

BonAlive[®]

granules

Educação Médica | *Ortopedia e Trauma*

Inibição do crescimento bacteriano

Osteoestimulação*

União **bioativa** ao osso

Regeneração **óssea**

Formação de hidroxiapatita **natural**

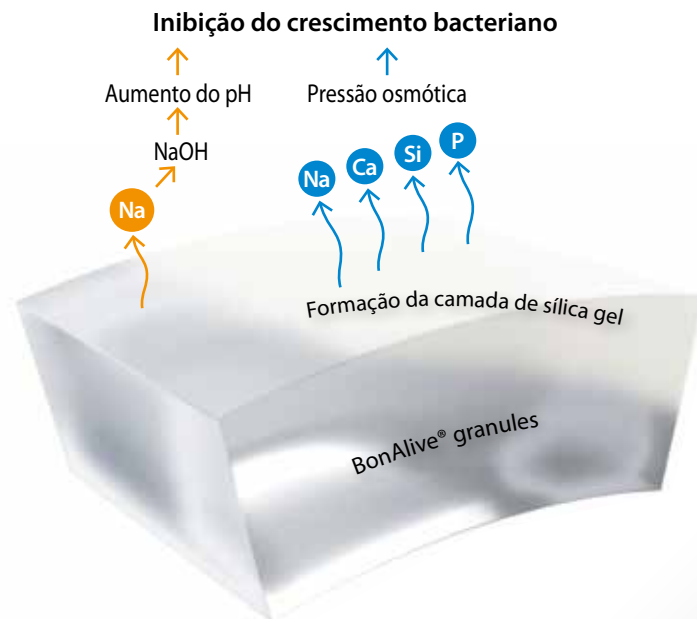
*não-osteindutor

MECANISMO DE AÇÃO

BonAlive® granules (vidro bioativo S53P4) é um dispositivo médico classe III, com marcação CE, utilizado em procedimentos cirúrgicos para a regeneração óssea. BonAlive® granules é osteoestimulativo*, o que significa que ele ativa os genes responsáveis pela formação óssea nas células osteogênicas. Ele também possui a propriedade especial de inibir o crescimento bacteriano de forma eficaz, que o torna material único para a regeneração óssea.

Inibição do crescimento bacteriano

Em contato com os fluidos corporais, o vidro bioativo trabalha através da liberação de íons tornando o ambiente alcalino (alto pH) e aumentando a pressão osmótica. Este mecanismo demonstrou ser eficaz na inibição do crescimento bacteriano.



Composição do BonAlive® granules:

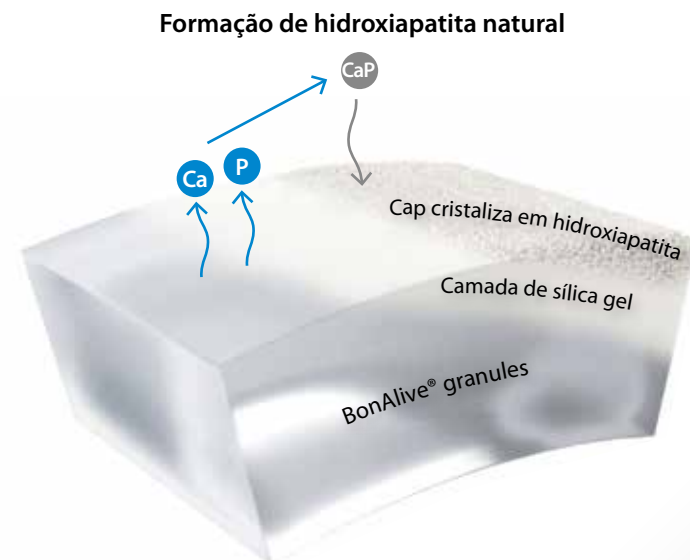
- 53% SiO₂, 23% Na₂O, 20% CaO, 4% P₂O₅

Indicações do BonAlive® granules:

- Preenchimento de cavidades
- Preenchimento de cavidades no tratamento de osteomielites crônicas

União ao osso e osteointegração

As reações que ocorrem na superfície da camada de sílica gel do vidro bioativo, atraem Ca e P que foram liberados dos grânulos. O CaP precipitado cristaliza-se em hidroxiapatita natural que é similar ao componente natural do osso. Essa nova formação na superfície irá promover a união ao osso e a osteointegração.



*não osteo-indutor

INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO BACTERIANO

Uma das características mais marcantes do BonAlive® granules é a sua capacidade para inibir o crescimento bacteriano. Este fenômeno foi evidenciado com mais de 50 espécies clinicamente relevantes de bactérias aeróbicas e anaeróbicas, através de estudos *in vitro* e indiretamente pela observação empírica de dados dos pacientes ao longo dos últimos 15 anos.

As infecções ósseas crônicas fazem parte de grande número de procedimentos cirúrgicos já

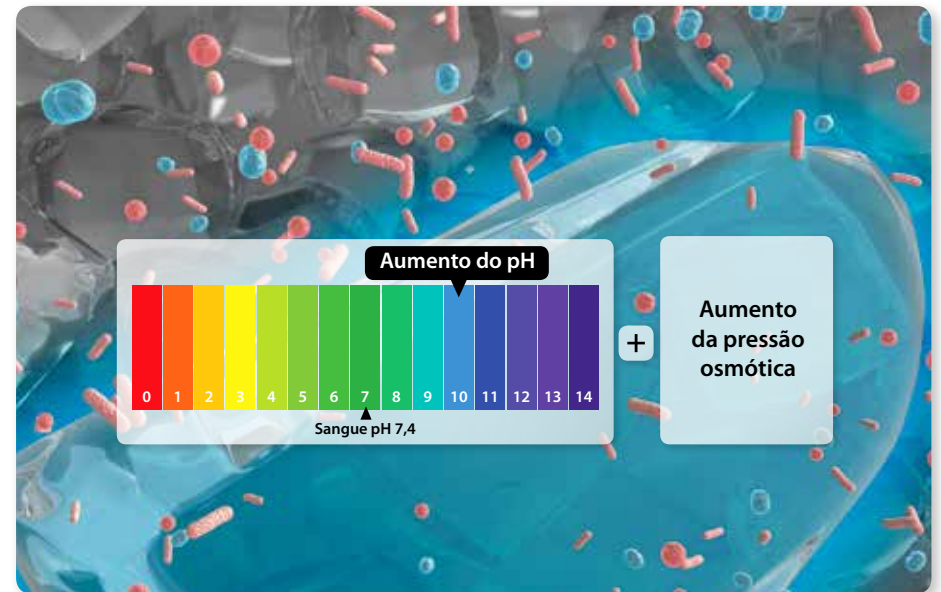
que as infecções são de difícil tratamento e podem exigir inúmeras cirurgias. A resistência aos antibióticos tornou-se uma ameaça crescente e novas ferramentas, que não sejam antibióticos, podem trazer benefícios significativos no combate às infecções ósseas crônicas. A eficácia do BonAlive® granules em bactérias resistentes à meticilina (MR), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) foi testada e sua eficácia comprovada.

Mecanismo

O efeito de inibição do crescimento bacteriano do BonAlive® granules é baseado em dois processos simultâneos que ocorrem quando o vidro bioativo reage com os fluidos corporais.

1. O sódio é liberado da superfície do vidro bioativo e induz ao **aumento do pH** (ambiente alcalino), o qual não é favorável para a bactéria.
2. Os íons de Na, Ca, Si e P liberados dão origem ao **aumento da pressão osmótica** devido à elevação da concentração de sal, ou seja, ambiente em que as bactérias não podem crescer.

Esses dois mecanismos juntos irão efetivamente inibir a adesão e colonização das bactérias na superfície do grânulo.



Referências

- In vitro antibiofilm activity of bioactive glass S53P4. Drago L, Vassena C, Fenu S, De Vecchi E, Signori V, De Francesco R, Romanò CL. Future Microbiol. 2014;9(5):593–601.
- Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanò CL. BMC Infectious Diseases 2013;13:584.
- Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, et al. J Biomed Mater Res. 2010;93A(2):475-483.
- Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. Munukka E, Leppäranta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, et al. J Mater Sci: Mater Med. 2008;19(1):27-32.
- Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. Leppäranta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, et al. J Mater Sci: Mater Med. 2008;19(2):547-551.
- In situ pH within particle beds of bioactive glasses. Zhang D, Hupa M, Hupa L. Acta Biomaterialia. 2008;4(5):1498-1505.
- Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylänen H, Viljanen MK, Hupa M. Key Engineering Materials. 2007;330-332:173-176.
- Comparison of antibacterial effect on three bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Leppäranta O, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, et al. Key Engineering Materials. 2006;309-311:345-348.
- Interactions between the bioactive glass S53P4 and the atrophic rhinitis-associated microorganism Klebsiella ozaenae. Stoor P, Söderling E, Grenman R. J Biomed Mater Res. 1999;48(6):869-874.
- Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral micro-organisms. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. Acta Odontol Scand. 1998;56(3):161-165.
- Interactions between the frontal sinusitis-associated pathogen Haemophilus Influenzae and the bioactive glass S53P4. Stoor P, Söderling E, Andersson OH, Yli-Urpo A. Bioceramics. 1995;8:253-258.

Eficácia de amplo espectro

BonAlive® granules é efetivo na inibição do crescimento bacteriano para mais de 50 espécies comuns (incluindo *MRSA*, *MRSE*).

Bactérias Gram positivas

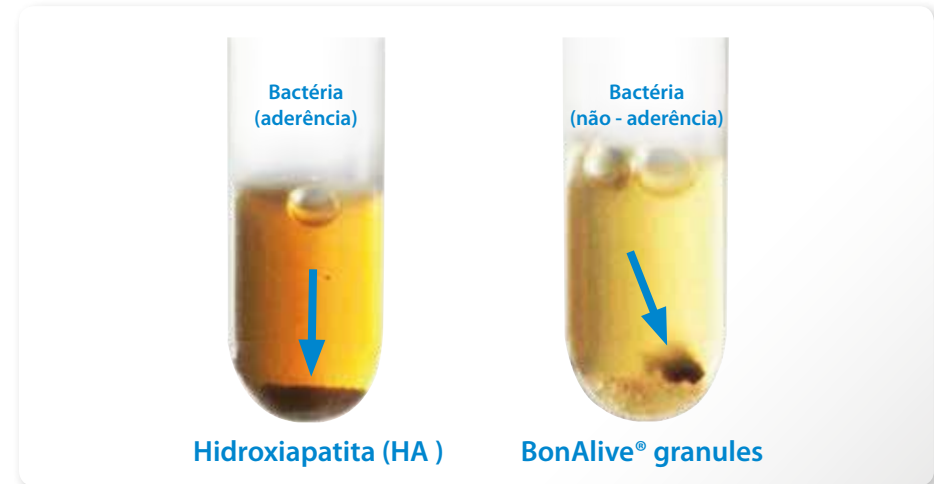
Bacillus cereus
Bifidobacterium adolescentis
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Clostridium septicum
Corynebacterium ulcerans
Enerobacter cloacae
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Eubacterium lentum
Listeria monocytogenes
Micrococcus sp.
Mycobacterium tuberculosis
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes
Propionibacterium propionicus
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus mutans
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Bactérias Gram negativas

Acinetobacter baumannii
Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Chryseobacterium (former Flavobacterium) meningosepticum
Enterobacter aerogenes
Enterobacter amnigenus
Escherichia coli
Fusobacterium necrophorum
Fusobacterium nucleatum
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Porphyromonas gingivalis
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella typhimurium
Shigella sonnei
Veillonella parvula
Yersinia enterocolitica

Bactérias resistentes à meticilina

Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis (MRSE)



Soor P, et al. 1996

Teste de bactérias com *Porphyromonas gingivalis* pigmentada demonstrou que a bactéria não consegue aderir e crescer na superfície do BonAlive® granules.



Courtesy of Prof. Lorenza Drago, Università von Milan, Italy

As imagens mostram o impacto do S53P4 em metilina resistentes, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. A inibição do crescimento bacteriano pode ser vista como uma alteração na morfologia da bactéria ; deformação da células e formação de buracos na membrana celular.

OSTEOINTEGRAÇÃO E OSTEOESTIMULAÇÃO*

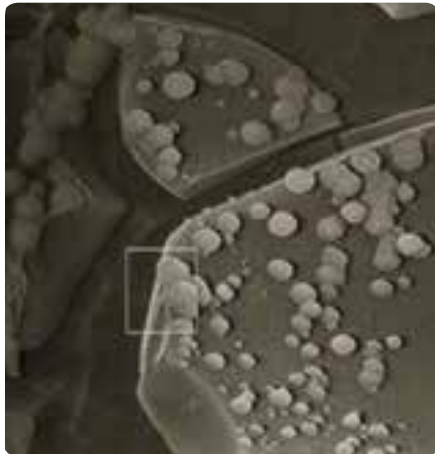
Materiais osteocondutores funcionam como uma estrutura de suporte que permite o crescimento ósseo em sua superfície ou dentro de sua estrutura tridimensional. O BonAlive® granules é osteocondutor por natureza, funcionando com material de suporte para os osteoblastos durante a formação óssea. Como resultado deste processo, o osso cresce em e

entre os grânulos de vidro bioativo. Além disso, foi comprovado que os grânulos de vidro bioativo ativam o processo biológico que estimula a regeneração óssea de forma muito superior que meros materiais osteocondutores. Essa é a definição de osteoestimulação*.

" A superfície do vidro bioativo não é apenas condutora, mas também promove a migração, multiplicação, e diferenciação das células osteogênicas em sua matriz produtiva !"

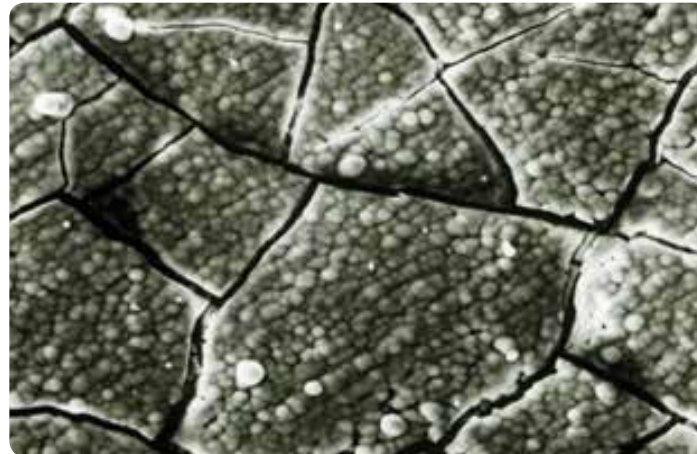
Virolainen et al. 1997

1 dia



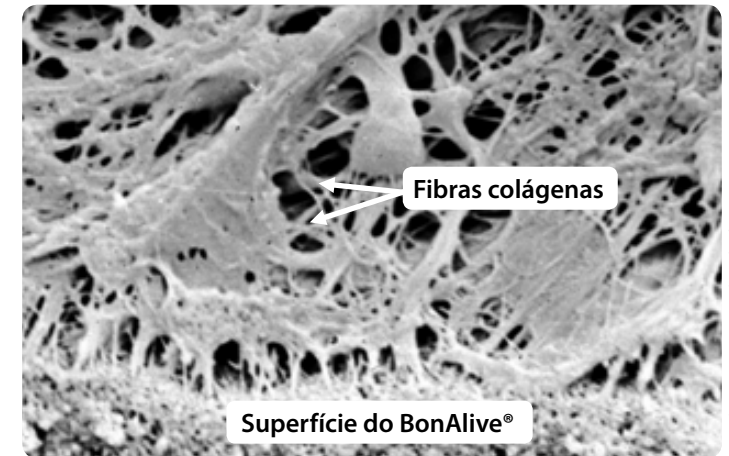
Início da formação de hidroxiapatita na superfície do BonAlive® granules

1 semana



Hidroxiapatita recobrando a superfície do BonAlive® granules

6-12 semanas



BonAlive® granules unindo-se ao osso e estimulando a formação de novo osso (osteoestimulação*).

© Turku University Hospital, Finland

*não osteo-indutor

Formação de hidroxiapatita natural e osteointegração

A superfície bioativa do BonAlive® granules é caracterizada por sua capacidade de se ligar firmemente aos tecidos vivos, facilitar o crescimento tecidual e se unir quimicamente ao osso circundante. Células osteogênicas, como osteoblastos e osteoclastos serão estimuladas

através dos íons de Si e Ca liberados e da superfície de hidroxiapatita natural. Subsequentemente a etapa de formação óssea será iniciada.

Reações nas camadas de BonAlive® granules

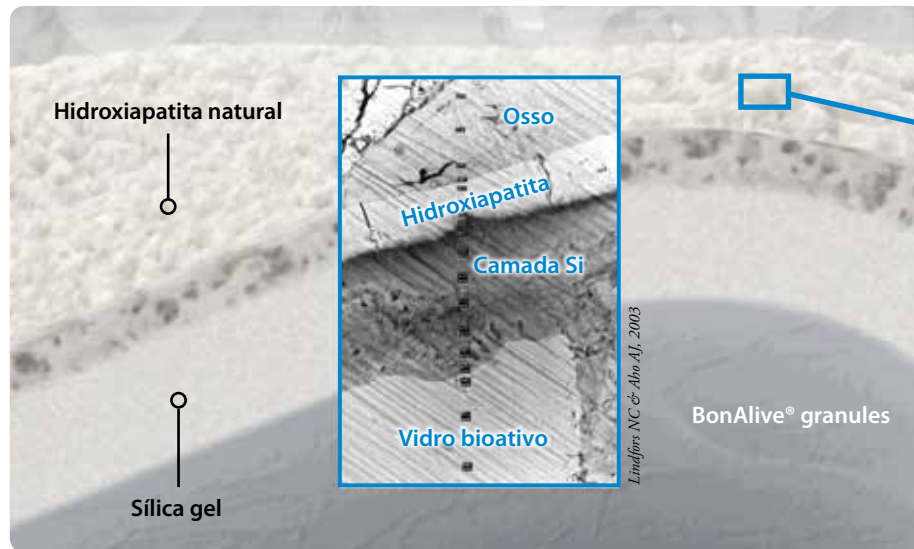


Ilustração dos grânulos do vidro bioativo BonAlive® mostrando as características das reações na superfície.

Hidroxiapatita natural na superfície do BonAlive® granules

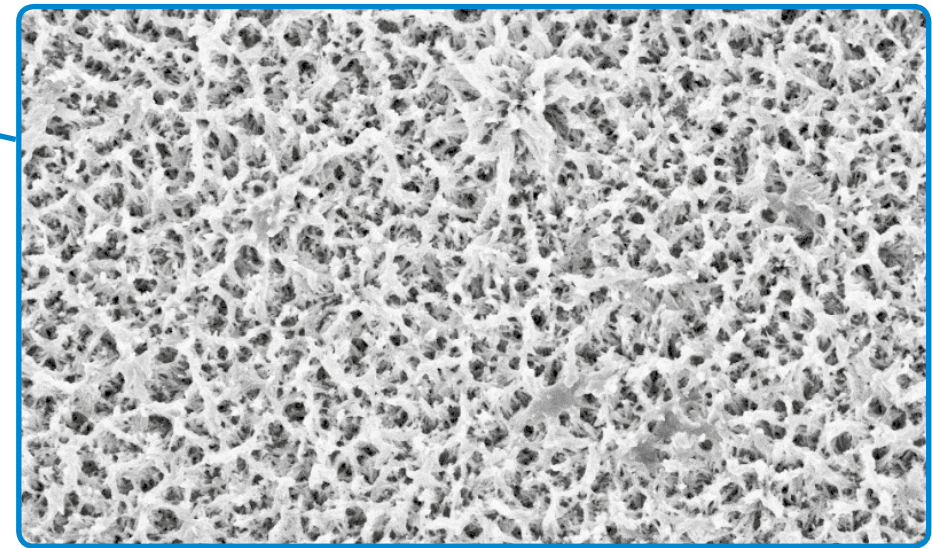


Imagem de microscopia eletrônica de varredura (SEM), ampliação 10000X, apresentando a superfície de hidroxiapatita muito semelhante à fase mineral encontrada no osso natural.

Referências

- Genetic design of bioactive glass. Hench L. J Eur Cer Soc. 2009;29:1257-1265.
- Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. Scand J Surg. 2006;95(2):95-102.
- Intact surface of bioactive glass S53P4 is resistant to osteoclastic activity. Wilson T, Parikka V, Holmbom J, Ylänen H, Penttinen R. J Biomed Mater Res. 2005;77A(1):67-74.
- Granule size and composition of bioactive glasses affect osteoconduction in rabbit. Lindfors NC, Aho AJ. J Mater Sci: Mater Med. 2003;14(4):265-372.
- Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. J Biomed Mater Res. 1997;35(1):9-17.
- Long term behaviour of bioactive glass cone and granules in rabbit bone. Heikkilä JT, Salonen H, Yli-Urpo A, Aho AJ. Bioceramics. 1996;9:123-126.
- Bone formation in rabbit cancellous bone defects filled with bioactive glass granules. Heikkilä JT, Aho HJ, Yli-Urpo A, Happonen R, Aho AJ. Acta Orthopaedica. 1995;66(5):463-467.

Osteoestimulação*

O mecanismo de regeneração óssea com vidro bioativo tem sido demonstrado com base em dois processos, **superfície mediada** (superfície de hidroxiapatita natural) e **solução mediada** (liberação de Si e Ca). O efeito é visto em nível celular como promoção de fases celulares particulares das células osteogênicas através da ativação de gene específico. Este papel ativo na osteogênese foi definido como osteoestimulação. Estudos pré-clínicos e *in vitro* com BonAlive® granules evidenciaram que ele atua como material osteoestimulativo.

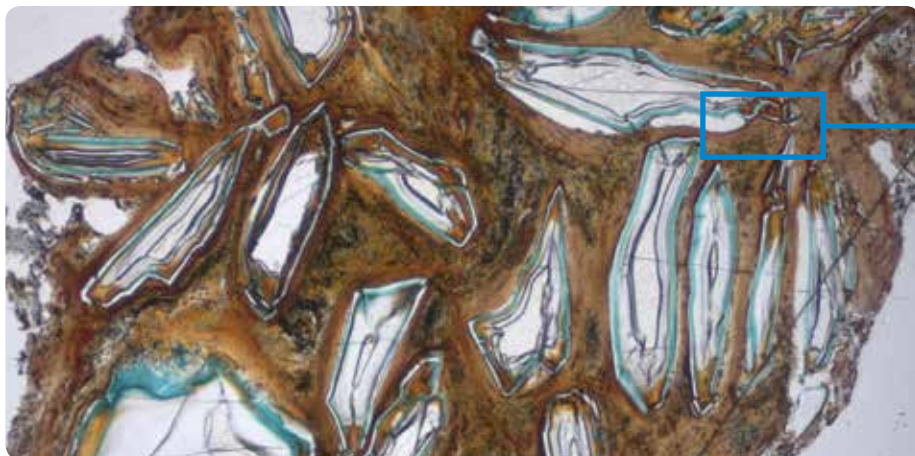
BonAlive® granules desempenha papel ativo em:

- recrutamento e diferenciação das células osteogênicas
- promoção das células osteogênicas aumentando a taxa de remodelação óssea
- ativação de genes específicos em células osteogênicas como resposta à dissolução de íons e superfície natural de HA

Definição de osteoestimulação*

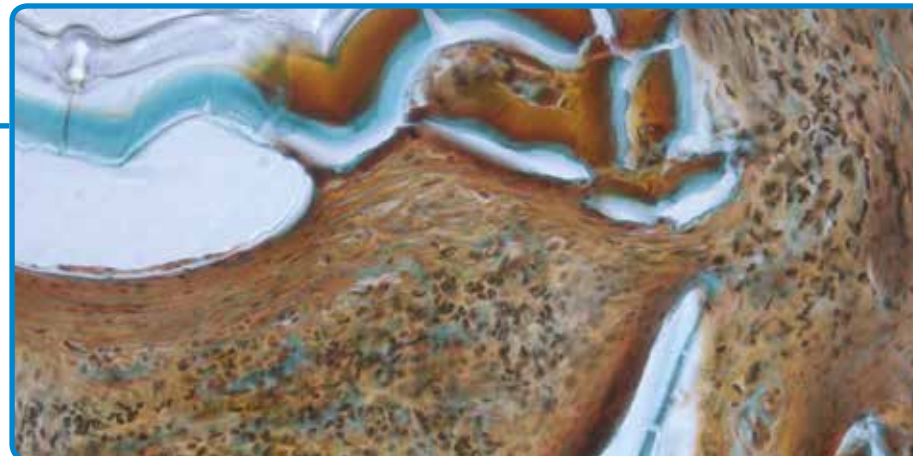
'Ativação dos genes responsáveis pela formação óssea em células osteogênicas'

Histologia de 3 meses pós-op



Corte histológico de 20µm de área mastóide, 3 meses após a implantação de BonAlive® granules (biópsia humana).

Estimulação da formação tecidual



A camada de hidroxiapatita natural formada sobre o BonAlive® granules, conduz e estimula a formação de novo tecido na área de enxertia. A formação tecidual pode ser claramente visualizada ao redor do BonAlive® granules na imagem microscópica.

Referências

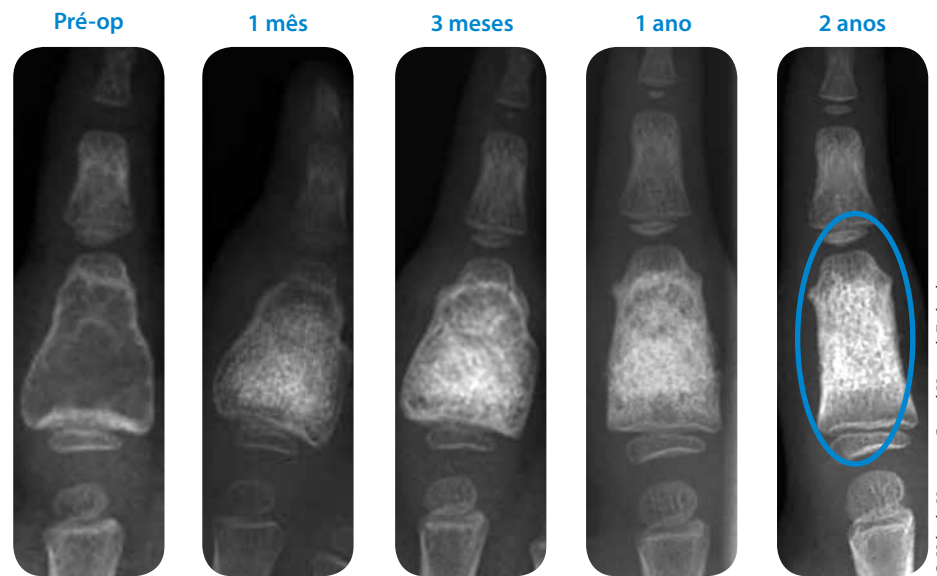
Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. Scandinavian Journal of Surgery. 2006;95(2):95-102.
Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania. Dieudonné SC, van den Dolder J, de Ruijter JE, Paldan H, Peltola T, van 't Hof MA, Happonen RP, Jansen JA. Biomaterials. 2002;23(14):3041-3051.
Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. J Biomed Mater Res. 1997;35A(1):9-17.

*não-osteointutor

PERFIL DE REABSORÇÃO E REMODELAÇÃO ÓSSEA

BonAlive® granules é um biomaterial totalmente absorvível que é totalmente remodelado em osso por um período longo de anos, permitindo que exista tempo suficiente para a regeneração óssea. Estes resultados foram apresentados em estudos clínicos prospectivos randomizados, os quais mostram que BonAlive® granules é um biomaterial seguro e eficaz

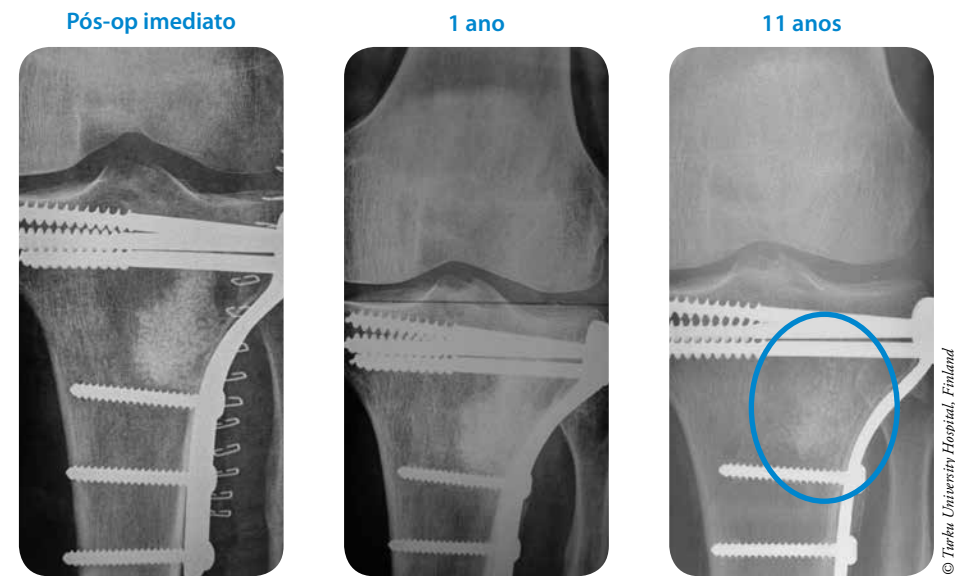
para o preenchimento de cavidades. Além disso, foi comprovado que o BonAlive® granules induz à um alto, porém local turnover através da estimulação simultânea da atividade dos osteoblastos e osteoclastos, que promovem a remodelação óssea.



BonAlive® granules não interfere no processo normal de remodelação óssea. Em pacientes ortopédicos pediátricos o BonAlive® granules pode ser implantado com segurança nas imediações da placa de crescimento. Grânulos pequenos (0.5-0.8mm) foram utilizados no caso deste paciente.

Referências

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. Bone. 2009;45:398-400.



BonAlive® granules remodela lentamente e permite tempo suficiente para a regeneração óssea. Em 1 ano de pós-op podemos visualizar uma massa densa e sólida na área de enxertia. Em 11 anos de pós-op, o BonAlive® granules foi completamente remodelado em osso. Grânulos médios (1.0-2.0mm) foram utilizados no caso deste paciente.

Referências

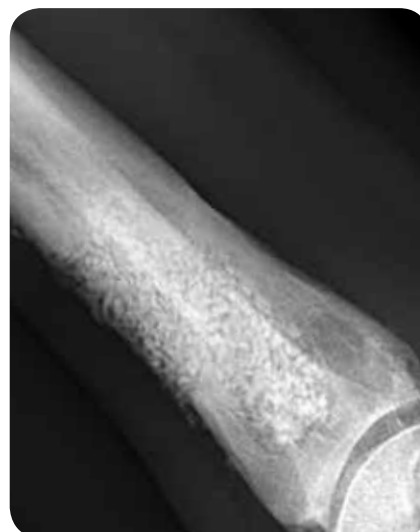
Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.

Processo de remodelação óssea na área de enxertia visualizada através de raios-x e tomografia computadorizada (CT), mostram como o BonAlive® granules reabsorve lentamente e remodela em osso.

Raio-x de 1 dia pós-op



Raio-x de 1 ano pós-op



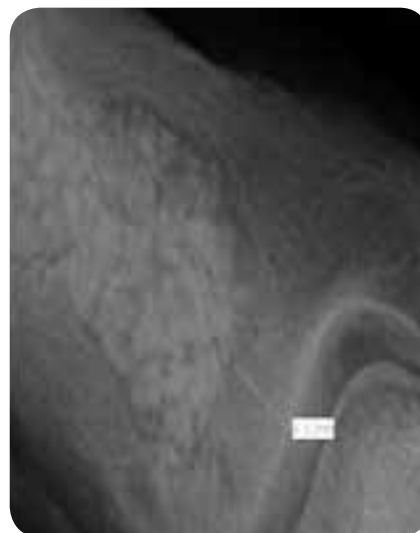
Raio-x de 2 anos pós-op



CT 1 dia pós-op



CT 1 ano pós-op



CT 2 anos pós-op



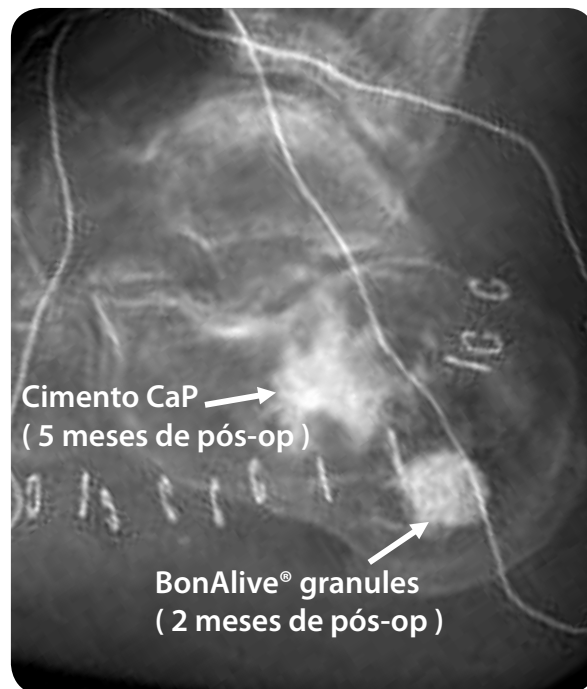
© Infection Unit, Maastricht UMC+, the Netherlands

© Infection Unit, Maastricht UMC+, the Netherlands

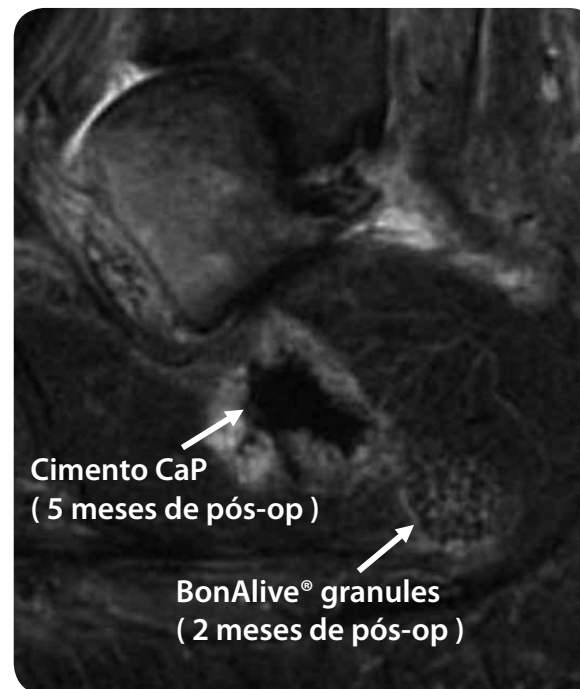
ASPECTO

A radio-opacidade natural do vidro bioativo traz benefícios significantes. O BonAlive® granules pode ser visualizado através de imagens durante a cirurgia bem como o progresso da cicatrização pós-operatória (reabsorção, remodelação e regeneração óssea).

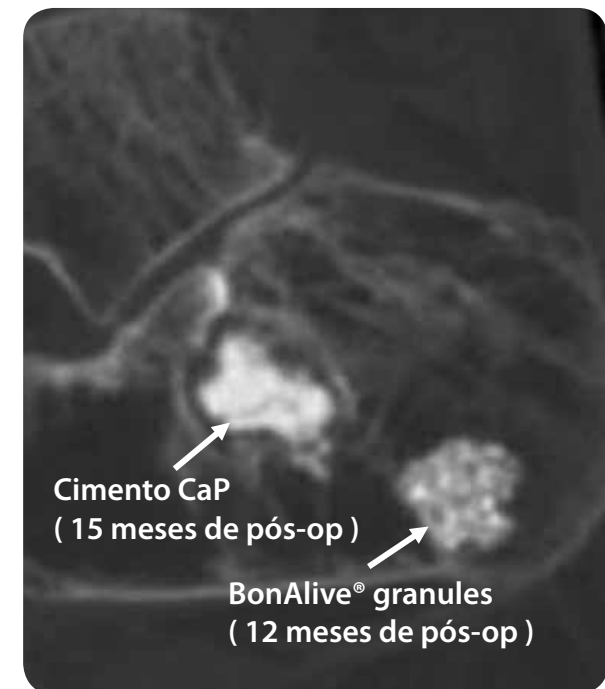
Raio-x



Microscopia eletrônica de varredura



Tomografia computadorizada



ORTOPEDIA PEDIÁTRICA

Cirurgia ortopédica pediátrica é foco especial dos produtos BonAlive®. A utilização de BonAlive® granules por um longo período no tratamento de defeitos ósseos criados por tumores ósseos benignos, por ex, enchondromas, cistos simples a cisto ABC, demonstraram que BonAlive® granules reabsorvem lentamente, e a área de enxertia remodela em osso ao longo do tempo sem interferir no crescimento normal do osso da criança.

BonAlive® granules induz a alto, porém balanceado turnover local estimulando a formação de novo osso através da osteoestimulação*. O desempenho comprovado de BonAlive® granules mostra que ele é um substituto de enxerto ósseo bem tolerado e seguro para o preenchimento de cavidades provenientes de tumores ósseos benignos em pacientes pediátricos.

Indicações do BonAlive® granules:

- Preenchimento de cavidades ósseas
 - Preenchimento de cavidades ósseas no tratamento de osteomielites crônicas
-

Referências

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. Bone. 2009;45:398-400.
Clinical experience on bioactive glass S53P4 in reconstructive surgery in the upper extremity showing bone remodelling, vascularization, cartilage repair and antibacterial properties of S53P4. Lindfors N. J Biotechnol Biomaterial. 2011;1(5) (An open access journal).

*não-osteointutor



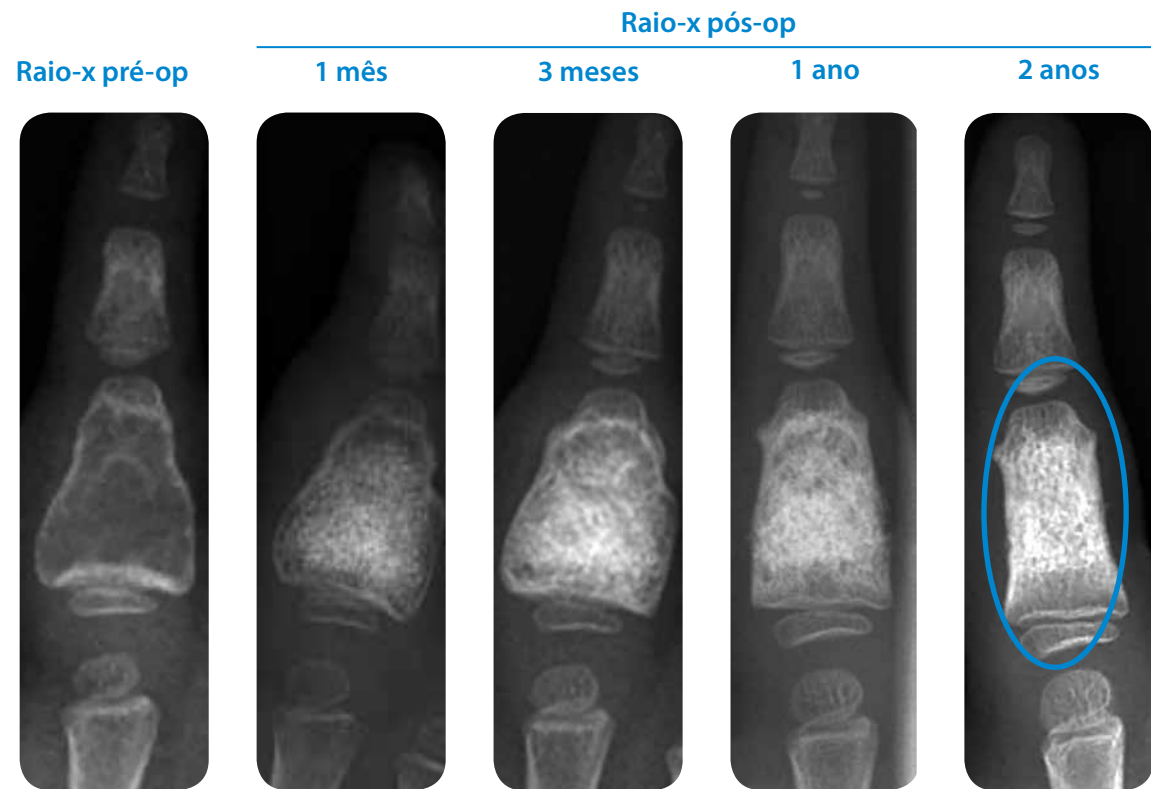
© Department of Paediatric Orthopedic Surgery, Turku University Hospital, Finland

Cisto ósseo aneurismático em falange proximal

Paciente: 3 anos de idade com cisto ósseo aneurismático recorrente na falange proximal do dedo indicador

Cirurgia: O tumor ósseo foi removido e o defeito foi preenchido com 2cc/0.5-0.8mm (grânulos pequenos) de BonAlive® granules e 2 pedaços de osso autógeno de 2-3mm.

Evolução clínica: O follow-up foi realizado nos meses 1, 3, 12 e 24 de pós-op. No 24º mês de pós-op nenhuma cavidade foi observada e a região homogênea assemelhava-se ao osso trabecular normal. A falange teve crescimento em comprimento e foi remodelada ao formato quase normal. O BonAlive® granules não interfere no crescimento natural do osso em crianças.



Literatura

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors N. Bone, 2009;45(2):398-400.

Cisto ósseo aneurismático em tíbia distal

Paciente: menina de 6 anos com fratura patológica em tíbia distal

Cirurgia: Após cura conservadora da fratura, o grande cisto foi removido. O defeito foi fenolizado e a cavidade preenchida com 1-2mm (médio) de BonAlive® granules.

Evolução clínica: Aos 6 meses de pós operatório o paciente teve cura total e estava livre de qualquer sintoma.

Raio-x pré-op



Raio-x de 6 meses pós-op



Raio-x de 6 meses pós-op



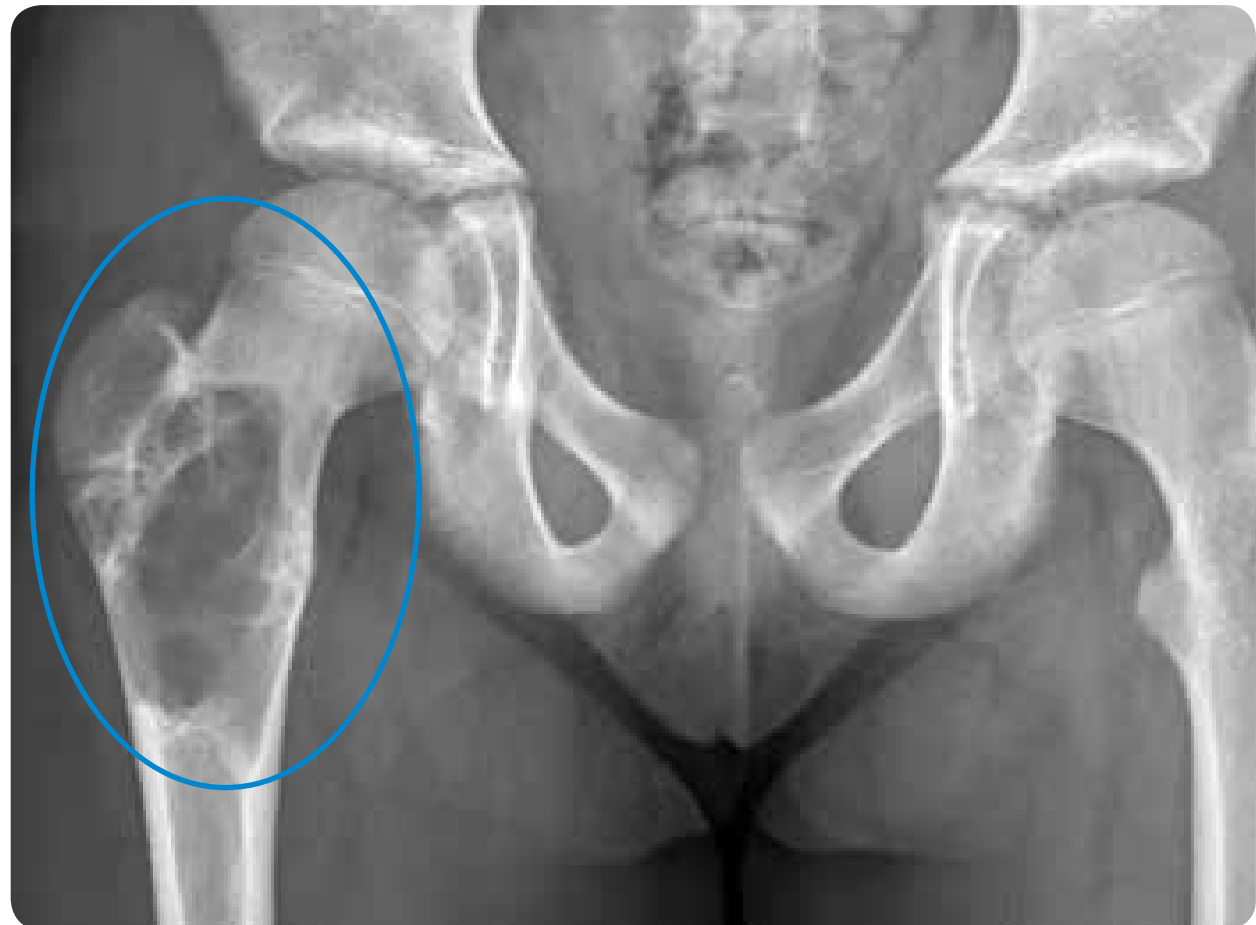
Courtesy of Dr. Ilkka Helénus, Turku University Hospital, Finland

Cisto ósseo aneurismático em fêmur proximal

Paciente: Menina de 11 anos com cisto ósseo aneurismático no fêmur proximal

Cirurgia: O grande cisto foi removido com drill e uma placa colocada para evitar o colapso na região. O defeito foi preenchido com 1.0-2.0mm (médio) de BonAlive® granules.

Raio-x pré-op



Evolução clínica: Aos 2 anos de pós-op o paciente não possui nenhum sintoma e voltou a praticar esportes. O progresso da remodelação óssea foi claramente visualizado no follow-up.

Raio-x pós-op



Raio-x de 2 anos pós-op



Raio-x de 2 anos pós-op



© Department of Paediatric Orthopedic Surgery, Turku University Hospital, Finland

Grande cisto ósseo aneurismático na região pélvica

Paciente: Jovem de 15 anos com grande cisto ósseo aneurismático na região pélvica.

Cirurgia: O grande cisto foi removido, o defeito fenolizado e preenchido com 60cc/2.0-3.15mm (grande) de BonAlive® granules.

Evolução clínica: Aos 9 meses de pós-op a paciente teve total cicatrização e cura e estava livre de qualquer sintoma e sinais de recorrência do cisto.

Raio-x pré-op



Raio-x imediato pós-op



Raio-x de 9 meses pós-op



© Department of Paediatric Orthopedic Surgery, Turku University Hospital, Finland

ORTOPEDIA E TRAUMA

O uso clínico do BonAlive® granules em cirurgias ortopédicas e trauma é sustentado por um programa de ensaios clínicos prospectivos randomizados de longo prazo, com follow-up de 11 anos em pacientes com fratura de planalto tibial, e 14 anos em pacientes com tumores ósseos benignos. Os resultados destes estudos demonstram que a performance do BonAlive® granules a longo prazo no preenchimento de cavidades é comparável ao osso do próprio paciente.

A natureza sólida do BonAlive® granules proporciona benefícios específicos como permitir que os grânulos sejam impactados dentro do defeito ósseo. Os grânulos matêm seu volume efetivamente, portanto não encolhem e nem expandem.

BonAlive® granules produz alta, porém balanceada regeneração óssea local estimulando a formação de osso novo através da osteoestimulação*.

Indicações do BonAlive® granules

- Preenchimento de cavidades
 - Preenchimento de cavidades no tratamento de osteomielites crônicas
-

Referências

Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.
Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. Heikkilä JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyyrönen T, Mattila K. J Mater Sci: Mater Med. 2011;22(4):1073-1080.
Posterolateral spondylodesis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures - A prospective 10-year follow-up study. Rantakokko J, Frantzén J, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors N. Scand J Surg. 2012; 101:66-71.



© Turku University Central Hospital, Finland

não osteo-indutor

Osteólise periprotética na tíbia distal

Paciente: Mulher de 44 anos com artrose no tornozelo.

Cirurgia: A artroplastia foi realizada em 2005 e a osteólise periprotética foi observada em dezembro de 2007. O espaço periprotético osteolítico foi limpo e o espaço morto preenchido com 6cc/1.0-2.0mm (médio) de BonAlive® granules para estimular a nova formação óssea ao redor da prótese.

Artroplastia em 2005



Osteólise detectada em 2007



Evolução clínica: O tecido mole teve boa cicatrização e o tornozelo retomou totalmente a sua função, sem relatos de dor durante o decorrer do follow-up. Nenhum sinal de osteólise ou qualquer outra complicação foi observada nos dois anos e meio de pós-op.

Raio-x de 2,5 de pós-op



© Oulu University Hospital, Finland

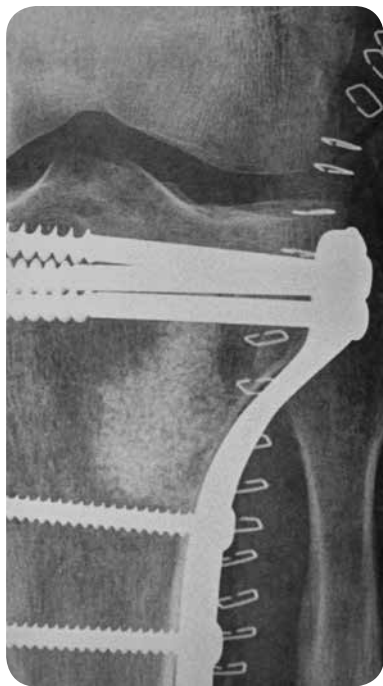
Fratura de planalto tibial

Paciente: Homem de 57 anos com fratura de planalto tibial.

Cirurgia: O côndilo lateral da tibia foi exposto através de uma incisão curva ântero-lateral. A cavidade subcondral causada pela fratura e a elevação manual do osso fraturado foi preenchido com 15cc/1.0-2.0mm (médio) de BonAlive® granules. O côndilo lateral da tibia fraturado foi sustentado com uma placa condilar anatômica.

Evolução clínica: Sem complicações, e o quadro atual é excelente. BonAlive® granules é um biomaterial de lenta absorção, mas foi completamente remodelado em osso durante os 11 anos de follow-up.

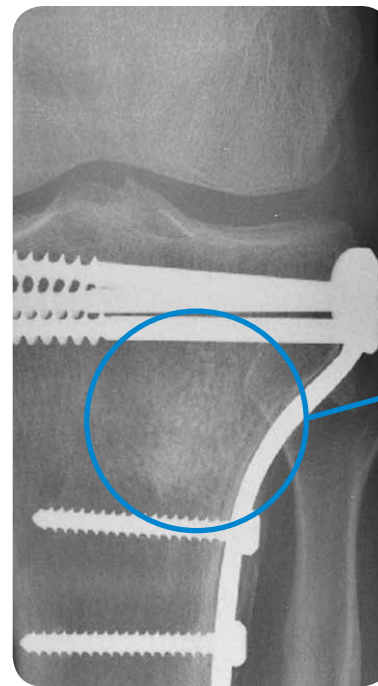
Imediato raio-x pós-op



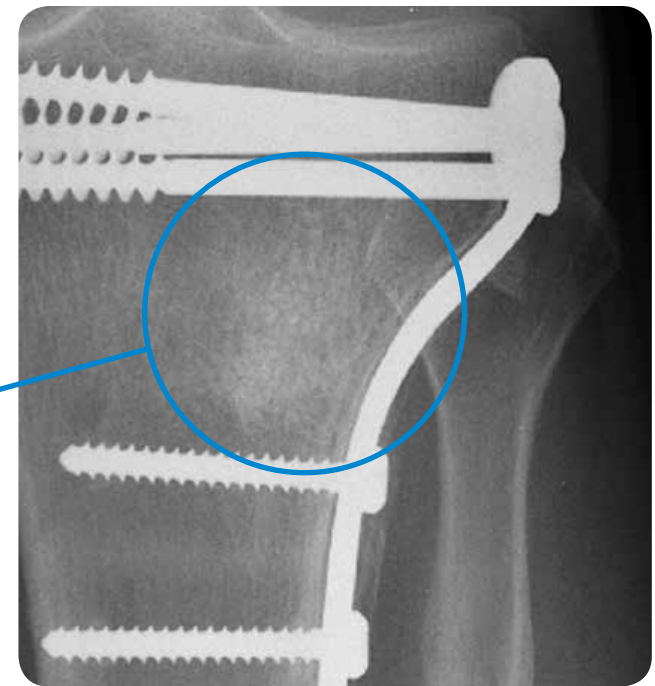
Raio-x de 1 ano pós-op



Raio-x de 11 anos pós-op



Raio-x de 11 anos pós-op



© Turku University Hospital, Finland

Referências

Der Patient war in die folgende Studie eingeschlossen: Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K. et al. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.

OSTEOMIELITE CRÔNICA E CIRURGIA ÓSSEA SÉPTICA

Osteomielite, ou infecção óssea crônica, é definida e caracterizada pela progressiva infecção da medula e córtex ósseos, resultando na destruição osso, necrose óssea. Isto pode ocorrer em qualquer idade e pode envolver qualquer osso. Frequentemente é necessária intervenção multidisciplinar, envolvendo especialistas em cirurgia ortopédica, doenças infecciosas e cirurgia plástica.

BonAlive® granules é o único substituto de enxerto ósseo que inibe o crescimento bacteriano abrangendo um vasto número de espécies bacterianas, que são identificadas em complicações ortopédicas, incluindo *MRSA* e *MRSE*.

Indicações do BonAlive® granules:

- Preenchimento de cavidades
- Preenchimento de cavidades no tratamento da osteomielite crônica

"Descobrimos que o BAG-S53P4 é tão eficaz quanto dois substitutos ósseos a base de cálcio carregados de antibióticos diferentes, com significativa redução do vazamento prolongado de líquido da ferida e tendência à redução do tempo de internação hospitalar."

Romanó et al. 2014

Referências

A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis: a retrospective comparative study. Romanó CL, Logoluso N, Meani E, Romanó D, De Vecchi E, Vassena C, Drago L. Bone Joint J. 2014 Jun;96-B(6):845-850.
Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. Drago L, Romanó D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanó CL. BMC Infectious Diseases 2013, 13:584 (An open access journal).
Through the looking glass; bioactive glass S53P4 (BonAlive®) in the treatment of chronic osteomyelitis. McAndrew J, Efrimescu C, Sheehan E, Niall D. Ir J Med Sci. 2013 Sep;182(3):509-511.
Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. Lindfors NC, Hyvönen P, Nyssönen M, Kirjavainen M, Kankare J, Gullichsen E, Salo J. Bone. 2010;47:212-218.



© Oulu University Hospital, Finland

Parafuso cronicamente infectado em tíbia distal

Paciente: Mulher de 48 anos com parafuso infectado em tíbia distal.

Cultura bacteriana: *Streptococcus agalactiae*

Cirurgia: A placa e os parafusos foram removidos e o orifício deixado foi minuciosamente debridado. O defeito foi preenchido com 0.5-0.8mm (pequeno) de BonAlive® granules.

Raio-x pré-op



Tomografia computadorizada após retirada do dispositivo/implante



Evolução clínica: Após 1 ano de pós-op o paciente teve completa cicatrização e estava livre de qualquer sinal de infecção.

Raio-x de 1,5 mês de pós-op.



Raio-x de 1 ano de pós-op.



© Oulu University Hospital, Oulu, Finland

Osteomielite crônica em fêmur distal

Paciente: 64 anos, sexo masculino, com implante cadíaco infectado. Como consequência da disseminação hematogênica, foi detectada osteomielite no fêmur direito, acompanhada por infecção dos tecidos circundantes.

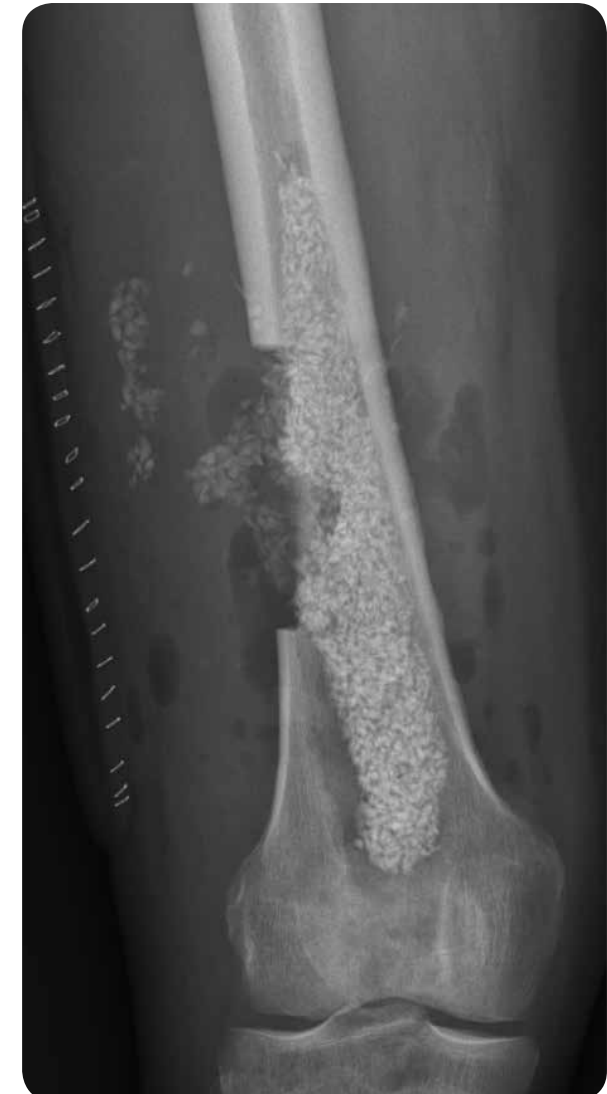
Cultura Bacteriana: *Staphylococcus aureus*

Cirurgia: Foi realizado o debridamento do fêmur e o tecido mole circundante infectado foi removido através de grande janela cortical. O defeito foi preenchido com 60cc/2.0-3.15mm (grande) de BonAlive® granules.

Tomo pré-op



Raio-x pós-op



10 dias de pós-op: Surgimento de fratura pela janela cortical devido a não sustentação de peso. O fixação interna não pode ser utilizada devido à infecção ativa; o fixador externo foi aplicado para se conseguir o alinhamento desejável.

Evolução clínica: A cicatrização óssea ocorreu aos 4 meses da implantação. O tecido mole teve boa cicatrização, sem sinais clínicos ou laboratoriais de infecção recorrente. A fixação externa foi removida 4 meses de pós-op devido aos problemas com os pinos persistentes. O paciente recuperou total função e apenas um ligeiro encurtamento do fêmur direito foi observado. Não haviam sinais de infecção recorrente e os indicadores sanguíneos estavam normais. Os grânulos no tecido mole foram reabsorvidos.

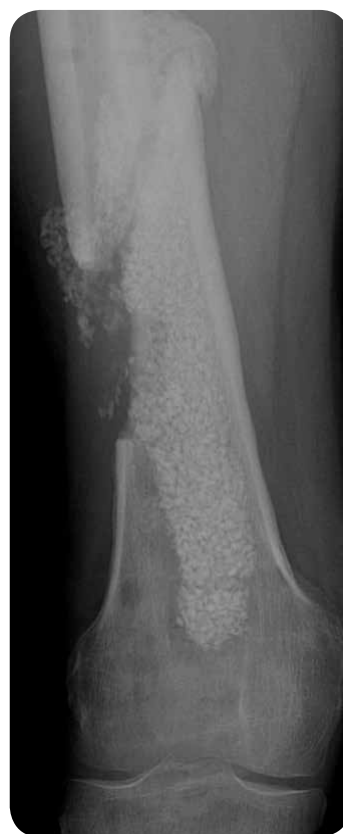
10 dias de pós-op



1,5 mês de pós-op



4 meses de pós-op



1 ano de pós-op



1 ano de pós-op



© Infection Unit, Maastricht UMC+, the Netherlands

Fratura de ulna com infecção crônica pós-op

Paciente: Homem de 45 anos com fratura ulnar

Cultura bacteriana: *Staphylococcus epidermis*

Cirurgia: A fratura foi estabilizada e o defeito preenchido com CaP. Aos 2 meses de pós-op foi observada a forma-

ção de uma fístula do CaP com *Staphylococcus epidermis*. Em uma segunda etapa, foi realizada a revisão utilizando beads antibióticos, debridamento radical e enxertia com 1.0-2.0mm (médio) de BonAlive® granules.

Evolução clínica: Aos 7 meses após a cirurgia de revisão, o paciente teve boa cicatrização e a evolução clínica foi considerada boa.

Raio-x pré-op



CaP em Raio-x de 2 meses pós-op



BonAlive® granules em raio-x pós-op de 7 meses



Osteomielite crônica em tíbia distal

Paciente: Homem, de 36 anos com osteomielite crônica em tíbia distal. Após o debridamento cirúrgico o defeito tinha um tamanho de 100cc.

Cirurgia: O paciente teve uma fratura de pilão num acidente de carro e a fratura foi estabilizada com uma placa anterior na tíbia distal. O paciente foi diagnosticado com osteomielite crônica severa e com extensa formação de pus na tíbia distal. A placa de fixação anterior foi removida e a área foi limpa cirurgicamente através de debridamento radical. O defeito foi preenchido com 48cc/2.0-3.15mm (grande) de BonAlive® granules misturado com igual quantidade de osso autólogo.

Evolução clínica: O tecido mole teve boa cicatrização. Embora uma significativa parte do córtex anterior da tíbia distal tenha sido removida, houve formação de novo osso cortical. Aos 2,5 anos de pós-op a fusão estava estável e a evolução clínica do paciente continuou sendo de sucesso.

Imediato raio-x pós-op



Raio-x de 2,5 anos pós-op



© Turku University Hospital, Finland

Não-união cronicamente infectada em tíbia distal

Paciente: Mulher de 32 anos, hospedeira tipo A, teve fratura exposta de pilão num acidente de carro, que foi estabilizada com fixação externa.

Cultura bacteriana: *Staphylococcus aureus*

Cirurgia: A paciente foi diagnosticada com não união séptica 9 meses após o trauma. A paciente recusou um novo fixador externo. O fixador externo foi removido e após 15 dias o seguinte procedimento foi realizado : osteotomia da fíbula, debridamento no foco da não-união séptica, aplicação local de de 20cc/1.0-2.0mm (médio) de BonAlive® granules misturado com osso do próprio paciente na proporção 50/50, haste intramedular.

Pré-op

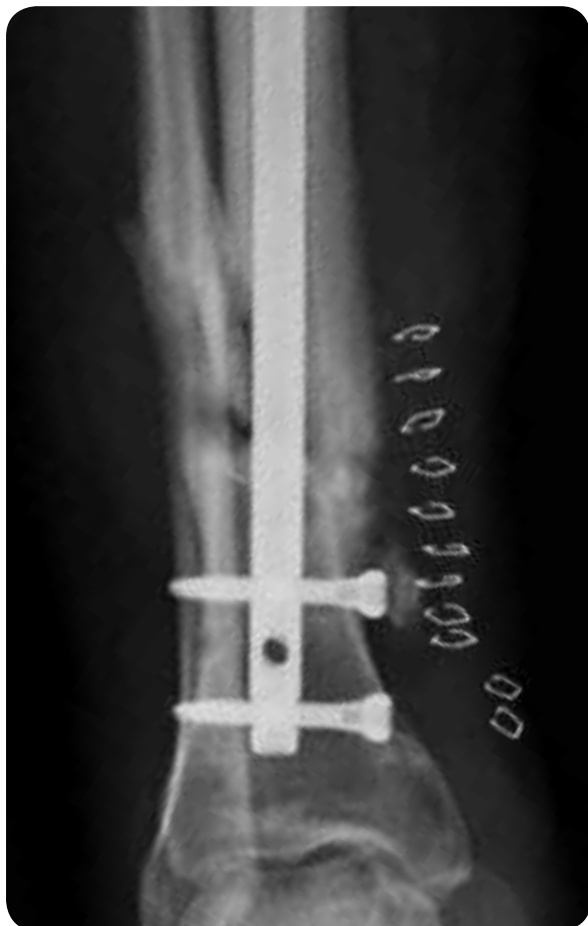


Raio-x pré-op



Evolução clínica: A cicatrização óssea foi alcançada aos 6 meses após a implantação. O tecido mole cicatrizou bem, sem sinais clínicos ou laboratoriais de infecção recorrente. A dinamização da haste foi realizada aos 14 meses pós-o e a mesma foi removida 2 anos de pós-op.

Raio-x imediato pós-op



Raio-x de 14 meses pós-op



Raio-x de 2 anos pós-op



© Istituto Ortopedico Galeazzi, Italy

Osteomielite crônica na coluna

Paciente: Mulher de 75 anos, com formação de abscesso na coluna.

Cultura bacteriana: *Mycobacterium tuberculosis*

Cirurgia: Descompressão posterior L2-L3 e L3-L4, espondilodese posterolateral L2-L5 com osso autógeno, lombotomia, canalização do abscesso paravertebral, ressecção da L3-L4, descompressão anterior e reconstrução utilizando implante de coluna expansível coberto com 32cc de BonAlive® granules.

Microscopia eletrônica de varredura pré-op

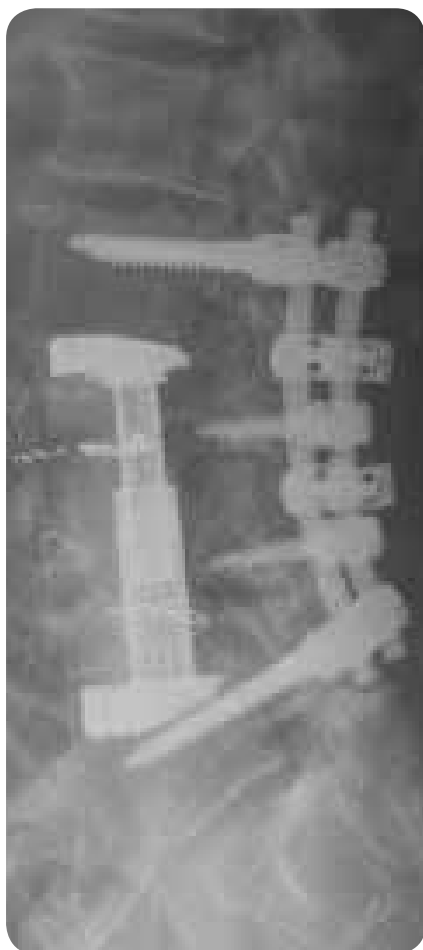


Tomografia computadorizada pré-op



Evolução clínica : Fusão completa aos 2 anos pós-op. O paciente foi totalmente curado.

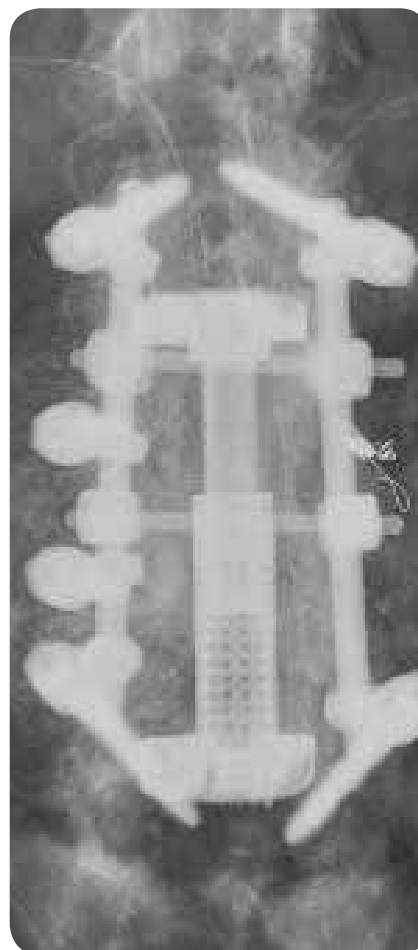
Raio-x imediato pós-op



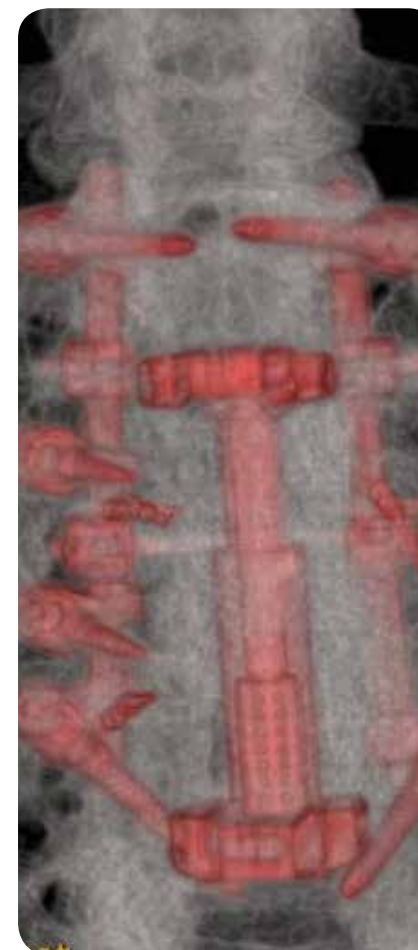
Tomografia de 2 anos pós-op



Raio-x imediato pós-op



Tomografia de 2 anos pós-op



© Helsinki University Central Hospital

REFERÊNCIAS

Mecanismo de ação (osteostimulação*)

Effects of bioactive glass S53P4 or beta-tricalcium phosphate and bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-7 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. Waselau M, Patrikoski M, Juntunen M, Kujala K, Kääriäinen M, Kuokkanen H, Sándor GK, Vapaavuori O, Suuronen R, Mannerström B, von Rechenberg B, Miettinen S. *J Tissue Eng.* 2012;3(1).

Osteoblast response to continuous phase macroporous scaffolds under static and dynamic culture conditions. Meretoja VV, Malin M, Seppälä JV, Närhi TO. *J Biomed Mater Res.* 2008;89A(2):317-325.

Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2006;95(2):95-102.

Intact surface of bioactive glass S53P4 is resistant to osteoclastic activity. Wilson T, Parikka V, Holmbom J, Ylänen H, Penttinen R. *J Biomed Mater Res.* 2005;77A(1):67-74.

Granule size and composition of bioactive glasses affect osteoconduction in rabbit. Lindfors NC, Aho AJ. *J Mater Sci: Mater Med.* 2003;14(4):265-372.

Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania. Dieudonné SC, van den Dolder J, de Ruijter JE, Paldan H, Peltola T, van 't Hof MA, Happonen RP, Jansen JA. *Biomaterials.* 2002;23(14):3041-3051.

Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. *J Biomed Mater Res.* 1997;35(1):9-17.

Bone formation in rabbit cancellous bone defects filled with bioactive glass granules. Heikkilä JT, Aho HJ, Yli-Urpo A, Happonen R, Aho AJ. *Acta Orthopaedica.* 1995;66(5):463-467.

Inibição do crescimento bacteriano

***In vitro* antibiofilm activity of bioactive glass S53P4.** Drago L, Vassena C, Fenu S, De Vecchi E, Signori V, De Francesco R, Romanò CL. *Future Microbiol.* 2014;9(5):593-601.

Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, Hupa M, Hupa L. *J Biomed Mater Res.* 2010;93A(2):475-483.

Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. Munukka E, Leppäranta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen JI, Viljanen MK, Eerola E. *J Mater Sci: Mater Med.* 2008;19(1):27-32.

Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria *in vitro*. Leppäranta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen JI, Viljanen MK, Eerola E. *J Mater Sci: Mater Med.* 2008;19(2):547-551.

***In situ* pH within particle beds of bioactive glasses.** Zhang D, Hupa M, Hupa L. *Acta Biomaterialia.* 2008;4(5):1498-1505.

Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylänen H, Viljanen MK, Hupa M. *Key Engineering Materials.* 2007;330-332:173-176.

Comparison of antibacterial effect on three bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Leppäranta O, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, Eerola E, Viljanen MK, Hupa M. *Key Engineering Materials.* 2006;309-311:345-348.

Interactions between the bioactive glass S53P4 and the atrophic rhinitis-associated microorganism *Klebsiella ozaenae*. Stoor P, Söderling E, Grenman R. *J Biomed Mater Res.* 1999;48(6):869-874.

Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral micro-organisms. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(3):161-165.

Interactions between the frontal sinusitis-associated pathogen *Haemophilus Influenzae* and the bioactive glass S53P4. Stoor P, Söderling E, Andersson OH, Yli-Urpo A. *Bioceramics.* 1995;8:253-258.

*não osteo-indutor

Osteomyelite crônica

A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis - a retrospective comparative study. Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Drago L. *Bone Joint J* 2014;96-B:845-850.

Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an *in vitro* and prospective clinical study. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanò CL. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:584. (An open access journal)

Through the looking glass; bioactive glass S53P4 (BonAlive®) in the treatment of chronic osteomyelitis. McAndrew J, Efrimescu C, Sheehan E, Niall D. *Ir J Med Sci.* 2013;182(3):509-511.

Clinical experience on bioactive glass S53P4 in reconstructive surgery in the upper extremity showing bone remodelling, vascularization, cartilage repair and antibacterial properties of S53P4. Lindfors NC. *J Biotechnol Biomaterial.* 2011;1(5). (An open access journal)

Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. Lindfors NC, Hyvönen P, Nyssönen M, Kirjavainen M, Kankare J, Gullichsen E, Salo J. *Bone.* 2010;47:212-218.

Tumor ósseo benigno

A prospective randomized 14-year follow-up study of bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. Lindfors NC, Koski I, Heikkilä JT, Mattila K, Aho AJ. *J Biomed Mater Res.* 2010;94B(1):157-164.

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. *Bone.* 2009;45:398-400.

Bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. Lindfors NC, Heikkilä J, Koski I, Mattila K, Aho AJ. *J Biomed Mater Res.* 2009;90B(1):131-136.

Trauma

Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. *J Long-term Eff Med Impl.* 2011;21(2):139-148.

Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. Heikkilä JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyyrönen T, Mattila K. *J Mater Sci: Mater Med.* 2011;22(4):1073-1080.

Our short-term experience with the use of S53P4 (BonAlive®) bioactive glass as a bone graft substitute. Gergely I, Nagy Ö, Zagyva Ancuța, Zuh SGy, Russu OM, Pop TS. *Acta Medica Marisiensis.* 2011;57(6):627-630. (An open access journal)

Coluna

Posterolateral spondylodesis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures - A prospective 10-year follow-up study. Rantakokko J, Frantzen J, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors N. *Scan J Surg.* 2012;101(1):66-71.

Instrumented spondylodesis in degenerative spondylolisthesis with bioactive glass and autologous bone. A prospective 11-year follow-up. Frantzen J, Rantakokko J, Aro H, Heinänen J, Kajander S, Koski I, Gullichsen E, Kotilainen E, Lindfors N. *J Spinal Disorder Tech.* 2011;24(7):455-461.

BonAlive[®] granules



1 cc

2.5 cc

Aplicador pequeno

Art. Nr.	Tamanho do grânulo	Quantidade
13110	0.5-0.8 mm (pequeno)	1 cc
13120	0.5-0.8 mm (pequeno)	2.5 cc



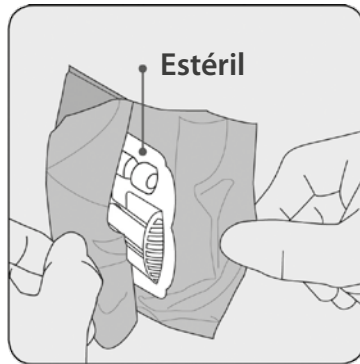
5 cc

10 cc

Aplicador grande

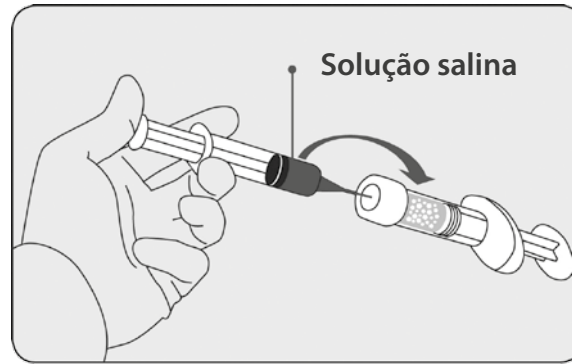
Art. Nr.	Tamanho do grânulo	Quantidade
13130	0.5-0.8 mm (pequeno)	5 cc
13140	0.5-0.8 mm (pequeno)	10 cc
13330	1.0-2.0 mm (mediano)	5 cc
13340	1.0-2.0 mm (mediano)	10 cc
13430	2.0-3.15 mm (grande)	5 cc
13440	2.0-3.15 mm (grande)	10 cc

INSTRUÇÕES DE USO



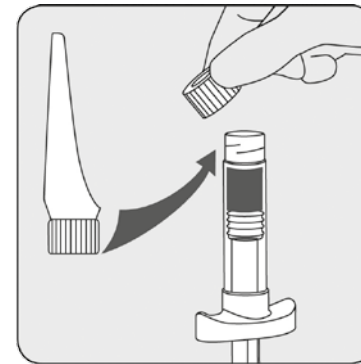
1º Passo

- Abra o envelope/bolsa (iniciando pelos cantos) e remova a bandeja estéril (ver Figura 1).
- Destaque o aplicador da bandeja
- Note que o envelope/bolsa proporciona uma barreira estéril para o dispositivo



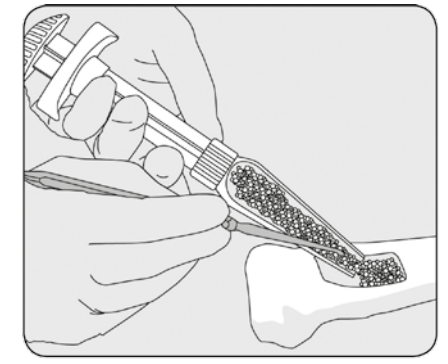
2º Passo

- Umedeça os grânulos lentamente injetando a solução salina estéril através da membrana da tampa da seringa (ver Figura 2)
- Certifique-se que os grânulos estão umedecidos de forma uniforme. O aplicador poderá ser virado de cabeça para baixo no intuito de permitir este umedecimento completo dos grânulos.
- Nota: A injeção da solução salina pode aumentar a pressão dentro do aplicador, a menos que o excesso de pressão seja liberado, por exemplo com uma agulha de injeção.



3º Passo

- A fim de evitar que os grânulos umedecidos derramem do aplicador, manter a tampa virada para cima.
- Desapertar a tampa (remover a rolha) e inserir a pá sobre o corpo do aplicador com força (Ver Figura 3).



4º Passo

- Coloque o aplicador na posição horizontal e empurre o êmbolo para que os grânulos umedecidos deslizem sobre a " pá ". Mova o aplicador para o local do defeito e deslize os grânulos para a cavidade com o auxílio de um instrumento estéril (ver Figura 4).
- Como alternativa no caso da não utilização da " pá ", entornar os grânulos umedecidos do aplicador em uma cubeta estéril, e proceder com a implantação com auxílio de um instrumento estéril.
- Evite que os grânulos caiam fora do defeito. Os grânulos extraviados deverão ser removidos.

Para acesso completo às instruções de uso, ver a bula no interior da embalagem.

Sede da empresa

BonAlive Biomaterials Ltd

Tel. +358 401 77 44 00

Biolinja 12

20750 Turku

Finland

contact@bonalive.com

www.bonalive.com



Sede regional

BonAlive Deutschland GmbH

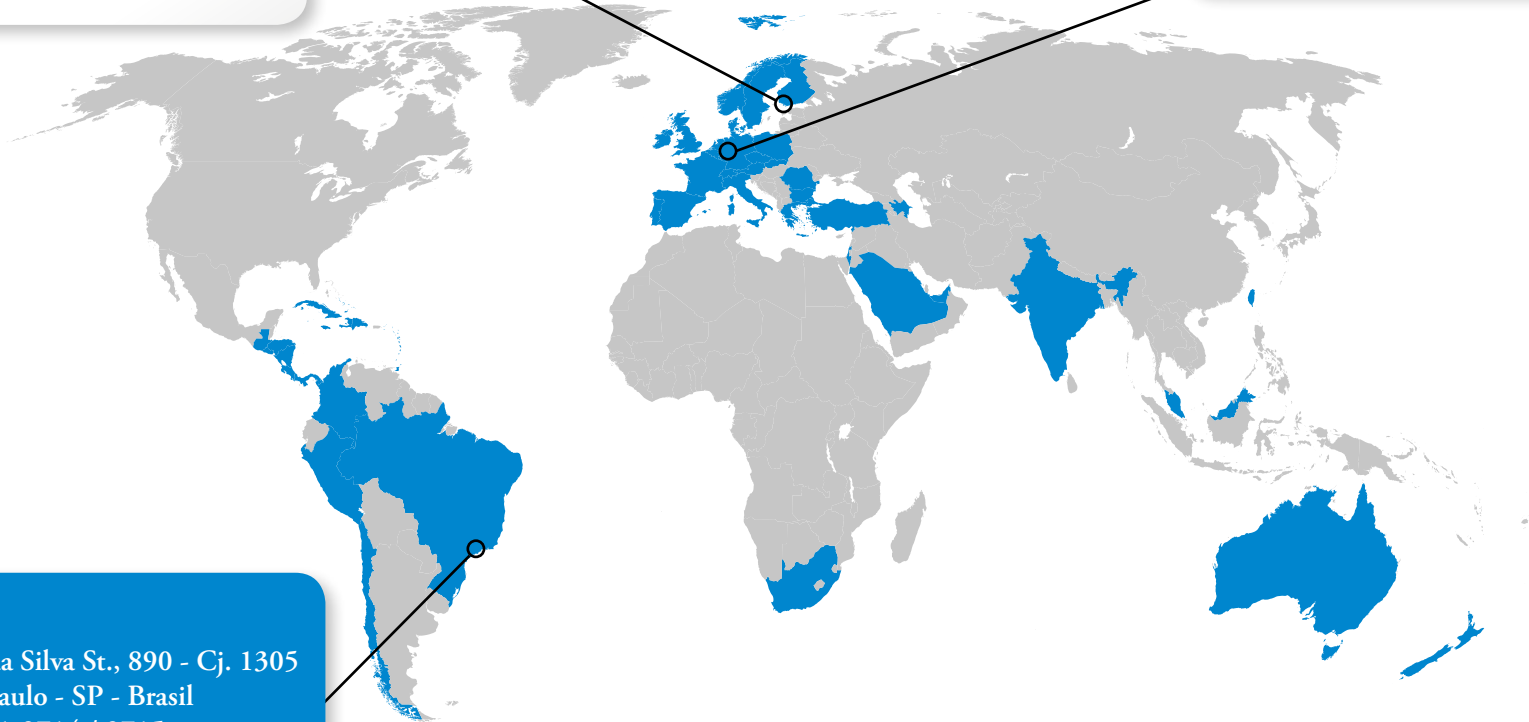
Graf-Recke-Straße 5

40239 Düsseldorf

Germany

contact@bonalive.com

www.bonalive.com



Ossis Medical

Domingos Lopes da Silva St., 890 - Cj. 1305

05641-030 - São Paulo - SP - Brasil

Phone.: 55 11 4301-3714 / 3715

faleconosco@ossis.com.br

www.ossis.com.br

www.bonalive.com

