstruir o tecido ósseo perdido, previamente à instalação de implantes osteointegrados. De entre as técnicas utilizadas, podemos citar os enxertos autógenos, alógenos e xenógenos, regeneração óssea guiada, distração osteogénica, técnica de transposição do nervo alveolar inferior, dentre outras. Entretanto, alguns destes procedimentos apresentam desvantagens, como morbilidade, reabsorção do material implantando e complicações pós-operatórias<sup>1</sup>. Para evitar essas desvantagens, a engenharia de tecidos busca técnicas cada vez mais eficientes, mais previsíveis e menos invasivas, com a finalidade de reconstruir tecidos, através da manipulação de células, matrizes (arcabouços) e sinalizadores moleculares. De entre os sinalizadores moleculares que são utilizados, podemos citar o fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF-BB).

A partir de um ensaio clínico inicial em humanos, foi demonstrado que a aplicação de 0,15 mg/mL de PDGF-BB e IGF-1 resultou em aumento significativo no preenchimento ósseo de defeitos periodontais, quando comparado ao retalho isoladamente<sup>2</sup>. Entretanto, foi após a publicação dos resultados de um estudo multicêntrico, randomizado, envolvendo 180 pacientes<sup>3</sup>, que o rhPDGF-BB foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration), com o nome comercial de GEM 21S.

Embora inúmeros trabalhos tenham mostrado que o rhPDGF-BB é capaz de promover regeneração periodontal<sup>2-9</sup>, ainda não está completamente estabelecida a eficácia do PDGF-BB para reconstrução óssea na implantologia. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os estudos «*in vitro*» e «*in vivo*» sobre os efeitos da aplicação do rhPDGF-BB na regeneração óssea, principalmente em sítios que receberão terapia com implantes osteointegrados.

## Métodos

Para os estudos considerados nesta revisão foi realizada uma busca eletrónica na base de dados Medline, usando a página de busca Pubmed (Arquivo digital de literatura biomédica e de ciências da vida do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos). Não foram estabelecidos limites de datas devido a grande pertinência de informações contidas em alguns artigos mais antigos. Foram utilizados como termos da pesquisa «growth factors», «platelet-derived growth factor», «bone regeneration», «periodontal regeneration», «tissue engineering». Como critérios de inclusão foram

utilizados estudos em culturas de células, estudos clínicos em animais e estudos clínicos em humanos referentes à utilização do PDGF na regeneração periodontal e óssea. Foram excluídos os estudos cujo idioma não fosse o inglês ou o português. Após análise segundo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 50 artigos. Os dados presentes nos artigos foram analisados e utilizados para a elaboração do presente artigo de revisão.

## Revisão de literatura

Os fatores de crescimento ou sinalizadores moleculares estão presentes em diversos tecidos, principalmente quando estão em fase de remodelação ou reparação, apresentando papel fundamental nos processos de proliferação celular, diferenciação, quimiotaxia e formação de matriz<sup>2</sup>.

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é uma proteína catiónica dimérica, armazenada principalmente nos grânulos- $\alpha$  plaquetários<sup>10</sup>. Exerce seus efeitos sobre células alvo pela ativação dos recetores  $\alpha$  e  $\beta$ , estruturalmente relacionados à proteína tirosina quinase, que expressam potentes sinais mitogénicos. A ativação destes recetores ocorre através da homodimerização ou heterodimerização dos mesmos, formando cadeias polipeptídicas A e B. Estudos «*in vitro*» têm demonstrado que, entre as diferentes isoformas de PDGF, a isoforma PDGF-BB mostrou ser a mais efetiva em todos os parâmetros celulares, como mitogénese e quimiotaxia celular, sendo assim, a forma mais indicada para terapia reconstrutiva dos tecidos crânio-faciais<sup>11</sup>.

A atividade mitogénica do PDGF-BB foi observada sobre diversos tipos celulares, principalmente em osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal<sup>12</sup> promovendo angiogénese, complementando a ação do fator de crescimento vascular endotelial (VEGE)<sup>13</sup> mostrando ser de grande importância no processo de regeneração tecidular.

Desde que Lynch et al.<sup>4</sup> demonstraram que o PDGF aumentou a regeneração dos tecidos periodontais, vários estudos foram realizados, confirmando esses resultados<sup>3,6,10</sup>. O mecanismo de ação para que o PDGF promova neoformação tecidular pode ser explicado pela ligação deste fator aos recetores específicos  $\beta$  presentes em células do ligamento periodontal e células ósseas, estimulando efeitos na replicação do DNA celular e quimiotaxia desta células<sup>14</sup>.

## Estudos «*in vitro*»

Estudos em culturas de células ósseas têm demonstrado que a incorporação de PDGF-BB em materiais aloplásticos e enxertos xenógenos melhora a resposta biológica regenerativa desses materiais<sup>15,16</sup>.

Associação do PDGF-BB e IGF-I foi analisada em culturas de células ósseas adsorvidas à matriz óssea bovina inorgânica. Foi demonstrado que o PDGF-BB sozinho apresenta boa incorporação a esta matriz, além de aumentar as propriedades regenerativas do material. Apesar do IGF-I também adsorver à matriz bovina, a associação dos fatores não mostrou melhorias se comparado ao PDGF-BB utilizado isoladamente. Desta forma, o PDGF-BB pode apresentar uma importante função na proliferação de células osteogênicas, tendo grande potencial para aplicação na reconstrução dos tecidos ósseos<sup>17</sup>.

O PDGF-BB em diferentes concentrações foi avaliado em associação ao  $\beta$ TCP. As culturas de células ósseas que receberam a associação PDGF-BB e  $\beta$ TCP mostraram um significativo aumento da proliferação de células osteoblásticas, se comparado ao grupo controle que utilizou o  $\beta$ TCP isoladamente<sup>16</sup>.

O efeito mitogênico de diversos enxertos alógenos associado ao PDGF-BB foi estudado, utilizando enxerto ósseo cortical alógeno desmineralizado liofilizado (DFDBA), medular (DFBA) e enxerto alógeno mineralizado (FBA), isolados ou associados ao PDGF-BB. Diferenças estatisticamente significativas na síntese do DNA quando o PDGF-BB foi adicionado ao FBA nas culturas de PDL foram observadas. As células apresentaram maior atividade proliferativa quando se utilizou os enxertos desmineralizados (DFDBA e DFBA) em associação ao PDGF-BB, sugerindo que a adição de PDGF-BB aos enxertos alógenos pode ter um efeito sinérgico, justificando a aplicação clínica desta associação no tratamento dos defeitos periodontais<sup>18</sup>.

A quimiotaxia de células mesenquimais progenitoras também foi avaliada em culturas de células associada ao PDGF-BB<sup>19</sup>, sugerindo a importância do recrutamento de células mesenquimais durante o desenvolvimento e remodelação do tecido ósseo.

A remodelação óssea requer a mobilização e o recrutamento de osteoblastos para os locais onde o tecido ósseo necessita ser reconstruído. Foi demonstrado «*in vitro*» que PDGF-BB secretado por osteoclastos pode regular a quimiotaxia dos osteoblastos, mostrando a importância do processo remodelatório na manutenção do tecido ósseo<sup>20</sup>.

Um recente estudo «*in vitro*» demonstrou que o rhPDGF-BB mantém sua atividade biológica após ser libertado da matriz de beta tricálcio fosfato ( $\beta$ TCP) e sua estrutura bioquímica permanece inalterada após sua libertação, independente da granulometria da matriz utilizada<sup>21</sup>.

Células humanas fetais ósseas associadas com arcabouços podem induzir formação óssea na presença de rhPDGF-BB. As células ósseas humanas apresentaram alta capacidade proliferativa quando este fator estava presente, sugerindo a importância dessas células e sinalizadores moleculares específicos no processo de engenharia tecidual<sup>22</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados quando o PDGF foi utilizado em cultura de células ósseas adultas humanas<sup>23</sup>.

## Estudos em animais

Vários estudos em animais mostraram o efeito benéfico do PDGF-BB na regeneração dos tecidos periodontais, com evidências histológicas de neoformação de osso, cimento e ligamento periodontal<sup>24-26</sup>.

Os eventos ósseos regenerativos ao redor de implantes instalados com e sem aplicação de PDGF-BB e IGF-1 foram avaliados em cães. Análises histológicas 7 e 21 dias após a instalação dos implantes revelaram um preenchimento ósseo nos espaços peri-implantares significativamente maior no grupo teste, se comparado ao grupo controle. A percentagem da superfície do implante em contacto com o osso neoformado foi também significativamente maior no grupo teste, sugerindo que esta associação apresenta benefícios nos períodos iniciais da neoformação óssea ao redor de implantes dentários<sup>24</sup>. Resultados histológicos semelhantes foram observados<sup>27,28</sup>, mostrando um maior contacto osso-implante (BIC) e maior grau de mineralização óssea quando a associação de fatores de crescimento (PDGF-BB e IGF-1) é aplicada na superfície dos implantes previamente à sua instalação.

O preenchimento ósseo observado com a utilização de barreiras biológicas (ePTFE) sozinhas ou associadas a enxertos alógenos ou à associação PDGF-BB e IGF-1 foi estudado em deiscências vestibulares em cães. 24 implantes foram instalados e, após um período de 18 semanas, os resultados histológicos demonstraram que tanto as membranas sozinhas, quanto àquelas associadas à combinação PDGF-BB e IGF-1 promoveram um efetivo crescimento ósseo ao redor dos implantes. O grupo que recebeu a associação PDGF-BB e IGF-1 apresentou maior densidade óssea, quando comparado aos demais grupos<sup>29</sup>.

O crescimento ósseo em defeitos peri-implantares criados cirurgicamente (1,25 mm) ao redor de implantes também foi analisado histologicamente em cães, 3 e 8 semanas após a instalação de implantes osteointegrados. Os resultados deste estudo mostraram que a associação de PDGF-BB e IGF-1 aumentou o contato osso-implante e a percentagem de preenchimento ósseo no grupo teste, mostrando que a simples aplicação desta associação de fatores pode melhorar a regeneração óssea em áreas onde não se consegue íntimo contato osso-implante<sup>30</sup>.

O comportamento do tecido ósseo também foi avaliado quando a associação quitosan/ $\beta$ TCP (beta tricálcio fosfato) e PDGF-BB foi aplicado em calvária de ratos. Foi demonstrado que a associação do PDGF-BB ao biomaterial aumentou a neoformação óssea em calvárias, mostrando que essa matriz pode ser uma opção de arcabouço para a condução do PDGF-BB quando se deseja reconstrução óssea<sup>15</sup>.

Um estudo piloto em ratos foi realizado com a finalidade de avaliar a neoformação óssea horizontal em mandíbulas com utilização de membranas de Teflon. No grupo teste, o local abaixo da membrana foi preenchido com matriz óssea bovina e rhPDGF-BB e, no grupo controle, somente a matriz. Os resultados histológicos mostraram limitada quantidade de neoformação óssea tanto nos sítios que receberam rhPDGF-BB e matriz óssea bovina, quanto nos sítios que receberam a matriz isoladamente<sup>31</sup>.

Aumento vertical da crista óssea foi observado após a utilização de rhPDGF e bloco de osso bovino desproteínizado, com e sem a utilização da barreira colagénica. Após exodontia bilateral dos pré-molares mandibulares e criação de defeitos ósseos profundos, foram parafusados blocos de osso bovino sozinho, blocos embebidos em rh-PDGF-BB com e sem a utilização de membrana colagénica. Após

4 meses, os resultados histológicos revelaram uma grande quantidade de neoformação óssea, demonstrando que esta associação, mesmo sem colocação de membrana, foi potente na regeneração óssea em graves defeitos de rebordo alveolar. Apontam também a importância do periosteio como uma fonte de células osteoprogenitoras em procedimentos regenerativos mediados por fatores de crescimento<sup>32</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados quando a associação rhPDGF-BB e bloco de hidroxiapatite equina com e sem utilização de membrana foi utilizada em graves defeitos ósseos de rebordo em cães<sup>33</sup>.

Um maior percentual de angiogênese na formação óssea inicial foi observado quando a associação  $\beta$ TCP e rhPDGF-BB foi aplicada em defeitos laterais de rebordo em cães. 8 defeitos ósseos foram escolhidos aleatoriamente ( $\beta$ TCP + rhPDGF-BB + membrana ou  $\beta$ TCP + membrana) e, após 3 semanas de regeneração, os resultados histológicos demonstraram angiogênese significativamente maior no grupo teste, sugerindo que a associação rhPDGF-BB +  $\beta$ TCP pode apresentar um melhor suporte de formação tecidual nas fases iniciais da regeneração óssea<sup>34</sup>.

A neoformação óssea em áreas submetidas à distração osteogênica com rhPDGF-BB foi analisada através de microtomografia computadorizada em ratos. Foram analisadas diferentes concentrações de rhPDGF-BB em diferentes intervalos de tempo. Os resultados mostraram que tanto a neoformação óssea, quanto a proporção de união foram significativamente maiores no grupo teste, quando comparado às áreas submetidas somente a distração, sugerindo que a aplicação do rh-PDGF-BB em locais que serão submetidos à distração osteogênica aumenta a previsibilidade de neoformação óssea, reduzindo complicações associadas à técnica<sup>35</sup>.

A associação de osso mineral inorgânico com rhPDGF-BB com e sem barreira também foi avaliada em crescimento lateral de rebordo em cães, tanto em maxila quanto em mandíbula. Pôde-se observar que o grupo que recebeu a associação rhPDGF-BB e osso mineral apresentou maior percentual de angiogênese, maior crescimento tecidual e maior índice de mineralização quando comparado ao grupo sem rhPDGF-BB. Em relação à utilização ou não da membrana, esta não interferiu na atividade do rhPDGF-BB<sup>36</sup>.

Um recente trabalho de terapia gênica mostrou que tanto a aplicação do rhPDGF-BB quanto a aplicação do vetor adenoviral que codifica o PDGF-B em sítios peri-implantares de ratos foram efetivos para regeneração do tecido ósseo e osteointegração na região dos defeitos, abrindo perspectivas futuras nas áreas de regeneração tecidual e terapia gênica<sup>37</sup>.

## Estudos em humanos

Os resultados dos estudos pré-clínicos em culturas de células e em animais foram confirmados pelo primeiro estudo em humanos que avaliou a eficácia e a segurança do PDGF-BB<sup>2</sup>. Os resultados demonstraram a segurança da associação do PDGF-BB e IGF-I e indicaram a melhor dose terapêutica para obter uma resposta clínica mais favorável (150  $\mu$ g/ml de cada fator). A reentrada cirúrgica foi realizada após 9 meses, mostrando que nos sítios tratados com a associação houve

maior formação e preenchimento ósseo no interior do defeito, quando comparado ao grupo controle.

Após este estudo, vários outros estudos em humanos confirmaram os efeitos do PDGF-BB em defeitos periodontais, mostrando clinicamente ganho de inserção, redução de profundidade de sondagem e, histologicamente, neoformação de cimento, ligamento periodontal e osso alveolar<sup>5-9,38,39</sup>.

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, triplo cego (RTC), envolvendo 180 pacientes em 11 centros de pesquisas distintos avaliou a segurança e eficácia da associação rhPDGF-BB e  $\beta$ TCP em defeitos periodontais. Os resultados confirmaram a segurança do rhPDGF-BB em humanos e, 6 meses após a aplicação, o grupo teste (tratado com PDGF-BB) apresentou maior redução de profundidade de sondagem, maior ganho de inserção clínica e maior preenchimento ósseo (observado radiograficamente) estatisticamente significativo em comparação ao grupo controle (que recebeu somente o  $\beta$ TCP)<sup>3</sup>. A partir deste estudo, o rhPDGF-BB foi aprovado pelo FDA para comercialização pela Osteohealth Company, manufaturado pela BioMimetics Therapeutics, Inc., com o nome comercial de GEM 21S. Resultados semelhantes foram encontrados em outro recente estudo multicêntrico, RTC que avaliou a segurança e eficácia do rhPDGF-BB associado ao  $\beta$ TCP em 54 pacientes. Avaliações clínicas e radiográficas mostraram que o fator é seguro e efetivo para o tratamento de defeitos ósseos periodontais, aumentando a neoformação óssea e a cicatrização dos tecidos adjacentes<sup>40</sup>.

A partir desses resultados clínicos e histológicos em defeitos periodontais, vieram então os estudos avaliando os efeitos do rhPDGF-BB em reconstruções ósseas para a implantologia. A regeneração do tecido ósseo em defeitos de rebordo alveolar foi observada<sup>41</sup> em 2 casos de indivíduos com extensos defeitos verticais de rebordo, submetidos à reconstrução óssea com a associação rhPDGF-BB e matriz óssea bovina inorgânica. No primeiro caso, um bloco de matriz bovina embebida em rhPDGF-BB foi aparafusado e, no segundo caso, a matriz particulada associada ao rhPDGF-BB foi implantada. Resultados clínicos e histológicos demonstraram uma excelente regeneração dos tecidos moles e duros após utilização da combinação de rhPDGF-BB e matriz óssea bovina. Após 5 meses do procedimento cirúrgico, implantes dentários de titânio foram instalados. A análise histológica mostrou intensa neoformação óssea ao redor das partículas da matriz óssea bovina, sugerindo que esta associação pode apresentar aplicação em casos de defeitos ósseos extensos em humanos<sup>41</sup>.

A utilização do rhPDGF-BB combinado com enxerto ósseo sintético ( $\beta$ TCP) e membrana de colagênio foi realizado com o objetivo de reconstrução e redução do defeito ósseo maxilar (deiscência), com simultânea instalação de implante osteointegrado. Após 5 meses, foi constatado o completo preenchimento da deiscência óssea local<sup>42</sup>.

Enxerto ósseo autógeno associado ao rhPDGF-BB também foi utilizado em um extenso defeito ósseo resultante de cirurgia oncológica. 2 implantes foram instalados 6 meses após o procedimento, quando se pôde verificar significativa neoformação óssea. Os resultados sugerem que a utilização de PDGF pode aumentar a previsibilidade dos resultados e evitar complicações durante um período de cicatrização dos enxertos ósseos<sup>43</sup>.



A observação clínica e histológica em humano, de uma grande neoformação óssea, também foi verificada após reconstrução óssea utilizando rhPDGF-BB e osso alógeno, em região com grande requisito estético<sup>44</sup>. Resultados clínicos semelhantes foram encontrados em casos de reconstrução de maxila posterior utilizando rhPDGF-BB, osso autógeno e bovino inorgânico<sup>45</sup> e mandíbula anterior reconstruída com rhPDGF-BB e osso bovino inorgânico<sup>46</sup>. Estes trabalhos enfatizam o grande potencial deste sinalizador molecular na reconstrução tanto do tecido ósseo, quanto dos tecidos moles em sítios que irão receber implantes posteriormente.

Um estudo piloto foi realizado no sentido de avaliar se a combinação de matriz óssea colagenosa e rhPDGF-BB, sem a utilização de barreiras biológicas, poderia aumentar o volume em defeitos ósseos vestibulares pós-exodontias para posterior instalação de implantes. A análise histológica e microtomografia de todas as 8 amostras obtidas demonstraram boa quantidade e qualidade óssea neoformada, permitindo estabilidade primária no momento da instalação dos implantes<sup>47</sup>.

Um estudo histológico em humanos em 12 sítios distintos foi realizado, com a finalidade de comparar 2 diferentes matrizes (bovina inorgânica colagenosa e  $\beta$ TCP) associados ao rhPDGF-BB. Os resultados histológicos após 3 meses da implantação mostraram significativa neoformação óssea nos 2 grupos, mostrando que ambos as matrizes foram efetivas para neoformação óssea e preservação de alvéolos pós-extração. Os implantes instalados apresentaram 100% de sucesso no período final de avaliação<sup>48</sup>.

## Discussão

Os fatores de crescimento são mediadores biológicos naturais ou sintéticos, que regulam importantes eventos celulares envolvidos no processo de regeneração tecidual, como proliferação, diferenciação, quimiotaxia e síntese de matriz<sup>25</sup>.

O PDGF tem sido amplamente estudado na periodontologia, desde que foi descoberto que este fator podia promover regeneração de osso, cimento e ligamento periodontal<sup>4,6,9,24,25</sup>. O mecanismo de ação do PDGF ocorre através da ligação deste sinalizador molecular com receptores específicos presentes nos osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal, com consequente efeito na replicação do DNA celular e quimiotaxia destas células<sup>14</sup>.

Um recente estudo mostrou a importância do PDGF na expressão de piridinolina (moléculas interligadoras do colágeno tipo I), atuando como um importante modulador do turn-over ósseo<sup>38</sup>. É importante ressaltar que o PDGF-BB tem importante efeito na migração e proliferação de células osteoblásticas já diferenciadas, com poucas propriedades osteoindutivas em células indiferenciadas<sup>25</sup>. Entretanto, alguns estudos mostram efeitos quimiotáticos também em células mesenquimais progenitoras, importantes no processo de neoformação e remodelamento ósseo<sup>19</sup>.

O PDGF foi o primeiro fator de crescimento a ser avaliado em estudo pré-clínico. Em vários estudos com cultura de células, pôde-se observar proliferação celular, quimiotaxia e síntese de matriz, incluindo fibroblastos do ligamento periodontal, pré-osteoblastos e osteoblastos<sup>8,16,20</sup>.

Em relação aos estudos em animais, vários trabalhos demonstraram diferenças estatisticamente significantes em relação à neoformação óssea, quando o PDGF-BB foi utilizado, se comparado ao grupo controle<sup>15,27,30,34,35</sup>. Entretanto, um estudo em ratos mostrou pouca neoformação óssea tanto nos sítios que receberam PDGF-BB e matriz óssea bovina, quanto nos sítios que receberam esta matriz isoladamente, quando estes foram associados à membrana de Teflon<sup>31</sup>. Em relação ao contacto osso-implante (BIC), alguns trabalhos demonstraram maior contacto do tecido ósseo à superfície dos implantes quando PDGF-BB foi utilizado<sup>10,28-30</sup>. Todos esses estudos em animais foram importantes para demonstrar o potencial desse fator na regeneração em animais, que culminou com o primeiro estudo em humanos que verificou a atuação do PDGF-BB na regeneração periodontal. Neste ensaio clínico fase I/II foi demonstrado que o PDGF-BB mostrou-se seguro, resultando em significativo aumento do crescimento ósseo e preenchimento dos defeitos periodontais, comparado a terapia cirúrgica convencional<sup>2</sup>.

Uma série de estudos em humanos demonstraram o potencial regenerativo do rhPDGF-BB em defeitos periodontais<sup>3,5-9,39,40</sup>. Em 2 estudos prospectivos, clínicos randomizados (RTC), foi demonstrado um significativo ganho de inserção clínica e maior preenchimento ósseo observado radiograficamente nos sítios que receberam rhPDGF-BB, quando comparado aos sítios que receberam somente a matriz de  $\beta$ TCP<sup>3,40</sup>. De entre os estudos clínicos em humanos, alguns deles demonstraram regeneração periodontal comprovada histologicamente<sup>5,6,9,39</sup>.

Em relação aos biomateriais utilizados como matrizes, o  $\beta$ TCP foi o arcabouço escolhido para ser aprovado pelo FDA como matriz osteocondutora que acompanha o rhPDGF-BB, no GEM 21S. Entretanto, vários estudos demonstram que outros materiais podem ser associados ao rhPDGF-BB, com resultados interessantes. Além do  $\beta$ TCP utilizado como matriz<sup>3,40,48</sup>, enxerto ósseo alógeno mineralizado (FDBA) e desmineralizado (DFDBA) mostraram resultados satisfatórios quando associados ao rhPDGF-BB<sup>5,6,8,44</sup>. Osso bovino inorgânico embebido em rhPDGF-BB<sup>32,43,46,47,49</sup> bem como osso autógeno<sup>43,45</sup> também apresentaram resultados surpreendentes na reconstrução óssea, demonstrando o potencial regenerativo deste sinalizador molecular com diversos tipos de materiais implantáveis<sup>50</sup>.

Os resultados obtidos nos estudos em defeitos periodontais culminaram com os estudos envolvendo regeneração óssea em rebordos alveolares para implantologia. Os resultados dos estudos clínicos e histológicos em humanos sugerem um potencial de utilização deste fator de crescimento na reconstrução óssea em sítios que irão receber implantes osteointegrados<sup>32,42-48</sup>. Entretanto, não existe nenhum estudo clínico randomizado sobre a utilização do rhPDGF-BB na reconstrução óssea alveolar. Todos os estudos de reconstrução óssea alveolar em humanos, aqui mencionados, são relatos de casos, com um número reduzido de indivíduos tratados, que apresentam baixa credibilidade de produção de evidência científica. Assim, um maior número de trabalhos em humanos, especialmente os estudos controlados randomizados, é necessário para que se possam desenvolver revisões sistemáticas e meta-análises para se obter resultados não tendenciosos e com maior evidência científica, que justifique a utilização do rhPDGF-BB na implantologia oral.

## Conclusões

Baseado nos estudos encontrados, os estudos «*in vitro*», em animais e em humanos sugerem grandes perspectivas da utilização do rhPDGF-BB na regeneração tecidual óssea. Entretanto, é necessário um número mais amplo de estudos, especialmente clínicos, randomizados, envolvendo um maior número de indivíduos, para determinar a eficácia do rhPDGF-BB na reconstrução de rebordos alveolares concomitante ou previamente à instalação de implantes.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fiorellini JP, Nevins ML. Localized ridge augmentation/preservation. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8:321-7.
2. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. 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. *J Periodontol.* 1997;68:1186-93.
3. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, et al. Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2005;76:2205-15.
4. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol.* 1989;16:545-8.
5. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23:213-25.
6. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal Regeneration in Humans Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) and Allogenic Bone. *J Periodontol.* 2003;74:1282-92.
7. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26:223-31. Erratum in: *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007; 27:88.
8. Nevins M, Hanratty J, Lynch SE. Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft in periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007;27:421-7.
9. Mellonig JT, Valderrama MP, Cochran DL. Histological and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor combined with beta tricalcium phosphate for the treatment of human class III furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:169-77.
10. Lynch SE, Castilla GR, Williams RC, Kiritsy CP, Howell TH, Reddy MS, et al. The Effects of Short-Term Application of a Combination of Platelet-Derived and Insulin-Like Growth Factors on Periodontal Wound Healing. *J Periodontol.* 1991;62:458-67.
11. Boyan LA, Bhargava G, Nishimura F, Orman R, Price R, Terranova VP. Mitogenic and Chemotactic Responses of Human Periodontal Ligament Cells to the Different Isoforms of Platelet-derived Growth Factor. *J Dent Res.* 1994;73:1593-600.
12. Dennison DK, Vallone DR, Pinero GJ, Rittman B, Caffesse RG. Differential effect of TGF-beta 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 1994;65:641-8.
13. Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 suppl 1:48-54.
14. Mumford JH, Carnes DL, Cochran DL, Oates TW. The Effects of Platelet-Derived Growth Factor-BB on Periodontal Cells in an In Vitro Wound Model. *J Periodontol.* 2001;72:331-40.
15. Lee YM, Park YJ, Lee SJ, Ku Y, Han SB, Klokkevold PR, et al. The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier. *J Periodontol.* 2000;71:418-24.
16. Bateman J, Intini G, Margarone J, Goodloe S, Bush P, Lynch SE, et al. Platelet-derived growth factor enhancement of two alloplastic bone matrices. *J Periodontol.* 2005;76:1833-41.
17. Jiang D, Dziak R, Lynch SE, Stephan EB. Modification of an osteoconductive anorganic bovine bone mineral matrix with growth factors. *J Periodontol.* 1999;70:834-9.
18. Papadopoulos CE, Dereka XE, Vavouraki EN, Vrotsos IA. In vitro evaluation of the mitogenic effect of platelet-derived growth factor-BB on human periodontal ligament cells cultured with various bone allografts. *J Periodontol.* 2003;74:451-7.
19. Fiedler J, Röderer G, Günther KP, Brenner RE. BMP-2, BMP-4, and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells. *J Cell Biochem.* 2002;87:305-12.
20. Sanchez-Fernandez MA, Gallois A, Riedl T, Jurdic P, Hoflack B. Osteoclasts control osteoblast chemotaxis via PDGF-BB/PDGF receptor beta signaling. *PLoS One.* 2008;3:e3537.
21. Young CS, Ladd PA, Browning CF, Thompson A, Bonomo J, Shockley K, et al. Release, biological potency, and biochemical integrity of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) combined with Augment(TM) Bone Graft or GEM 21S beta-tricalcium phosphate (beta-TCP). *J Control Release.* 2009;140:250-5.
22. Krattinger N, Applegate LA, Biver E, Pioletti DP, Caverzasio J. Regulation of proliferation and differentiation of human fetal bone cells. *Eur Cell Mater.* 2011;21:46-58.
23. Abed E, Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and magnesium in the stimulation of osteoblast proliferation and migration by platelet-derived growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;297:C360-8.
24. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, et al. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants, Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol.* 1991;62:710-6.
25. Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelmen RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'andrea M, et al. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Research.* 1996;31:301-12.
26. Park J, Matsuura M, Han K, Norderyd O, Lin W, Genco RJ, et al. Periodontal Regeneration in Class III Furcation Defects of Beagle Dogs Using Guided Tissue Regenerative Therapy With Platelet-Derived Growth Factor. *J Periodontol.* 1995;66:462-77.
27. Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Sallum AW, Toledo S, Nociti Jr FH. Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around

- implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. *Implant Dent.* 2000;9:126-31.
28. Meraw SJ, Reeve CM, Lohse CM, Sioussat TM. Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement. *J Periodontol.* 2000;71:8-13.
  29. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K, et al. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol.* 1992;63:929-40.
  30. Nociti Júnior FH, Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Toledo S, Sallum AW. Histometric evaluation of bone regeneration around immediate implants partially in contact with bone: a pilot study in dogs. *Implant Dent.* 2000;9:321-8.
  31. Lioubavina-Hack N, Carmagnola D, Lynch SE, Karring T. Effect of Bio-Oss with or without platelet-derived growth factor on bone formation by "guided tissue regeneration": a pilot study in rats. *J Clin Periodontol.* 2005;32:1254-60.
  32. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical Ridge Augmentation by Means of Deproteinized Bovine Bone Block and Recombinant Human Platelet-Derived Growth-Factor-BB: A Histologic Study in Dog Model. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26:415-23.
  33. Simion M, Nevins M, Rocchietta I, Fontana F, Maschera E, Schupbach P, et al. Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:245-55.
  34. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Mihatovic I, Becker J. 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. *J Periodontol.* 2009;80:1315-23.
  35. Moore DC, Ehrlich MG, McAllister SC, Machan JT, Hart CE, Voigt C, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB augmentation of new-bone formation in a rat model of distraction osteogenesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1973-84.
  36. Schwarz F, Ferrari D, Podolsky L, Mihatovic I, Becker J. Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rhPDGF and guided bone regeneration: an immunohistochemical study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21:90-9.
  37. Chang PC, Seol YJ, Cirelli JA, Pellegrini G, Jin Q, Franco LM, et al. PDGF-B gene therapy accelerates bone engineering and oral implant osseointegration. *Gene Ther.* 2010;17:95-104.
  38. Sarment DP, Cooke JW, Miller SE, Jin Q, McGuire MK, Kao RT, et al. Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J Clin Periodontol.* 2006;33:135-40.
  39. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28:171-9.
  40. Jayakumar A, Rajababu P, Rohini S, Butchibabu K, Naveen A, Reddy PK, et al. Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with  $\beta$ -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 2011;38:163-72.
  41. 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. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007;27:109-15.
  42. Byun HY, Wang HL. Sandwich bone augmentation using recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate alloplast: case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28:83-7.
  43. Simion M, Rocchietta I, Monforte M, Maschera E. Three-dimensional alveolar bone reconstruction human platelet-derived growth factor BB and guide bone regeneration: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28:239-43.
  44. Fagan MC, Miller RE, Lynch SE, Kao RT. Simultaneous augmentation of hard and soft tissues for implant site preparation using recombinant human platelet-derived growth factor: a human case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28:37-43.
  45. Urban I, Caplanis N, Lozada JL. Simultaneous vertical guided bone regeneration and guided tissue regeneration in the posterior maxilla using recombinant human platelet-derived growth factor: a case report. *J Oral Implantol.* 2009;35:251-6.
  46. Cardaropoli D. Vertical ridge augmentation with the use of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and bovine bone mineral: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:289-95.
  47. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JM, Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute and recombinant platelet-derived growth factor-BB to create bone for implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:129-39.
  48. McAllister BS, Haghighat K, Prasad HS, Rohrer MD. Histologic evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB after use in extraction socket defects: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30:365-73.
  49. Nevins M, Garber D, Hanratty JJ, McAllister BS, Nevins ML, Salama M, et al. Human histologic evaluation of anorganic bovine bone mineral combined with recombinant human platelet-derived growth factor BB in maxillary sinus augmentation: case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:583-91.
  50. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, Schupbach P, Friedland B, Camelo JM, et al. Minimally invasive alveolar ridge augmentation procedure (tunneling technique) using rhPDGF-BB in combination with three matrices: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29:371-83.