



Artigo de Revisão

O uso de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e pseudoartroses, uma revisão de literatura[☆]



Oberdan Ribeiro Gonçalves de Oliveira, Saul Pinheiro Rebouças Martins*, Wyvison Gomes de Lima e Marília Maia Gomes

Hospital Dom Hélder Câmara, Departamento de Cirurgia Ortopédica, Recife, PE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de fevereiro de 2016

Aceito em 7 de março de 2016

On-line em 28 de fevereiro de 2017

Palavras-chave:

Proteínas morfogenéticas ósseas 2

Proteína morfogenética óssea 7

Pseudoartrose

R E S U M O

Proteínas morfogenéticas do osso (*Bone morphogenetic proteins* [BMP]) são fatores de crescimento multifuncionais que promovem cicatrização óssea, propõem menos comorbidades comparada com os métodos usuais de colheita de enxerto ósseo. Pseudoartroses ocorrem quando a tentativa de fusão óssea falha, uma fusão sólida não é atingida ou quando há movimentação do segmento que leva à pseudoartrose, que pode ser clinicamente sintomática com dor, deformidade, neurocompressão ou falha na colocação de material de síntese. As BMPs são usadas em fusão colunar como ferramenta para o tratamento de trauma degenerativo, condições neoplásicas e infecciosas da coluna. A presente revisão da literatura mostra que o uso de BMPs é efetivo e seguro quando comparado com enxerto ósseo ilíaco. No entanto, a depender do local de uso (coluna cervical ou lombar ou sacro) e do estado médico do paciente (presença de comorbidades, tabagismo), é mais propício o aparecimento de complicações. Portanto, o uso dessas proteínas deve ser efetivado após uma decisão conjunta de preferências médicas e do paciente.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The use of bone morphogenetic proteins (BMP) and pseudarthrosis, a literature review

A B S T R A C T

Bone morphogenetic proteins (BMP) are multi-functional growth factors to promote bone healing with the proposal of less morbidity compared to the usual methods of bone graft harvest. Pseudoarthrosis occur when the fusion attempt fails, a solid fusion is not achieved, or there is motion across the segment leading to it, and it can be clinically symptomatic as pain, deformity, neurocompression, or hardware failure. BMPs are used at spinal fusion as

Keywords:

Bone morphogenetic protein 2

Bone morphogenetic proteins 7

Pseudarthrosis

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2016.03.005>.

[☆] Trabalho desenvolvido no Hospital Dom Hélder Câmara, Departamento de Cirurgia Ortopédica, Recife, PE, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: larycruz@hotmail.com (S.P. Martins).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.03.017>

0102-3616/© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

a tool for the treatment of degenerative, traumatic, neoplastic and infectious conditions of the spine. This review shows that the use of BMPs is effective and secure when compared with iliac crest bone graft (ICGB); however, depending of the location of usage (cervical spine, lumbar spine or sacrum) and the medical status of the patient (presence of comorbidities, tobacco usage), it is more likely to exhibit complications. Therefore, the use of these proteins must be an informed decision of patient and physician preferences.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic proteins* [BMP]) são fatores de crescimento multifuncionais que pertencem à superfamília do fator de crescimento transformador beta (*transforming growth factor beta* [TGF-beta]). Elas foram introduzidas no cenário médico para promover a consolidação óssea, com a proposta de menor morbidade em relação aos métodos usuais de colheita de enxerto ósseo, são o único indutor ósseo com nível I de evidência clínica. A Agência Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* [FDA]) aprovou seu uso em julho de 2002 para artrodese de coluna lombar por via anterior.

A artrodese da coluna é uma ferramenta para o tratamento de doenças degenerativas, traumáticas, neoplásicas e infecciosas da coluna vertebral, pode ser feita com fusão intersomática, fusão posterior ou posterolateral e fusão circunferencial. Os exemplos mais usados de BMP são a BMP-2 humana recombinante (a rhBMP-2 é aprovada para artrodeses intersomáticas lombares anteriores [*anterior lumbar interbody fusion* – Alif]) e a BMP-7 humana recombinante (a rhBMP-7 recebeu o status de dispositivo com liberação humanitária para revisões de artrodeses lombares posterolaterais).

Implantes com BMPs apresentam resultados promissores em termos de segurança e são tão efetivos quanto enxertos ósseos ilíacos (EOI). Sua adoção acarreta altos custos e preocupações de segurança; existem relatos de complicações específicas ao seu uso, inclusive osteólise, ossificação heterotópica, radiculite, edema de partes moles cervicais e pseudoartrose.

Atualmente, a BMP é principalmente usada em tratamentos não aprovados (*off-label*) como um adjuvante de aloenxertos ou autoenxertos ósseos, muitas vezes substitui o uso de EOI nas reconstruções mandibulares, cirurgias orais e maxilofaciais inespecíficas, artrodeses da coluna cervical e consolidações em pseudoartrose. Entretanto, mais pesquisas sobre seus efeitos colaterais são necessárias.

A pseudoartrose ocorre quando a tentativa de consolidação falha, uma fusão sólida não é alcançada ou ainda quando há movimento através do segmento que leva à falha; ela pode apresentar sintomas clínicos como dor, deformidade, compressão neurológica ou falência do material. Existem dois tipos de pseudoartrose: hipertrófica/hipervascular e atrófica/avascular; nessa última, um tratamento osteoindutor com BMP pode ser aplicado. Este estudo de revisão pretende correlacionar e esclarecer o uso de BMPs e suas complicações na pseudoartrose, quando essa é um fator de correção ou de causa.

Métodos

Uma revisão sistemática qualitativa de artigos sobre o uso de BMPs em pseudoartrose foi desenvolvida com base em dados pré-selecionados. Foi feita uma pesquisa bibliográfica a partir das bases de dados on-line BVS e Scopus de janeiro de 2006 a novembro de 2015. A pesquisa teve como foco os seguintes termos: (1) *Pseudarthrosis* (*Medical Subject Headings*) [MeSH term]; e (2) *Bone Morphogenetic Proteins* (*Medical Subject Headings*) [MeSH term]. Esses termos foram escolhidos para definir o tema central do artigo e todos os artigos foram rigorosamente avaliados para garantir amostragem adequada.

A análise dos artigos seguiu critérios de elegibilidade pré-definidos. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (1) artigos originais com acesso on-line ao texto integral; (2) artigos publicados nas seguintes fontes relevantes: *Spine*, *Injury*, *Spine Journal*, *Journal of Bone and Joint Surgery Series A*, *Journal of Neurosurgery Spine* e *Journal of Orthopaedic Research*; (3) estudos observacionais, experimentais ou quase-experimentais; (4) artigos escritos somente em inglês; (5) artigos com foco no uso de BMP em pseudoartrose.

Os critérios de exclusão foram: (1) outros tipos de artigos, tais como relatos de casos, séries de casos, revisão de literatura e comentários; (2) estudos não originais, inclusive editoriais, comentários, prefácios, comentários breves e cartas ao editor; (3) artigos que não abordaram o tema proposto; e (4) artigos em que o objetivo do estudo não correspondeu ao tema proposto pela presente revisão sistemática.

Foram encontrados 85 artigos; após análise, 24 preencheram os critérios de evidência e foram incluídos nesta revisão (tabela 1).

Discussão

As BMPs foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar os resultados clínicos através da promoção da cicatrização óssea e da redução da morbidade dos EOIs, ainda considerados como “padrão-ouro” na artrodese multinível da coluna.^{1,2} A artrodese da coluna é indicada para o tratamento de várias patologias, inclusive instabilidade da coluna secundária ao trauma, infecção ou neoplasia, bem como dor axial intratável causada por perturbações degenerativas.³ A fusão é difícil devido à má qualidade óssea local, além de que fusões longas apresentam uma variável negativa que inibe uma fusão sólida. As BMPs são estudadas como uma possível solução para esse problema.

Tabela 1 – Revisão do uso de proteínas morfogenéticas ósseas e pseudoartroses

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
1	Dagostino PR, Whitmore RG, Smith GA, Maltenfort MG, Ratliff JK. 2014	Impact of bone morphogenetic proteins on frequency of revision surgery, use of autograft bone, and total hospital charges in surgery for lumbar degenerative disease: review of the Nationwide Inpatient Sample from 2002 to 2008.	Spine J	Desenho do estudo: avaliação de coorte retrospectiva de 46.452 pacientes da Amostra Nacional de Pacientes Internados dos EUA (NIS) no período de 2002 a 2008. Amostra de pacientes: todos os pacientes foram submetidos a procedimentos de artrose lombar para a doença degenerativa espinhal. Medidas de desfecho: uso de BMP, status de cirurgia de revisão como uma porcentagem de procedimentos totais e colheita de autoenxerto em procedimentos de artrose lombar para diagnóstico de quadros degenerativos. Métodos: dados demográficos e geográficos/prática, despesas hospitalares e duração da internação de todos os pacientes da NIS com códigos de procedimentos toracolombares e lombossacrais para casos diagnosticados como doenças degenerativas da coluna vertebral foram registrados. Os códigos para colheita de autoenxerto, uso de BMP e cirurgia de revisão foram incluídos na análise de regressão multivariada.	A avaliação encontrou 46.452 pacientes submetidos a procedimentos de artrose toracolombar ou lombar para doença degenerativa entre 2002 e 2008. Assumindo uma amostra representativa, esta coorte representa mais de 200.000 pacientes dos Estados Unidos. Observou-se um crescimento constante nas artrodeses da coluna lombar e no uso de BMP. De 2002 a 2008, o uso de BMP aumentou (odds ratio [OR], 1,50; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,48-1,52). Os procedimentos de revisão diminuíram ao longo do período de estudo (OR, 0,94; IC 95%, 0,91-0,96). O uso de autoenxerto diminuiu substancialmente após a introdução de BMP, mas depois retornou aos níveis basais; não houve mudança líquida no uso de autoenxerto de 2002 a 2008. O uso de BMP está correlacionado a aumentos significativos nas despesas hospitalares (US\$ 13.362,39; desvio-padrão [DP] ± 596,28, $p < 0,00001$). O uso de BMP em procedimentos toracolombares degenerativos potencialmente custou mais de US\$ 900 milhões em despesas hospitalares de 2002 a 2008.	Houve uma diminuição geral nas taxas de procedimentos de revisão da artrose entre 2002 e 2008. A introdução do uso de BMP não se correlacionou à diminuição da colheita de autoenxerto ósseo. O uso de BMP foi correlacionado a um aumento substancial nas cobranças hospitalares. A pequena diminuição nas cirurgias de revisão registradas, combinada com a ausência de mudança significativa nas taxas de colheita de autoenxerto, pode levantar questionamentos quanto à justificativa financeira para o uso de BMP.	Incluído	PubMed / BVS
2	Crandall DG, Revella J, Patterson J, Huish E, Chang M, McLemore R. 2013	Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease—part 2: BMP dosage-related complications and long-term outcomes in 509 patients.	Spine (Phila Pa 1976)	A TLIF com rhBMP-2 foi feita em 872 segmentos de 509 adultos consecutivos que foram submetidos a artrose instrumentada aberta posterior e tiveram um seguimento mínimo de dois anos. Os diagnósticos incluíam doença degenerativa (179), espondilolistese (207) e deformidade (123). A idade média dos pacientes era de 61 anos: 12% eram fumantes e 41% tinham passado por cirurgia de revisão. O TLIF foi feito em 1,7 níveis: nível único, 229; dois níveis, 201; três níveis, 74; quatro níveis, 5. O autoenxerto local foi usado para o preenchimento ao redor e atrás de cada cage retangular. A dose de BMP intersomática usada foi variável, em uma média de 7,3 mg por segmento (intervalo: 2-12 mg por segmento).	Aos cinco anos de seguimento médio, oito pacientes desenvolveram pseudoartrose em níveis de TLIF (8/872 discos, 0,92%). Seroma (0,4%) e crescimento ósseo ectópico (0,6%) foram observados de forma muito rara, não sendo possível estabelecer uma associação com a dose de BMP específica. A taxa de infecção profunda foi de 2,6% no geral (1,7% do grupo degenerativo). Não ocorreu osteólise sintomática ou falha do cage. Observou-se uma melhora de longo prazo significativa nos resultados clínicos e funcionais em comparação com os dados pré-operatórios.	O seguimento de cinco anos após TLIF com BMP, independente do fabricante, confirma a artrose eficaz em fusões curtas e longas, tanto primárias como de revisão. A maioria das complicações ocorreu em pacientes com deformidade. As complicações relacionadas à BMP (seroma, osso ectópico) foram raras. Nível de evidência 3.	Incluído	PubMed

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
3	Crandall DG, Revella J, Patterson J, Huish E, Chang M, McLemore R. 2013	Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease—part 1: Large series diagnosis related outcomes and complications with 2- to 9-year follow-up.	Spine (Phila Pa 1976)	Um total de 509 adultos foi submetido consecutivamente a fusão instrumentada aberta posterior, aumentada com TLIF em 872 segmentos utilizando cage e rhBMP-2, com um mínimo de dois anos de seguimento. Os diagnósticos da coorte incluíram 179 pacientes com doenças degenerativas, 207 pacientes com espondilolistese e 123 pacientes com deformidade. A idade média dos pacientes era de 61 anos; 207 tinham sido previamente submetidos a cirurgia de descompressão ou artrodese. Todos os pacientes foram submetidos a fusão instrumentada posterior e instrumentação com parafuso pedicular, com uma média de 3,6 níveis (intervalo, 1-16). Os pacientes apresentaram em média 1,7 níveis de TLIF (intervalo, 1-4 níveis) com BMP e autoenxerto, estabilizado com um cage intersomático.	O seguimento médio foi de 59 meses; 12 pacientes desenvolveram pseudoartrose, dos quais oito nos níveis de TLIF (8/872 discos, 0,92%) mais comumente em L5-S1 (6/8). Observou-se uma melhoria clínica significativa em pacientes com deformidade, espondilolistese e doença degenerativa, tanto em cirurgias primárias quanto de revisão. No geral, a pontuação pré-operatória na escala visual analógica foi de 6,6; no primeiro ano de acompanhamento, de 3,8; e no segundo ano, 3,5 ($p < 0,001$). O ODI pré-operatório foi de 50,9; no primeiro ano, de 36,1 e no segundo ano, 35,0 ($p < 0,001$). A necessidade de medicação para dor também diminuiu.	A eficácia da TLIF com BMP é corroborada por esta série grande com seguimento em longo prazo, independente da indústria. Fusão segura e resultados melhores podem ser esperados em adultos submetidos TLIF para tratamento de deformidade, espondilolistese e doença degenerativa. A maioria das complicações ocorreu em pacientes com deformidade. Nível de evidência 3.	Incluído	PubMed
4	Shimer AL, Oner FC, Vaccaro AR. 2009	Spinal reconstruction and bone morphogenetic proteins: open questions.	Injury				Incluído	PubMed
5	Klimo P, Peelle MW. 2009	Use of polyetheretherketone spacer and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the cervical spine: a radiographic analysis.	Spine J	Todos os pacientes foram submetidos a análise radiológica pós-operatória detalhada utilizando-se tomografia computadorizada (TC) obtida pelo menos seis meses após a cirurgia e radiografias simples obtidas em intervalos regulares.	O estudo incluiu 22 pacientes com 38 níveis de fusão utilizando poli-éter-éter-cetona (PEEK) e doses variáveis de rhBMP-2. Não foi observado nenhum edema anterior do cervical que necessitasse procedimentos adicionais ou internações mais longas do que previstas. A pseudoartrose, identificada como uma fissura radiolúcida horizontal através da porção média do cage em PEEK na TC, ocorreu em quatro pacientes. Um excesso de crescimento ósseo no canal vertebral ou no forame foi observado em 26 (68%) pacientes, mas não resultou em sequelas neurológicas. Regiões císticas no núcleo do espaçador em PEEK foram observadas na maior parte dos pacientes; 15 níveis (39%) apresentaram cistos medindo 3 mm ou mais. A osteólise moderada ou severa das placas terminais ocorreu em 57% dos níveis, o que levou ao afundamento do implante e à perda de parte do alinhamento sagital segmentar (p.ex., lordose) alcançado com a cirurgia.	A oferta ilimitada de espaçadores em PEEK e rhBMP-2 e a facilidade de seu uso os tornam plataformas atraentes para atingir a fusão. Este estudo demonstrou que o processo de fusão usando rhBMP-2 é dinâmico; a osteólise domina a fase inicial, levando à reabsorção da placa terminal e consequentemente a uma perda de parte da altura o espaço de disco e do alinhamento sagital que foi atingido com a cirurgia. A incidência de crescimento ósseo para além do núcleo do espaçador em PEEK e regiões císticas dentro da cage é elevada. Dada a experiência, esses autores reservam o uso de PEEK e rhBMP-2 para pacientes que estão em maior risco de pseudoartrose.	Incluído	PubMed

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
6	Annis P, Brodke DS, Spiker WR, Daubs MD, Lawrence BD. 2015	The fate of L5-S1 with low-dose BMP-2 and pelvic fixation, with or without interbody fusion, in adult deformity surgery	Spine	Revisão retrospectiva de 61 pacientes consecutivos, com seguimento mínimo de dois anos, em uma única instituição. Em todos os pacientes, foi feita uma abordagem posterior isolada; cinco ou mais níveis foram fundidos, incluindo L5-S1; fixação prévia foi utilizada em todos os pacientes, e nenhum deles apresentava procedimento prévio no nível L5-S1. Os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação com base no uso de um <i>cage</i> /fusão intersomática no nível L5-S1. As taxas de revisão e as complicações relacionadas ao implante também foram relatadas.	A taxa de fusão em L5-S1 foi de 97% (59/61), não havendo diferença entre os grupos com e sem fusão intersomática (97% vs. 96%, $p = 1.0$). Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros radiográficos ou na correção de deformidade entre os grupos. A quantidade média de BMP-2 utilizada no grupo intersomático foi de 4,1 mg (2-10), 2,5 mg (0-8) no espaço de disco e 1,6 mg (0-4) na <i>cage</i> intersomática; entretanto, não houve diferença na quantidade de rhBMP-2 usada posterolateralmente entre os dois grupos (fusão intersomática = 1,6 vs. sem fusão intersomática = 2,0 mg, $p = 0,08$), juntamente com autoenxerto e alo-enxerto. A taxa global de revisão da não-união L5-S1 foi de 1,6%.	O uso de baixas doses de BMP-2 no nível L5-S1 em combinação com a fixação sacropélvica apresentou taxas de fusão satisfatórias na cirurgia de deformidade de adultos. O uso de <i>cage</i> intersomático não apresentou benefícios adicionais.	Incluído	SCOPUS
7	Theologis AA, Tabaraee E, Lin T, Lubicky J, Diab M. 2015	Type of bone graft or substitute does not affect outcome of spine fusion with instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis	Spine	Crianças (10-18 anos) com AIS que sofreram correção de deformidade por via posterior foram identificadas na base de dados do Spinal Deformity Study Group. Todas foram acompanhadas por no mínimo dois anos. Os pacientes foram subdivididos em três grupos, baseados no tipo de enxerto ósseo utilizado: AIC, aloenxerto e substituto ósseo (BS). Os dados clínicos incluíram dados demográficos dos pacientes, detalhes operatórios, uso de analgésico no período pós-operatório e complicações perioperatórias. O tipo da curva de Lenke, bem como as alterações em sua magnitude, foi analisado radiograficamente. O questionário Scoliosis Research Society-30 foi usado para avaliar os desfechos clínicos.	461 pacientes preencheram os critérios de inclusão (meninas: 381, meninos: 80; idade média de $14,7 \pm 1,7$) e consistiu de 152 pacientes com AIC (124 mulheres, 28 meninos), 199 pacientes com aloenxerto (167 meninas, 32 meninos), e 110 pacientes com BS (90 meninas, 20 meninos). Não houve diferença em relação à idade ($p = 0,41$) ou ao sexo ($p = 0,82$). O grupo BS apresentou curvas pré-operatórias significativamente menores e tempos operatórios mais curtos. No pós-operatório, os pacientes que receberam BS foram hospitalizados por um período de tempo significativamente maior, usaram quantidades maiores de analgesia intravenosa controlada pelo paciente e usaram epidurais por mais tempo. O grupo AIC usou analgesia intravenosa controlada pelo doente por um tempo significativamente maior. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao tipo de curvatura, número de níveis fundidos, infecções pós-operatórias, pseudoartrose, reoperações para qualquer indicação, e resultados do Scoliosis Research Society-30 na última consulta de acompanhamento.	Os resultados após artrodeses primária posterior com instrumentação não são influenciados pelo tipo de enxerto ósseo ou substituto.	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
8	Lina IA, Puvanesarajah V, Liauw JA, Lo SF, Santiago-Dieppa DR, Hwang L, Mao A, Bydon A, Wolinsky JP, Sciubba DM, Gokaslan Z, Holmes C, Witham TF. 2014	Quantitative study of parathyroid hormone (1-34) and bone morphogenetic protein-2 on spinal fusion outcomes in a rabbit model of lumbar dorsolateral intertransverse process arthrodesis	Spine	Quarenta e oito coelhos brancos machos da Nova Zelândia foram submetidos a cirurgia bilateral de artrodese do processo intertransverso posterolateral no nível L5-L6. Os animais foram divididos em seis grupos. Dois grupos foram tratados com autoenxerto isoladamente ou autoenxerto e PTH (1-34), ao passo que os outros quatro grupos foram tratados com baixas doses de rhBMP-2 isoladamente, altas doses de rhBMP-2 isoladamente ou qualquer das doses combinada com PTH (1-34). Todos os animais foram sacrificados seis semanas após a cirurgia. O segmento L4-L7 foi removido e avaliado utilizando palpação manual, tomografia computadorizada (TC) e teste biomecânico.	A TC revelou fusão em 50% dos controles sem autoenxerto, 75% dos animais com autoenxerto PTH (1-34), 87,5% nos dois grupos tratados com baixa dose de rhBMP-2 e em 100% dos dois grupos tratados com doses elevadas de rhBMP-2. A análise volumétrica por TC demonstrou que todos os grupos tratados com produtos biológicos apresentaram massas de fusão que eram, em média, significativamente maiores que as observadas no grupo controle ($p < 0,0001$). Dados biomecânicos demonstraram não haver diferença estatística entre os controles, PTH (1-34) e uma dose baixa de rhBMP-2 em qualquer direção de teste. O PTH (1-34) não aumentou a rigidez à flexão quando utilizado em conjunto com doses baixas ou altas de rhBMP-2.	Embora a administração intermitente de teriparatida resulte em um maior volume de massa de fusão, ela não melhora a rigidez biomecânica em relação ao uso de autoenxerto isoladamente. Quando administrada concomitantemente com rhBMP-2 em doses altas e baixas, a teriparatida não proporcionou nenhuma melhoria estatisticamente significante na rigidez biomecânica. Nível de evidência: N/D.	Incluído	SCOPUS
9	Nandyala SV, Marquez-Lara A, Fineberg SJ, Pelton M, Singh K. 2014	Prospective, randomized, controlled trial of silicate-substituted calcium phosphate versus rhBMP-2 in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion	Spine	Cinquenta e dois pacientes submetidos a MIS-TLIF unilateral e de nível único foram uniformemente distribuídos aleatoriamente em dois grupos, a seguir: o grupo Actifuse recebeu Actifuse combinado com 5 mL de aspirado de medula óssea ($n = 26$; 50%), ao passo que o grupo rhBMP recebeu 4,2 mg de rhBMP-2 ($n = 26$; 50%). Uma análise G*Power <i>pre-hoc</i> indicou um tamanho de amostra de $n = 26$, que foi determinado através de um cálculo de distribuição bicaudal. Tomografias computadorizadas foram feitas aos seis meses e um ano pós-operatório. Os escores da escala visual analógica foram obtidos nos períodos pré- e pós-operatório para avaliar os resultados clínicos. A artrodese foi determinada por dois cirurgiões ortopédicos, cegos quanto à distribuição e avaliando de forma separada, e por um radiologista certificado.	Em um ano de acompanhamento, 65% (17/26) dos pacientes do grupo Actifuse e 92% (24/26) dos pacientes do grupo rhBMP-2 apresentaram artrodese radiográfica ($p = 0,01$). Em ambos os grupos, as pontuações na escala analógica visual melhoraram significativamente um ano após a cirurgia ($p < 0,001$). Em um ano, as taxas de pseudoartrose foram de 35,0% (9/26) e 7,7% (2/26) para os grupos Actifuse e rhBMP-2, respectivamente ($p = 0,01$, OR = 6,35, IC 95% = 1,22-33,1). Uma taxa de reoperação maior foi observada no grupo Actifuse (35,0%, 9/26), em comparação com o grupo de rhBMP-2 (7,7%, 2/26; $p = 0,01$). Um paciente do grupo rhBMP-2 também experimentou crescimento ósseo neuroforaminal sintomático (3,8%, $n = 1/26$).	O composto de cálcio-fosfato com substituição de silicato foi associado a uma taxa de artrodese significativamente mais baixa do que a rhBMP-2 na MIS-TLIF. Em ambos os grupos, todos os pacientes com pseudoartrose foram clinicamente sintomáticos, sem melhorias na pontuação da escala analógica visual. Estudos adicionais sobre o Actifuse e outros intensificadores/extensores de enxerto são necessários antes de sua utilização em MIS-TLIF	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
10	Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL. 2013	Complications of rhBMP-2 utilization for posterolateral lumbar fusions requiring reoperation: A single practice, retrospective case series report	Spine Journal	Os critérios de inclusão foram fusão posterolateral com implante de rhBMP-2 e idade igual ou superior a 18 anos. As indicações cirúrgicas e o tratamento foram feitos de acordo com o conhecimento, discricão e experiência do cirurgião. Os procedimentos de descompressão lombar e artrodese usando rhBMP-2 foram executados após consentimento dos pacientes. Todos os pacientes receberam informações e explicações sobre o uso de rhBMP-2 <i>off-label</i> . Os pacientes foram acompanhados em intervalos regulares às duas semanas, seis semanas, 12 semanas, seis meses, um ano e mais tarde, se necessário ou indicado.	A média de idade foi de 59,2 anos e índice de massa corporal foi de 30,7 kg/ m ² . Os números de níveis fundidos foram um (414; 35,8%), dois (469; 40,5%), três (162; 14,0%), quatro (70; 6,0%), cinco (19; 1,6%), seis (11; 0,9%), sete (7; 0,6%), oito (4; 0,3%) e nove (2; 0,2%). Dos 1.158 pacientes, 117 (10,1%) apresentaram complicações que necessitaram reoperação: pseudartrose sintomática requerendo reoperação e instrumentação, 41 (3,5%); seroma com compressão neural aguda, 32 (2,8%); excesso de formação óssea com compressão neural tardia, quatro (0,3%), e infecção requerendo desbridamento, 26 (2,2%). A pseudartrose foi relacionada ao sexo masculino e à exposição prévia à BMP. A presença de seroma foi significativamente maior em pacientes que receberam doses mais elevadas de rhBMP-2 ($p=0,050$) e mais do que 12 mg de rhBMP-2 ($\chi^2=0,025$). Formação óssea e compressão neural nos locais de laminectomia e foraminotomia ocorreram de forma tardia. As infecções foram associadas a obesidade e doenças respiratórias. As infecções foram observadas em pacientes que receberam uma dose maior de BMP ($p<0,001$), mais do que 12 mg ($\chi^2<0,001$), nos quais foi feita fusão de mais de três níveis ($\chi^2<0,001$) e naqueles expostos novamente a BMP ($\chi^2<0,023$).	A utilização de rhBMP-2 para fusões lombares posterolaterais tem uma taxa de pseudartrose sintomática baixa. A exposição prévia a rhBMP-2 e o sexo masculino relacionaram-se com a formação de pseudartrose sintomática. A compressão neural associada a rhBMP-2 de forma aguda com formação de seroma e de forma diferida com formação de osso foraminal é preocupante e associada a concentrações mais elevadas de rhBMP-2.	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
11	Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Cha TD, Khan SN, Fineberg SJ, Pelton MA. 2013	Clinical sequelae after rhBMP-2 use in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion	Spine Journal	Realizou-se uma revisão retrospectiva de 610 pacientes consecutivos submetidos a MIS-TLIF (2007-2010) por um único cirurgião desta instituição (idade média 48,7 anos, intervalo 26-82 anos). Todos os pacientes foram submetidos a laminectomia MIS com facetectomia bilateral, cage TLIF única, fixação unilateral com parafuso pedicular e receberam 12 mg (kit grande) ou 4,2 mg (kit pequeno) de rhBMP-2. A esponja embebida em colágeno com BMP-2 foi colocada anteriormente no espaço do disco, seguida por enxerto ósseo local. Em seguida, o cage foi preenchida apenas com osso local, sem BMP-2. Os pacientes foram avaliados aos seis meses e um ano com tomografia computadorizada (CT). Pacientes nos quais se observou crescimento ósseo neuroforaminal, osteólise/migração do cage ou pseudartrose foram avaliados, coletando-se dados de custo, incluindo custo direto/procedimento tanto para cirurgias iniciais quanto de revisão.	Dos 573 pacientes, dez (1,7%) foram submetidos a 15 procedimentos adicionais baseados em radiculopatia recalcitrante e CT indicando crescimento ósseo neuroforaminal, osteólise do corpo vertebral e/ou migração do cage. Trinta e nove pacientes (6,8%) foram submetidos à reoperação para pseudartrose clinicamente sintomática. Crescimento ósseo excessivo foi associado a compressão de nervo e radiculopatia em todos os dez pacientes (kit pequeno, n=9; kit grande, n=1). Osteólise e migração do cage ocorreram em dois (20%) desses mesmos dez pacientes. Os custos totais médios foram calculados por procedimento (US\$ 19.224) e os custos de reoperação foram de US\$ 14.785 por ocorrência para o crescimento ósseo neuroforaminal e US\$ 20.267 para pseudartrose.	Formação óssea ectópica sintomática, osteólise vertebral e pseudartrose são complicações reconhecidas do uso de rhBMP-2 em MIS-TLIFs. As causas potenciais incluem a dosagem imprópria e um espaço fechado que impeça a saída da coleção de fluido de BMP-2 pós-operatória. O tratamento destas complicações tem um custo substancial para o paciente e para o hospital, devendo ser considerado na decisão sobre o uso de rhBMP-2 off-label.	Incluído	SCOPUS
12	Kim HJ, Buchowski JM, Zebala LP, Dickson DD, Koester L, Bridwell KH. 2013	RhBMP-2 Is superior to iliac crest bone graft for long fusions to the sacrum in adult spinal deformity	Spine	Este estudo analisou um total de 63 pacientes consecutivos, de 1997 a 2006, divididos em 31 pacientes no grupo BMP e 32 pacientes no grupo EOI, operados em uma única instituição com um seguimento mínimo de quatro anos (4-14 anos). Os critérios de inclusão foram pacientes ambulatoriais candidatos a fusões longas (torácicas como nível superior) até o sacro. Os critérios de exclusão foram revisões, escoliose neuromuscular, espondilite anquilosante e pacientes nos quais BMP e EOI foram utilizados para a fusão. O Oswestry Disability Index e três campos do escore da Scoliosis Research Society foram usados para avaliar os resultados.	Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, história de tabagismo, comorbidades, IMC, número de níveis de fusão e ângulos de Cobb. Oito pacientes no grupo BMP foram submetidos apenas a cirurgia posterior, enquanto 23 foram submetidos a cirurgia combinada anterior e posterior (A/P). A fusão A/P foi feita em todos os 32 pacientes do grupo EOI. A dose média de BMP foi de 11,1 mg (3-36 mg). A taxa de pseudoartrose foi de 6,4% (2/31) no grupo BMP e 28,1% (9/32) no grupo EOI ($p=0,04$) por meio do teste exato de Fisher ($odds\ ratio=5.67$). As taxas de fusão foram de 93,5% no grupo BMP e 71,9% no grupo EOI. Os escores no Oswestry Disability Index foram semelhantes entre os grupos. No entanto, o grupo BMP apresentou maior soma composta no escore da Scoliosis Research Society nos campos dor, autoimagem e função ($p=0,02$).	A BMP é superior ao EOI na obtenção de fusão em construções longas na cirurgia de correção de deformidade em adultos. A taxa de pseudoartrose foi significativamente maior no grupo EOI do que no grupo BMP. A concentração e dosagem de rhBMP-2 usada parece ter um efeito sobre a taxa de fusão e pseudoartrose, uma vez que nenhum paciente que recebeu mais de 5 mg por nível teve pseudoartrose aparente ou detectada ($n=20/20$).	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
13	Frenkel MB, Cahill KS, Javahary RJ, Zacur G, Green BA, Levi AD. 2013	Fusion rates in multilevel, instrumented anterior cervical fusion for degenerative disease with and without the use of bone morphogenetic protein	Journal of Neurosurgery: Spine	Os autores realizaram um estudo de coorte retrospectivo de pacientes submetidos a fusões cervicais anteriores multinível (mais de dois níveis) entre 1997 e 2012 para tratamento de doença degenerativa do disco com ou sem o uso concomitante de BMP-2. A dosagem ao longo do estudo variou entre 2,1-0,26 mg/nível (média de 1,0 mg/nível). Todos os pacientes foram avaliados no período pós-operatório por meio de radiografias e tomografias para determinar o estado de fusão.	A taxa de fusão total para os pacientes tratados sem BMP (n=23) foi de 82,6% em comparação à taxa de fusão de 100% no grupo tratado com BMP (n=22; p=0,04). As taxas de pseudoartrose aumentaram com o número de níveis de fusão em pacientes que não receberam BMP; por outro lado, todos os pacientes no grupo tratado com BMP apresentaram artrose sólida. Além disso, duas falhas de instrumentação foram observadas no grupo que não recebeu BMP. Houve uma correlação direta entre a incidência de complicações e a dosagem de BMP usadas por nível; não foram relatadas complicações em doses iguais ou inferiores a 1,1 mg/nível.	A taxa geral de artrose óssea aumentou após o uso de BMP na fusão cervical anterior multinível. Métodos tradicionais sem BMP apresentaram alta taxa de pseudoartrose. As complicações associadas à utilização de BMP parecem estar relacionadas à dose, apresentando baixa incidência quando BMP é usado em doses iguais ou inferiores a 1,1 mg/nível.	Incluído	SCOPUS
14	Lu DC, Tumialán LM, Chou D. 2013	Multilevel anterior cervical discectomy and fusion with and without rhBMP-2: A comparison of dysphagia rates and outcomes in 150 patients - Clinical article	Journal of Neurosurgery: Spine	Os autores revisaram retrospectivamente 150 registros de pacientes. O grupo 1 (grupo BMP) consistiu em 100 pacientes submetidos a ACDF multinível com cages em PEEK preenchidas com rhBMP-2 e instrumentadas com placa cervical. O grupo 2 (grupo de aloenxertos) incluiu uma coorte de controle com 50 pacientes submetidos a ACDF multinível com espaçadores de aloenxerto e fixação de placa anterior (sem rhBMP-2). Os dados demográficos dos pacientes não foram significativamente diferentes entre os grupos. A fusão foi avaliada por meio de radiografias dinâmicas e/ou TC em intervalos rotineiros. Foram avaliadas complicações, incidência de disfagia, pontuação de disfagia padronizada, graus Nurick e taxas de fusão.	O seguimento médio para o grupo de BMP (grupo 1) foi de 35 meses, enquanto o seguimento médio para o grupo de aloenxertos (grupo 2) foi de 25 meses. Observou-se taxa de complicação de 13% no grupo de BMP em comparação a 8% no grupo de aloenxertos (p<0,005). Não houve diferença significativa na incidência global de disfagia entre o grupo BMP e o grupo de aloenxerto (40% vs. 44%, respectivamente; p>0,05). No entanto, uma diferença significativa foi observada na gravidade da disfagia (usando o sistema de pontuação de disfagia SWAL-QOL) entre os dois grupos: 0,757 para o grupo BMP contra 0,596 para o grupo de aloenxerto (p<0,005). Na análise de subgrupos, o uso de rhBMP-2 aumentou significativamente a gravidade da disfagia em pacientes submetidos a ACDF em dois níveis (p<0,005). No entanto, a gravidade da disfagia não diferiu significativamente entre os grupos na comparação entre casos de ACDF em três ou quatro níveis. Pseudoartrose não foi observada no grupo 1 (grupo BMP), em comparação com uma taxa de pseudoartrose de 16% no grupo 2 (grupo de aloenxerto) (p<0,05). Houve uma fraca correlação entre a dose total de rhBMP-2 e o escore de disfagia (coeficiente de correlação tau de Kendall 0,166, p=0,046).	O uso de rhBMP-2 em pacientes submetidos a ACDF em níveis aumenta significativamente a gravidade da disfagia (escore de disfagia) sem afetar a incidência global da condição. No entanto, não há diferença estatisticamente significativa na incidência ou gravidade da disfagia entre pacientes submetidos a ACDF de três ou quatro níveis tratados com PEEK/rhBMP-2 e aqueles tratados apenas com aloenxerto. O uso de rhBMP-2 parece reduzir o risco de pseudoartrose. Este benefício é mais pronunciado em pacientes submetidos a ACDF em quatro níveis e que são fumantes.	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
15	Hsu WK, Polavarapu M, Riaz R, Roc GC, Stock SR, Glicksman ZS, Ghodasra JH, Hsu EL. 2011	Nanocomposite therapy as a more efficacious and less inflammatory alternative to bone morphogenetic protein-2 in a rodent arthrodesis model	Source of the Document Journal of Orthopedic Research	Este estudo avaliou uma associação terapêutica (TrioMatrix [®] ; Pioneer Surgical, Inc., Marquette, MI, Estados Unidos), consiste em matriz óssea desmineralizada (MOD), hidroxapatita e uma estrutura de suporte à base de nanofibras de colágeno em um modelo de artrose da coluna em roedores. Trinta e seis ratos atômicos submetidos a uma artrose posterolateral intertransversa da coluna foram aleatoriamente designados a um dos cinco grupos de tratamento: esponja absorvível de colágeno isoladamente (ACS, controle negativo), 10 µg de rhBMP-2 em ACS (controle positivo), TrioMatrix [®] , Grafton [®] (Osteotech, Inc., Eatontown, NJ, Estados Unidos) e DBX [®] (Synthes, Inc., West Chester, PA, Estados Unidos).	Os grupos tratados com TrioMatrix [®] e rhBMP-2 apresentaram taxas de fusão de 100%, classificada por escores de palpação manual oito semanas após a implantação. Essa taxa foi significativamente maior do que a observada nos grupos tratados com ACS, Grafton [®] e DBX [®] . Particularmente, conforme avaliado por microTC, o uso de TrioMatrix [®] levou a um maior volume de massa de fusão quando comparado a todos os outros grupos, incluindo o grupo de rhBMP-2. As imagens de ressonância magnética axial ponderadas em T2 do leito de fusão demonstraram uma resposta de hospedeiro significativa associada a uma grande coleta de fluido com o uso de rhBMP-2; esta resposta foi significativamente reduzida com o uso de TrioMatrix [®] .	Estes resultados demonstram que uma terapia nanocomposta representa um substituto ósseo promissor e econômico que poderia ser útil em fusões da coluna onde o uso de BMP-2 está contraindicado.	Incluído	SCOPUS
16	Adogwa O, Parker SL, Shau D, Mendelhall SK, Cheng J, Aaronson O, Devin CJ, McGirt MJ. 2011	Long-term outcomes of revision fusion for lumbar pseudarthrosis: Artigo clínico	Journal of Neurosurgery: Spine	Estudo retrospectivo de 47 pacientes submetidos à artrose lombar de revisão para dor lombar associada à pseudoartrose. Os resultados com mínimo de dois anos foram avaliados com os seguintes escores: escala analógica visual (EVA) para dor lombar, Oswestry Disability Index (ODI), Zung Self-Rating Depression Scale, tempo para independência de narcóticos, tempo de retorno ao trabalho, estado de saúde EuroQol e qualidade de vida física e mental (Short Form [SF]-12 Physical and Mental Component Summary).	O intervalo médio entre a artrose anterior e o desenvolvimento de pseudoartrose sintomática foi de 2,69 anos. A BMP foi utilizada em quatro casos (8,5%) de artrose de revisão. Melhora significativa nos escores de dor lombar avaliada pela EVA $7,31 \pm 0,81$ vs. $5,06 \pm 2,64$, $p = 0,001$, ODI $(29,74 \pm 5,35$ vs. $25,42 \pm 6,0$, $p = 0,001$) e saúde física avaliada pelo SF-12 $(23,83 \pm 6,89$ vs. $27,85 \pm 8,90$, $p = 0,001$) foi observada na comparação entre os resultados com mínimo de dois anos após a revisão de artrose, respectivamente, com ganho acumulado médio de 0,35 anos de vida ajustados pela qualidade em dois anos. O tempo mediano para a independência de narcóticos foi de 12,16 meses (intervalo interquartil de 1,5 a 24,0) e o tempo médio para retornar ao trabalho foi de 4 meses (intervalo interquartil 3-5 meses). Dois anos após a cirurgia de revisão, nenhum paciente apresentou pseudoartrose. Não foram observadas melhorias significativas no SF-12 Mental Component Summary $(44,72 \pm 7,90$ vs. $43,46 \pm 7,51$, $p = 0,43$) e na Zung Self-Rating Depression Scale $(39,36 \pm 7,48$ vs. $41,39 \pm 10,72$, $p = 0,37$) dois anos após a cirurgia.	O estudo sugere que a revisão da artrose lombar para pseudoartrose sintomática proporciona melhora na dor lombar, na deficiência e na qualidade de vida. A artrose lombar de revisão deve ser considerada uma opção de tratamento viável para pacientes com dor lombar relacionada à pseudoartrose. Os sintomas de saúde mental decorrentes da dor nas costas associada à pseudoartrose podem ser mais refratários à cirurgia de revisão.	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
17	Mannion RJ, Nowitzke AM, Wood MJ. 2011	Promoting fusion in minimally invasive lumbar interbody stabilization with low-dose bone morphogenic protein-2 - But what is the cost?	Spine Journal	<p>Desenho do estudo: Estudo observacional prospectivo de pacientes consecutivos submetidos a artrodese intersomática lombar minimamente invasiva com parafusos pediculares percutâneos. Pacientes: Trinta pacientes com idade entre 22 e 78 anos (média de 53 anos). Medidas de desfecho: Tomografia computadorizada lombar de corte fino com reconstrução multiplanar aos 6 e 12 meses pós-operatório. Métodos: Um total de 36 níveis foi instrumentado, dos quais quatro foram submetidos a artrodese intersomática lombar posterior e 32 foram submetidos a artrodese intersomática lombar transforaminal. Enxerto ósseo colhido localmente foi colocado no espaço do disco com uma dose baixa de BMP-2 (1,4 mg por nível).</p>	<p>Dos 36 níveis espinais, 33 apresentaram fusão completa, com um tempo médio de exame pós-operatório de 7,1 meses. Dois níveis demonstraram fusão parcial aos seis meses, que foi completa aos 12 meses. Houve um caso de pseudartrose aos 12 meses, que também demonstrou osteólise do corpo vertebral. Apesar do uso de uma dose muito baixa de BMP-2, observaram-se dois casos de ossificação heterotópica assintomática e dois casos de formação de cisto perineural, sendo que um deles necessitou de revisão do <i>cage</i> intersomático.</p>	<p>O uso de BMP com autoenxerto no espaço em disco durante a fusão lombar intersomática minimamente invasiva está associado a uma alta taxa de fusão precoce. Mesmo com uso de uma dose muito baixa de BMP neste estudo, as complicações relacionadas com o uso de BMP não foram completamente evitadas.</p>	Incluído	SCOPUS
18	Mulconrey DS, Bridwell KH, Flynn J, Cronen GA, Rose PS. 2008	Bone Morphogenetic Protein (rhBMP-2) as a substitute for iliac crest bone graft in multilevel adult spinal deformity surgery: Minimum two-year evaluation of fusion	Spine	<p>Uma análise prospectiva foi feita em 98 pacientes (308, com média de idade de 51,4 anos) submetidos à artrodese anterior ou posterior multinível da coluna com seguimento mínimo de dois anos (média de 2,6 anos). O grupo 1 (10 mg/nível) incluiu 47 pacientes (109 níveis; 2,33 níveis/paciente) que foram submetidos a artrodese anterior da coluna (AAC): BMP em uma esponja de colágeno absorvível (ACS) com um <i>cage</i> de malha de titânio. O grupo 2 (20 mg/nível) incluiu 43 pacientes (156 níveis; 3,63 níveis/paciente) que foram submetidos a artrodese posterior da coluna (APC): BMP em uma ACS com enxerto ósseo local (ELO) e agente de volume (fosfato tricálcico/hidroxiapatite [TCP-HA]). O grupo 3 (40 mg/nível) continha oito pacientes (43 níveis; 5,38 níveis/paciente) com APC: rhBMP-2 e TCP-HA sem enxerto ósseo autólogo. Os seguintes fatores negativos de confusão foram observados na população estudada: comorbidades médicas (26%), tabagismo (17%), cirurgia de revisão (34%), laminectomia anterior (51%) e pseudartrose pré-operatória (27%). As imagens pós-operatórias (AP, lateral, oblíqua) foram avaliadas por observadores independentes. O grau de fusão médio foi baseado em uma escala publicada.</p>	<p>A taxa de fusão global foi de 95% (grupo 1, 91%; grupo 2, 97%; grupo 3, 100%). Nenhum fator de confusão demonstrou uma significância estatística prejudicial à fusão.</p>	<p>Em AAC multinível, a BMP (10 mg/nível) levou à fusão sem uso de osso autógeno. Em APC multinível, a BMP (20 mg/nível) com ELO e TCP-HA levou à fusão. BMP (40 mg/nível) e TCP-HA sem ELO levaram à fusão. Na artrodese multinível da coluna, a rhBMP-2 eliminou a necessidade de EOI e produziu uma excelente taxa de fusão.</p>	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
19	Buttermann GR. 2007	Prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion	Spine Journal	Objetivo: O objetivo deste estudo-piloto foi comparar o sucesso do BMP combinado com o enxerto ósseo com auto-EOI em pacientes com ACDF. Desenho/configuração do estudo: O conselho de revisão institucional aprovou um estudo prospectivo, mas não randomizado, de 66 pacientes consecutivos que foram submetidos a ACDF de um a três níveis, tanto com auto-EOI ou aloenxerto com BMP (0,9 mg de BMP por nível) acompanhados prospectivamente pelo período de dois a três anos. Pacientes: Pacientes consecutivos que foram submetidos a ACDF de um a três níveis, tanto com auto-EOI (n = 36) ou com aloenxerto com BMP (n = 30). Os graus pré-operatórios de dor e incapacidade dos pacientes dos grupos de EOI e aloenxerto com BMP foram comparáveis. Medidas de desfecho: Dor medida pela escala visual analógica, desenho de dor, índice de Oswestry, uso de analgésicos, opinião quanto ao sucesso do tratamento e recuperação neurológica.	Dada a natureza não randomizada do estudo, os grupos de estudo não foram pareados. Considerando essa limitação, os dois grupos de pacientes apresentaram melhora semelhante em todas as medidas de desfecho (dor medida pela escala visual analógica, desenho de dor, índice de Oswestry, uso de analgésicos e opinião quanto ao sucesso do tratamento) e recuperação neurológica durante o acompanhamento de dois a três anos. Dentre os pacientes do grupo EOI, foram observadas duas pseudoartroses e duas complicações do local doador da crista ilíaca. No grupo aloenxerto com BMP, um paciente teve pseudoartrose, mas em 50% dos pacientes foi verificado edema cervical apresentando-se como disfagia, substancialmente mais frequente do que a taxa de 14% observada no grupo de EOI. Os pacientes do grupo aloenxerto com BMP apresentaram tempo de cirurgia ligeiramente menor, mas os custos de implantes e de hospitalização foram maiores.	ACDF feita com aloenxerto com BMP (0,9 mg de BMP por nível) é tão eficaz quanto com EOI em termos de resultados para o paciente e taxas de fusão. Preocupações de segurança relacionadas ao edema cervical e custos iniciais mais altos foram associadas ao grupo aloenxerto com BMP.	Incluído	SCOPUS
20	Allen RT, Lee YP, Stimson E, Garfin SR. 2007	Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis	Spine	Entre 2003 e 2005, 14 pacientes submetidos a artrodese circunferencial para osteomielite vertebral piogênica (OVP) foram incluídos neste estudo. A idade média foi de 54 anos (variação: 27-77 anos). Oito (57%) pacientes apresentavam envolvimento de três ou mais corpos vertebrais. Os estudos de diagnóstico incluíram radiografias, CT, RM e marcadores de infecção (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos). Todos os pacientes foram submetidos a artrodese anterior com rhBMP-2 inserida no autoenxerto estrutural (11 pacientes) ou cages cilíndricos de titânio (três pacientes), seguido por artrodese posterior instrumentada com auto-EOI (oito das quais foram feitas no mesmo dia). O tempo médio de acompanhamento foi de 22 meses (variação: 11-30 meses). Todos os pacientes foram estudados com radiografias simples, incluindo radiografias em flexão-extensão laterais, e tomografias computadorizadas em cortes finos com reconstrução. A classificação da dor foi registrada pela pontuação na escala visual analógica (EVA).	No último acompanhamento, observou-se em todos os pacientes a resolução clínica das infecções, a normalização dos exames laboratoriais e a fusão óssea com base em radiografias dinâmicas e tomografia computadorizada. <i>Staphylococcus aureus</i> foi o organismo mais frequentemente identificado (oito pacientes). Quatro (29%) pacientes apresentaram hemoculturas positivas (todas MRSA). Comorbidades predisponentes foram observadas em 12 pacientes. Seis pacientes tiveram abscesso epidural. Oito (57%) pacientes apresentaram déficits neurológicos, de paraparesia a tetraplegia. A recuperação completa foi observada em sete pacientes (quadriplegia inalterada). Em um ano, a pontuação média da dor na EVA melhorou significativamente ($p < 0,05$) de 7,9 (variação: 3-10) para 2,8 (variação: 0-6). Complicações perioperatórias (não relacionadas à BMP) foram observadas em dois pacientes. Nenhum caso de óbito relacionado à cirurgia foi registrado.	O uso de rhBMP-2 em combinação com antibióticos e artrodese instrumentada circunferencial proporciona um tratamento cirúrgico seguro e bem-sucedido de OVP refratária a medicação, com fusões sólidas, bons resultados clínicos e sem efeitos adversos ao BMP.	Incluído	SCOPUS

Tabela 1 – (Continuação)

N.º	Autores e ano	Título	Periódico	Amostra	Achados principais	Conclusão	Motivo da inclusão/exclusão	Banco de dados
21	Furlan JC, Perrin RG, Govender PV, Petrenko Y, Massicotte EM, Rampersaud YR, Lewis S, Fehlings MG. 2007	Use of osteogenic protein-1 in patients at high risk for spinal pseudarthrosis: A prospective cohort study assessing safety, health-related quality of life, and radiographic fusion	Journal of Neurosurgery: Spine	As medidas de desfecho incluíram documentação de eventos adversos, avaliação radiográfica da fusão por um radiologista músculoesquelético independente e cego ao tratamento, <i>Oswestry Disability Index</i> (ODI) e <i>36-Item Short Form Health Survey</i> (SF-36). As avaliações de qualidade de vida (QOV) relacionada à saúde (ODI e SF-36) foram aplicadas no início do estudo e aos três, seis, 12, 18 e 24 meses após o implante cirúrgico de OP-1.	O estudo incluiu 17 pacientes do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com idade média de 53 anos (intervalo 20-77 anos). Catorze pacientes foram submetidos a cirurgias para a doença cervical e 16 para a doença lombar, com uma mediana de seguimento pós-operatório de 24 meses (variação de 13-46 meses). Foram observadas melhoras significativas no SF-36 para saúde física (de $28,7 \pm 1,5$ para $34,2 \pm 3$; $p = 0,025$) e saúde mental (de $43,7 \pm 2$ para $47,5 \pm 3,1$; $p = 0,015$). O ODI médio pós-operatório a seis, 9, 12 e 18 meses foi significativamente menor do que o ODI de base, considerando-se um erro de medição de 10 pontos ($p = 0,0003$, $p = 0,003$, $p = 0,004$ e $p = 0,032$, respectivamente). Aos 24 meses, no entanto, as diferenças nas pontuações ODI já não eram significativas. Dos 30 pacientes, 24 (80%) foram considerados como apresentando fusão sólida. Não foram observadas reações alérgicas ao OP-1 e nem hematomas pós-operatórios sintomáticos.	Os resultados sugerem que a utilização de OP-1 é segura e pode contribuir para taxas de fusão elevadas, como demonstrado por radiografia, níveis reduzidos de deficiência e melhora na QOV relacionada à saúde em pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento de pseudartrose após cirurgia reconstrutora da coluna.	Incluído	SCOPUS
22	Lawrence JP, Waked W, Gillon TJ, White AP, Spock CR, Biswas D, Rosenberger P, Troiano N, Albert TJ, Grauer JN. 2007	rhBMP-2 (ACS and CRM formulations) overcomes pseudarthrosis in a New Zealand white rabbit posterolateral fusion model	Spine	Setenta e dois coelhos Nova Zelândia brancos foram submetidos a artrodese lombar posterolateral com transplante autólogo de EOI. Para estabelecer pseudoartrose, nicotina foi administrada a todos os animais. Em cinco semanas, as colunas foram exploradas e todas as pseudoartroses foram red corticalizadas e implantadas: sem enxerto, com autoenxerto, com rhBMP-2/ACS ou com rhBMP-2/CRM. Às dez semanas, as fusões foram avaliadas por palpação manual e histologia.	Oito coelhos (11%) foram perdidos devido a complicações. Ao fim de cinco semanas, 66 (97%) apresentaram pseudoartrose. Às dez semanas, as tentativas de reparo das pseudoartroses apresentaram fusão em um dos 16 coelhos que não receberam enxerto (6%), em cinco dos 17 coelhos que receberam autoenxerto (29%) em 31 dos 31 coelhos que receberam rhBMP-2 (com SCA ou CRM; 100%). A análise histológica demonstrou a formação de osso mais maduro nos grupos de rhBMP-2.	As duas formulações de rhBMP-2 levaram a taxas de fusão e formação óssea histológica significativamente mais elevadas do que os controles sem enxerto e com autoenxerto neste modelo de reparação de pseudoartrose.	Incluído	SCOPUS
23	White AP, Maak TG, Prince D, Vaccaro AR, Albert TJ, Hilibrand AS, Grauer JN. 2006	Osteogenic protein-1 induced gene expression: Evaluation in a posterolateral spinal pseudarthrosis model	Spine	Acido ribonucleico mensageiro foi isolado a partir de coelhos Nova Zelândia brancos expostos à nicotina com pseudoartrose lombar após tentativas de reparos da pseudoartrose sem enxerto, autoenxerto, e com proteína osteogênica-1. Reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa foi usada para avaliar a expressão da angiogenina, angiopoietina, molécula de adesão intercelular, fator de crescimento derivado de plaquetas- β , fator de crescimento endotelial vascular, BMP-2 e BMP-7, colágeno tipo I e osteonectina. A gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase foi usada como um controle constitutivamente expresso.	Os níveis de expressão de genes no grupo proteína osteogênica-1 foram mais elevados do que aqueles no grupo de autoenxerto, que por sua vez foram mais elevados do que no grupo sem enxerto para a maioria dos genes estudados.	No modelo de pseudoartrose em coelhos, os dados de expressão genética sustentam a hipótese de que o sucesso na reparação da pseudoartrose está relacionado à indução de citocinas osteogênicas e angiogênicas por meio da proteína-1 osteogênica.	Incluído	SCOPUS

As proteínas morfogenéticas e osteogênicas do osso são fatores de crescimento multifuncionais que pertencem à superfamília do TGF-beta. Embora as proteínas osteogênicas sejam consideradas primeiramente fatores osteogênicos, novos estudos mostraram que essas proteínas são também essenciais para a embriogênese e organogênese, desempenham papéis pleiotrópicos no crescimento, diferenciação, migração e apoptose celular. Os tipos mais usados de BMP são a rhBMP-2, aprovada para ALIFs, e a rhBMP-7, que recebeu o status de dispositivo com isenção humanitária para revisões de pseudoartroses lombares.

Em julho de 2002, a FDA aprovou o uso de rhBMP-2 combinado com um apoio biológico de colágeno (colágeno bovino de tipo I) como substituto para ALIFs de nível único.^{1,2,4-6} De acordo com Nadyala et al.,⁷ atualmente as rhBMPs são os agentes osteobiológicos mais efetivos no aumento da taxa de artrodese, mas são muitas vezes usados como tratamentos *off-label*. Mulconrey et al.¹ apresentaram resultados sustentáveis de sucesso em vários centros, demonstraram sua superioridade em relação ao EOI nas ALIF. Seu uso aumentou rapidamente nos Estados Unidos, apesar dos custos iniciais elevados.⁵

O estudo de Klimo et al.⁸ demonstrou que a artrodese com rhBMP-2 é um processo dinâmico; a osteólise domina a fase inicial, leva à reabsorção da placa terminal e conseqüentemente a uma perda de parte da altura o espaço de disco e do alinhamento sagital que foi atingido com a cirurgia. A rhBMP-7 foi descrita como uma potencial opção no tratamento de diferentes doenças, inclusive doença óssea, acidente vascular cerebral, doença inflamatória intestinal, câncer de próstata e doença renal crônica.⁹ Mais explicitamente, a rhBMP-7 desempenha um papel importante na formação dos ossos pela indução da diferenciação das células mesenquimais pluripotentes em osteoblastos ativos. Furlan et al.⁹ concluíram que a rhBMP-7 pode induzir a formação de uma massa de fusão vertebral posterolateral estável e madura mais rapidamente do que um enxerto ósseo autólogo; além disso, a massa de fusão resultante pode ser biomecanicamente mais dura nos estágios iniciais (até três meses) de consolidação.

A taxa de fusão com uso de BMP foi de 98% contra 76% com o uso de EOI quando seu uso foi estendido para aplicações *off-label* em artrodese posterior da coluna e artrodese cervical anterior/posterior. Mulconrey et al.,¹ em uma pesquisa de nível único de dois anos, observaram que as BMP apresentaram uma maior taxa de fusão posterolateral de coluna (88%) quando comparadas com os EOI (73%). Esses pacientes apresentaram menor perda sanguínea, menor tempo de cirurgia e menor internação hospitalar.^{1,10} De acordo com Hoffmann et al.,⁵ a rhBMP-2 é mais eficaz, leva a menos casos de pseudoartrose radiográfica quando comparada com a BMP-7, a matriz óssea desmineralizada e o fator de crescimento ativado.

Na artrodese, todas as variáveis devem ser analisadas; os fatores prejudiciais à fusão incluem comorbidades médicas, uso de tabaco, pseudoartrose pré-operatória, laminectomia pré-operatória, idade e maior número de níveis cirúrgicos. Outros fatores são a presença de osteoporose, enxerto ósseo local mínimo e fusão longa prévia.¹ As falhas têm sido atribuídas à má vascularização de um leito de fusão cicatrizado e persistência de inibidores sistêmicos, tais como a nicotina.¹¹

Furlan et al.⁹ indicaram que a população em risco de pseudoartrose da coluna inclui pacientes com doenças do tecido conjuntivo, indivíduos com histórico de doenças graves que podem afetar negativamente a cicatrização óssea, pacientes que recebem medicamentos que afetam negativamente a consolidação óssea, pacientes com histórico de não fusões e/ou pacientes com disponibilidade limitada ou má qualidade do autoenxerto.

Singh et al.⁴ e Hsu et al.¹² enfatizam que o uso de BMP não é livre de riscos; em 2008, o FDA emitiu um alerta de saúde pública sobre seu uso na artrodese cervical, alertou para complicações da ferida cirúrgica, disфонia, disfagia e formação óssea ectópica. Na coluna lombar, relatos indicaram radiculite, pseudoartrose, formação de seroma/hematoma e ossificação heterotópica com o uso de rhBMP-2. A apreensão sobre seu potencial pró-oncogênico limita seu uso na população pediátrica, embora essa tendência possa estar mudando.^{2,5,12} Ambos, Singh et al.⁴ e Hoffmann et al.,⁵ teorizam que a falta de espaço morto pós-operatório de artrodese transforaminal intersomática lombar minimamente invasiva (*Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion* [MIS-TLIF]) pode levar a um estado inflamatório devido à alta concentração de BMP-2, resultar em edema e seroma, teoricamente induzir radiculite, osteólise vertebral e crescimento ósseo neuroforaminal.^{4,5}

A osteomielite vertebral piogênica é uma das complicações menos comuns da artrodese de coluna, presente tardiamente ou em pacientes com múltiplas comorbidades, tais como diabetes, HIV ou doenças reumatóides. O uso de BMPs para corrigir esse ambiente hostil de infecção piogênica é comprovadamente eficaz por meio de fusão instrumentalizada circunferencial em combinação com antibióticos. De acordo com Allen et al.,¹³ ela apresenta boa evidência de fusão óssea, sem recorrência da infecção e com melhoria clínica dos pacientes.

Hoffmann et al.⁵ afirmam que não existe resposta imunológica de anticorpos autêntica e significativa para a rhBMP-2 ou colágeno bovino tipo I e que a reexposição não conduz a uma formação de anticorpos sintomática de acordo com o teste sorológico.

A pseudoartrose ocorre quando a tentativa de fusão falha, uma fusão sólida não é alcançada ou ainda quando há movimento através do segmento que leva à falha; ela pode apresentar sintomas clínicos como dor, deformidade, neurocompressão ou falência do material. Os fatores de risco são: osteoporose, deformidade cifótica cervical, revisão da cirurgia de artrodese, cirurgia multinível ou história de tabagismo.¹⁰ Adogwa et al.¹⁴ sugerem que a cirurgia de revisão da artrodese lombar para pseudoartrose sintomática é um tratamento viável que melhora a dor lombar, incapacidade e qualidade de vida. A pseudoartrose após a fusão da coluna vertebral leva a resultados clínicos ruins e um custo significativo para os pacientes e para o sistema de saúde.¹²

Lu et al.¹⁰ ressaltam que é interessante notar que a maioria (63%) dos pacientes da coorte que recebeu enxerto autólogo e que apresentou pseudoartrose era fumante, ao passo que todos os pacientes no grupo BMP apresentaram uma fusão sólida, fossem tabagistas ou não. O uso de rhBMP-2 parece reduzir o risco de pseudoartrose, mas esse benefício é maior

em pacientes tratados com discectomia cervical anterior e fusão (*anterior cervical discectomy fusion* [ACDF]) de quatro níveis que são fumantes.

A pseudoartrose é uma das complicações mais comuns da fusão espinhal longa até o sacro em adultos, ocorre tipicamente nas junções toracolombar e lombossacral.¹⁵ É uma limitação importante da fusão cervical anterior multinível; com o uso de técnicas tradicionais, 20% dos pacientes desenvolvem pseudoartrose. Uma estratégia para ajudar a diminuir a taxa de pseudoartrose é usar instrumentação posterior para aumentar a rigidez da construção; no entanto, essa estratégia aumenta a morbidade ao aumentar o tempo de cirurgia. Frenkel et al.¹⁶ demonstraram que o uso de BMP na abordagem cervical anterior apresenta uma taxa de artrose sólida de quase 100%, independentemente do nível, mas o estudo não tinha significância estatística.

De acordo com Singh et al.,⁴ 6,8% dos pacientes submetidos a MIS-TLIF apresentavam pseudoartrose; todos apresentavam sintomas clínicos e foram submetidos a artrose de revisão (MIS-TLIF contralateral). Os pacientes submetidos a cirurgia de revisão devido a pseudoartrose eram mais jovens do que aqueles que não foram submetidos a revisão ($p < 0,001$). A prevalência de fumantes foi alta nesse grupo, quando comparados com os que não precisaram de revisão (41,3% vs. 26,7%, $p < 0,054$). A necessidade de procedimento de revisão para esses pacientes acarretou um custo médio de US\$ 20.267 em custos hospitalares diretos e honorários médicos.

A pseudoartrose em L5-S1 é uma das complicações mais comuns em artroses longas até o sacro em cirurgias de correção de deformidades em adultos. As estratégias para diminuí-la incluem artrose intersomática, uso de BMP-2 na junção lombossacral e uso de fixação sacropélvica, individualmente ou em combinação.¹⁷ A abordagem na coluna lombar apresenta um problema cirúrgico desafiador; a literatura relata altas taxas de falha, resultantes de má vascularização em um leito de fusão cicatricial, área de superfície óssea posterior inadequada, perda do alinhamento sagital e exposição a fatores sistêmicos adversos, tais como a nicotina. Nesses casos, observaram-se taxas de fusão mais elevadas com rhBMP-7 do que com autoenxerto (82% vs. 42%). Outra potencial opção de enxerto ósseo que tem sido extensivamente estudada é a rhBMP-2; Lawrence et al.¹⁸ demonstraram que ela é capaz de superar os efeitos inibidores da nicotina em um modelo de artrose primária da coluna e parece ser uma opção eficaz no modelo pré-clínico em um cenário com inúmeros fatores de risco para reparação em pseudoartrose.

Novos estudos devem ser conduzidos para elucidar o controle subjacente à expressão gênica que se observou estar envolvida na pseudoartrose, bem como a expressão de certos genes osteogênicos e angiogênicos que são inibidos pela nicotina. No estudo de White et al.,¹¹ o modelo apresentava suprarregulação na implantação de proteína-1 osteogênica no local da pseudoartrose. Os dados de expressão genética sustentam a hipótese de que a discrepância no sucesso da artrose pode ser devida à capacidade da proteína osteogênica 1 de regular as citocinas osteogênicas e angiogênicas necessárias para a fusão e, assim, superar a inibição da expressão gênica local pela nicotina.

De acordo com Mulconrey et al.,¹ a rhBMP-2 é capaz de criar fusão sólida na presença de variáveis negativas e em

vários níveis de fusão espinal, elimina a necessidade de enxerto ósseo da crista ilíaca. Hoffmann et al.⁵ observaram baixas taxas de pseudoartrose em artroses da coluna lombar com rhBMP-2; doses altas (> 12 mg) estão associadas a uma maior chance de seroma e infecção pós-operatórios que exigem uma intervenção invasiva, assim como a reaplicação da substância.

Frenkel et al.¹⁶ indicam que a abordagem de fusão cervical com uso de BMP sem aumento das taxas de complicação é possível quando doses mais baixas de BMP são usadas. Em consonância com a preocupação de segurança apontada pela nota do FDA, qualquer procedimento cervical anterior multinível, mesmo sem BMP, poderia levar a problemas de disfagia e das vias aéreas. Por outro lado, Lu et al.¹⁰ apontam que o uso de rhBMP-2 em pacientes submetidos a ACDF de dois níveis aumenta significativamente a gravidade da disfagia, sem afetar sua incidência global. MIS-TLIFs apresentaram comprometimento neural em uma série de casos avaliados.¹ Embora a rhBMP-2 seja eficaz para artrose em MIS-TLIF unilaterais, complicações advindas de uso *off-label*, tais como crescimento ósseo neuroforaminal, osteólise e pseudoartrose, são observadas.⁴

Kim et al.¹⁵ confirmaram que a BMP é superior ao EOI para alcançar fusão em cirurgias de correção de deformidades em ossos longos em adultos. A taxa de pseudoartrose foi significativamente maior no grupo EOI do que no grupo BMP; a concentração e dosagem de rhBMP-2 usada parecem ter um certo efeito sobre a taxa de fusão e pseudoartrose, uma vez que nenhum paciente que recebeu mais do que 5 mg apresentou pseudoartrose aparente ou detectada ($n = 20/20$).

Para Buttermann¹⁹ (2008), a BMP parece ser mais indicada em pacientes submetidos a ACDF de três ou mais níveis, pacientes submetidos a revisão, pacientes com obesidade mórbida ou diabéticos e risco de complicações no local do enxerto ósseo e pacientes com osteoporose nos quais o EOI pode estar sujeito a colapso ou exibir um risco de subsidência.

Veillette e McKee⁶ concordam que, em artroses da coluna lombar, o uso de BMP apresenta uma maior taxa de fusão, com diminuição dos casos de revisão no mesmo período, mas não está correlacionado à redução no uso de EOI; o uso de BMP está correlacionado a um aumento substancial dos encargos hospitalares. Assim, a justificativa financeira para seu uso pode ser questionada. Kim et al.¹⁵ justificam que, em fusões longas até o sacro, o uso de BMP diminui significativamente as taxas de pseudoartroses nessa população de pacientes, quando comparado com o EOI isoladamente, o qual corrobora o estudo de Annis et al.,¹⁷ no qual o uso de doses baixas de BMP-2 no nível L5-S1 em combinação com a fixação sacropélvica alcançou taxas de fusão satisfatórias na cirurgia de correção de deformidades em adultos.

Atualmente, o fardo do aumento dos custos é, em sua maior parte, assumido pelos hospitais e centros cirúrgicos. No entanto, em longo prazo, os custos podem ser semelhantes e ainda não foram determinados conclusivamente.¹⁹ O mercado futuro para a BMP-2 na cirurgia de artrose lombar dependerá do significado clínico do aumento de fusão no contexto de possíveis efeitos secundários e considerações de custos, bem como o potencial surgimento de agentes promotores de fusão mais modernos e seguros.²⁰ No estudo de Frenkel et al.,¹⁶

o grupo tratado com BMP apresentou um processo de fusão mais avançado no acompanhamento de três meses do que o grupo que não foi tratado com BMP.

A eficácia da TLIF com BMP foi constatada no amplo estudo de Crandal et al., com acompanhamento em longo prazo.²¹ Fusão segura e resultados melhores podem ser esperados em adultos submetidos TLIF para tratamento de deformidade, espondilolistese e doença degenerativa. A maioria das complicações ocorreu em pacientes com deformidade.

Os resultados de Furlan et al.⁹ sugerem que o uso de rhBMP-7 é seguro e pode contribuir para o aumento das taxas de fusão demonstradas por radiografias, reduzir os níveis de incapacidade e melhorar a qualidade de vida em pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento de pseudoartrose após cirurgia reconstrutora da coluna. O estudo de Theologis et al.²² não apresentou diferença nos resultados na comparação entre crista ilíaca autógena, enxerto ósseo alo-gênico e substitutos ósseos em artrodese primária da coluna posterior com a instrumentação na escoliose idiopática. Este estudo contribui para o crescente corpo de evidências de que rhBMP-7 é seguro para uso cirúrgico na arena clínica. O uso de um implante de rhBMP-7 pode ser um fator que contribui para a elevada taxa de fusão radiográfica, melhoria da qualidade de vida e redução no grau de incapacidade após artrodese da coluna observada em um grupo de pacientes com alto risco de desenvolver pseudoartrose. A rhBMP-7 não confere benefícios adicionais em casos em que é provável que a fusão óssea ocorra de uma forma normal; no entanto, em pacientes com um ou mais fatores de risco para consolidação óssea deficiente, o uso de adjuvante pode anular esses efeitos e permitir uma fusão óssea adequada.

Crandall et al.,²³ em casos de TLIF com BMP e cinco anos de acompanhamento, confirmaram a eficácia da artrodese em fusões curtas e longas, tanto em cirurgias primárias quanto de revisão. A maioria das complicações ocorreu em pacientes com deformidade; complicações relacionadas às BMPs (seroma, osso ectópico) foram raras.

Complicações relacionadas ao uso de BMP não foram totalmente evitadas mesmo com a dose muito baixa de BMP usada no estudo de Mannion et al.;²⁰ observou-se ossificação heterotópica assintomática e dois casos de formação de cisto perineural, em um dos quais foi necessária cirurgia de revisão. Hoffmann et al.⁵ ressaltam a necessidade de pesquisas adicionais para determinar a dependência da dose e a predisposição genética para reagir a BMPs, como hiper- (formação óssea ectópica e seroma) ou hiporreatividade (pseudoartrose).

Considerações finais

A presente revisão demonstrou que o uso de BMPs é eficaz e seguro quando comparado com o EOI, mas depende da localização (coluna cervical, coluna lombar ou sacro) e do estado médico do paciente (presença de comorbidades, uso de tabaco), é mais provável o surgimento de complicações tais como crescimento de osso neuroforaminal, osteólise, pseudoartrose, seroma e hematoma. Esses dados determinam que o uso de BMPs deve ser acordado entre o paciente e seu médico, em uma decisão informada após a discussão dos benefícios e riscos das BMPs em cada caso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Mulconrey DS, Bridwell KH, Flynn J, Cronen GA, Rose PS. Bone Morphogenetic Protein (RhBMP-2) as a substitute for iliac crest bone graft in multilevel adult spinal deformity surgery: minimum two-year evaluation of fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(20):2153-9.
- Dagostino PR, Whitmore RG, Smith GA, Maltenfort MG, Ratliff JK. Impact of bone morphogenetic proteins on frequency of revision surgery, use of autograft bone, and total hospital charges in surgery for lumbar degenerative disease: review of the nationwide inpatient sample from 2002 to 2008. *Spine J*. 2014;14(1):20-30.
- Lina IA, Puvanesarajah V, Liauw JA, Lo S-L, Santiago-Dieppa DR, Hwang L, et al. Quantitative study of parathyroid hormone (1-34) and bone morphogenetic protein-2 on spinal fusion outcomes in a rabbit model of lumbar dorsolateral intertransverse process arthrodesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(5):347-55.
- Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Cha TD, Khan SN, Fineberg SJ, et al. Clinical sequelae after rhBMP-2 use in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine J*. 2013;13(9):1118-25.
- Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL. Complications of rhBMP-2 utilization for posterolateral lumbar fusions requiring reoperation: a single practice, retrospective case series report. *Spine J*. 2013;13(10):1244-52.
- Veillette CJH, McKee MD. Growth factors – BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? *Injury*. 2007;38 Suppl. 1:S38-48.
- Nandyala SV, Marquez-Lara A, Fineberg SJ, Pelton M, Singh K. Prospective, randomized, controlled trial of silicate-substituted calcium phosphate versus rhBMP-2 in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(3):185-91.
- Klimo P Jr, Peelle MW. Use of polyetheretherketone spacer and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the cervical spine: a radiographic analysis. *Spine J*. 2009;9(12):959-66.
- Furlan JC, Perrin RG, Govender PV, Petrenko Y, Massicotte EM, Rampersaud YR, et al. Use of osteogenic protein-1 in patients at high risk for spinal pseudarthrosis: a prospective cohort study assessing safety, health-related quality of life, and radiographic fusion. *J Neurosurg Spine*. 2007;7(5):486-95.
- Lu DC, Tumialán LM, Chou D. Multilevel anterior cervical discectomy and fusion with and without rhBMP-2: a comparison of dysphagia rates and outcomes in 150 patients – clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013;18(1):43-9.
- White AP, Maak TG, Prince D, Vaccaro AR, Albert TJ, Hilibrand AS, et al. Osteogenic protein-1 induced gene expression: evaluation in a posterolateral spinal pseudarthrosis model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(22):2550-5.
- Hsu WK, Polavarapu M, Riaz R, Roc GC, Stock SR, Glicksman ZS, et al. Nanocomposite therapy as a more efficacious and less inflammatory alternative to bone morphogenetic protein-2 in a rodent arthrodesis model. *J Orthop Res*. 2011;29(12):1812-9.
- Allen RT, Lee Y, Stimson E, Garfin SR. Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(26):2996-3006.

14. Adogwa O, Parker SL, Shau D, Mendelhall SK, Cheng J, Aaronson O, et al. Long-term outcomes of revision fusion for lumbar pseudarthrosis: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2011;15(4):393-8.
15. Kim HJ, Buchowski JM, Zebala LP, Dickson DD, Koester L, Bridwell KH. RhBMP-2 Is superior to iliac crest bone graft for long fusions to the sacrum in adult spinal deformity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(14):1209-15.
16. Frenkel MB, Cahill KS, Javahary RJ, Zacur G, Green BA, Levi AD. Fusion rates in multilevel, instrumented anterior cervical fusion for degenerative disease with and without the use of bone morphogenetic protein. *J Neurosurg Spine*. 2013;18(3):269-73.
17. Annis P, Brodke DS, Spiker WR, Daubs MD, Lawrence BD. The fate of L5-S1 with low-dose BMP-2 and pelvic fixation, with or without interbody fusion, in adult deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(11):E634-9.
18. Lawrence JP, Waked W, Gillon TJ, White AP, Spock CR, Biswas D, et al. rhBMP-2 (ACS and CRM formulations) overcomes pseudarthrosis in a New Zealand white rabbit posterolateral fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(11):1206-13.
19. Buttermann GR. Prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenetic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion. *Spine J*. 2008;8(3):426-35.
20. Mannion RJ, Nowitzke AM, Wood MJ. Promoting fusion in minimally invasive lumbar interbody stabilization with low-dose bone morphogenetic protein-2 – but what is the cost? *Spine J*. 2011;11(6):527-33.
21. Crandall DG, Revella J, Patterson J, Huish E, Chang M, McLemore R. Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease – part 1: large series diagnosis related outcomes and complications with 2- to 9-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(13):1128-36.
22. Theologis AA, Tabaraee E, Lin T, Lubicky J, Diab M. Type of bone graft or substitute does not affect outcome of spine fusion with instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(17):1345-51.
23. Crandall DG, Revella J, Patterson J, Huish E, Chang M, McLemore R. Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease – part 2: BMP dosage-related complications and long-term outcomes in 509 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(13):1137-45.