

**AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA
ATRAVÉS DE ENXERTOS AUTÓGENOS -
REVISTA DA LITERATURA ***

**“EVALUATION OF BONE REPAIRING THROUGH
AUTOGENOUS GRAFTS -
REVIEW OF THE LITERATURE”**

CLÓVIS MARZOLA
CLÁUDIO MALDONADO PASTORI***
LUIZ AUGUSTO BOMBASSARO****
JOÃO LOPES TOLEDO FILHO*******

* Monografia apresentada para a conclusão do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial pela APCD regional de Bauru - 2005

** Professor Titular de Cirurgia aposentado da USP de Bauru e Titular da UNIP de Bauru. Professor do Curso de Especialização e Orientador da Pesquisa. Co-orientador do trabalho.

*** Professor de Cirurgia da UNIP de Bauru e Professor do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da APCD Regional de Bauru. Orientador do trabalho.

**** Autor da monografia apresentada e concluyente do Curso.

***** Professor Titular de Anatomia da USP de Bauru e Professor do Curso de Especialização.

RESUMO

A utilização de enxertos, para correção estética e da função podem ser considerados de origem autógena, alógena, xenógena ou aloplástica. Contudo eles podem ter a ação de mecanismo diferenciado, podendo atuar através osteogênese, osteocondução e osteoindução. Os enxertos autógenos ou auto-enxertos *são* de um mesmo indivíduo, desempenhando o papel de osteogênese, osteoindução e osteocondução. Porém há divergências nos resultados obtidos na literatura entre os pesquisadores, quanto às suas propriedades e mecanismo de incorporação, portanto, o objetivo desse trabalho foi aquele de avaliar o estágio atual dos enxertos autógenos e, quais os fatores que influenciam na sua incorporação.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the current period of training of the autogenous grafts and which the factors that influence in its incorporation. The use of, for an esthetic correction and of the function can be considered of autogenous, alogenous, xenogenous or aloplastic origin. However they can have the action of differentiated mechanism and can act through osteogenesis, osteoconductor and osteoinductor. The auto-grafts Grafts autogenous or, is of one same individual and plays the role of osteogenesis, osteoinductor and osteoconductor. Of this form the implanted material is biocompatible, therefore it does not provoke irritation in adjacent fabrics; he is bioabsorbable, bioinert / bioactive however it has divergences in the results gotten in literature between the researchers, that in being an osteoconductor, autogenously grafts provokes a delay or faster in the related process.

Unitermos: Reparação óssea, enxerto autógeno, enxerto.

Uniterms: Bone repairing, autogenous grafts, grafts.

INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é um dos mais resistentes e rígidos do corpo humano e, o constituinte principal do esqueleto, servindo de suporte para as partes moles, protegendo os órgãos vitais. Aloja e protege a medula óssea formadora da célula sanguínea proporcionando apoio aos músculos esqueléticos. O tecido ósseo é um modelo especializado de tecido conjuntivo formado por células e material intercelular calcificado, a matriz óssea.

A dinâmica do metabolismo do osso é um processo de contínua remodelagem durante toda a vida, residindo nas células como os *osteoblastos*, que sintetizam a parte orgânica regulando a deposição e a mineralização da matriz extracelular do osso.

Os *osteócitos* são células que compartilham similar linhagem dos osteoblastos, sendo altamente diferenciados pela atividade da fosfatase alcalina, se alojando no interior da matriz e, por fim os *osteoclastos* que são células móveis, multinucleadas, gigantes, extensamente ramificadas formadas pela fusão de monócitos e sua função é a de reabsorver o tecido ósseo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

Quando acontece uma perda óssea grande, seja de origem cirúrgica ou patológica, torna-se indispensável a utilização de enxertos, para correção estética e funcional.

Quanto ao mecanismo de ação, os materiais implantares e enxertos ósseos, podem atuar através de três diferentes mecanismos (MISCH; DIETSCH, 1993): *Osteogênese*, que se refere ao material orgânico capaz de formação óssea diretamente a partir dos osteoblastos, a *Osteoindução*, em que todo material é capaz de induzir à transformação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ou condroblastos, aumentando, assim, o crescimento ou podendo formar osso onde não é esperado. Esse mecanismo foi reconhecido como dependente de vários fatores, que incluem as proteínas específicas (proteína óssea morfogenética BMP), localizadas, primariamente, na cortical óssea (URIST 1965). A *osteocondução*, que vem a ocorrer quando um material, freqüentemente inorgânico, permite aposição óssea sobre osso preexistente, requerendo a presença de osso e células mesenquimais diferenciadas. Um material osteocondutivo sob tecido mole não produzirá neoformação óssea.

COSTA; VEINSTEIN (1994) classificaram os enxertos em: 1. *Enxertos autógenos ou auto-enxertos*, quando o tecido é transferido de uma posição para outra, de um mesmo indivíduo, não provocando, conseqüentemente, reação imune, podendo ser osso, cortical ou medular, quando é transplantado. 2. *Enxertos alogênicos, homogêneos ou homoenxertos* tecidos enxertados entre indivíduos da mesma espécie com genes não idênticos, como o osso fresco, congelado, liofilizado (FDBA), desmineralizado e liofilizado (DFDBA). 3. *Xenoenxertos, heteroenxertos ou heterólogos*, enxertos realizados entre indivíduos de espécies diferentes, sendo que, neste caso, se encontra o osso bovino. 4. *Aloplástico*, corpo estranho, inerte, utilizado para implantação nos tecidos, como fosfato de cálcio, hidroxiapatita, biocerâmica, além de outros tipos.

Há muito tempo sabe-se que enxerto com osso autógeno num hospedeiro pode gerar uma resposta local de formação de um novo tecido. URIST (1965) dedicou-se a pesquisar este fenômeno, extraíndo do tecido ósseo produtos que na ausência de osso, poderiam produzir o mesmo efeito que, foram denominados “*proteínas ósseas morfogenéticas*”. As características histológicas do osso neoformado, frente ao preenchimento do defeito ósseo com enxerto autógeno mostram uma reparação rápida, em estágio de amadurecimento. A presença de osso neoformado substituindo o enxerto autógeno são elementos positivos que preenchem melhor os requisitos biológicos, parecendo ser os preferidos para indicação e aplicação sem riscos de seqüelas pré-operatórias (NISHIO *et al.*, 2000).

Atualmente um novo campo interdisciplinar tem emergido no uso de técnicas de enxertos ósseos autógenos, denominado de bioengenharia humana (NIMNI, 1997).

A grande busca deste assunto despertou nosso interesse por novos estudos na atualidade e, este trabalho se propõe a buscar o estágio atual dos enxertos autógenos, além dos fatores que poderiam influenciar na sua incorporação. Justifica-se pela magnífica atualização da literatura sobre o assunto.

REVISTA DA LITERATURA

URIST (1965) implantou em tecido muscular na perna do coelho, matriz de osso desmineralizado, observando que após três semanas havia formação

de tecido ósseo ectópico. Concluiu que a matriz do osso continha algum elemento capaz de auto-indução, que denominou proteína morfogenética do osso “*Bone Morphogenetic Protein*” (BMP). Desde esta época tem-se trabalhado no isolamento deste fator, que na realidade são vários fatores indutivos, isto é, várias proteínas morfogenéticas do osso.

LAING; FERGUSON Jr.; HODGE (1967) experimentaram implantes confeccionados com diferentes materiais na musculatura paravertebral e, nos fêmures de 400 coelhos brancos, verificando a presença de vários graus de inflamação sendo que a intensidade da reação alterava segundo o implante utilizado e, a reação tissular poderia ser histologicamente diferenciada em duas zonas. Primeira, uma coleção de células adjacentes ao implante formava uma pseudomembrana e, na segunda área havia uma intensa reação do tecido de necrose, livre de células entre a pseudomembrana e o implante. O titânio induziu a formação de uma delgada pseudomembrana na interface osso-tecido, bem como de uma fina camada de fibrose. Os autores previram bons resultados desse material quando implantado em humanos.

KUSIAK; ZINS; WHITAKER (1985) verificaram que os resultados experimentais encontrados com os enxertos membranosos do osso mantêm o volume e a viabilidade com uma extensão maior que em enxertos endocondrais, podendo estar relacionados à vascularização mais rápida do osso membranoso. Os testes padrões de vascularização quantificada microscopicamente mostraram que em 3 dias, os enxertos membranosos do osso evoluíram, demonstrando vasos sanguíneos no tecido mole e no osso do hospedeiro. Pouca vascularização foi vista no enxerto endocondral. No 7º dia, 2,5 vasos sanguíneos foram identificados incorporando os enxertos membranosos, enquanto uma média de 0,6 vasos sanguíneos nos enxertos endocondrais. No 14º dia, havia uma média de mais 20 vasos nos enxertos membranosos, contra 1,8 para suas contrapartes endocondrais. Em 21 dias, os enxertos endocondrais demonstraram as áreas centrais avascular observadas nos enxertos membranosos. Os enxertos membranosos em coelhos são vascularizados mais rapidamente que os enxertos endocondrais, sendo que esse fator mantêm o maior volume nos enxertos membranosos experimentais.

GOLDBERG; STEVENSON (1987) verificaram que os resultados clínicos dos procedimentos dos enxertos ósseos dependem de muitos fatores, incluindo além do tipo e métodos de fixação, o local e o estado do hospedeiro. O osso autógeno, devido à sua excepcional capacidade estrutural regenerativa, é aquele, mais freqüentemente transplantado em humanos, sendo rotineiramente utilizado para reparar defeitos do esqueleto, causados por trauma, neoplasias e infecção. Porém, isso poderia vir a suceder, desde que existisse a possibilidade de retenção de células viáveis, revascularização do enxerto e, a não probabilidade de transmissão de doenças.

DAHLIN et al., (1988) descreveram um princípio para a realização da regeneração óssea baseado na hipótese de que diferentes componentes celulares teciduais possuem taxas variadas de migração na área da ferida durante a cicatrização, após três semanas e, todos os animais mostraram cicatrização completa após seis semanas. Pouco ou nenhum sinal de cicatrização foi evidente no lado controle mesmo após um período de observação de 22 semanas.

BOWERS et al., (1989) estudaram o preenchimento de defeitos periodontais com DFDBA, reportando que em algumas falhas haviam partículas

incorporadas com novo osso viável, aos seis meses e, em outras, porém, partículas não foram notadas.

MARX (1993) descreveu as vantagens da utilização de osso autógeno como material de enxertia. Acredita-se que por possuir células osteocompetentes e todos os fatores de crescimento inerentes ao reparo ósseo, este tecido deveria ser o de eleição nos enxertos de aposição comuns às reconstruções maxilares e mandibulares.

MARX (1994) publicou um outro trabalho onde apresentavam dados clínicos e histológicos mostrando a capacidade de reparo inerente ao osso autógeno. O autor baseou seu achado numa grande quantidade de casos de reconstrução de maxilares e mandíbulas de pacientes que sofreram ressecções causadas por neoplasias.

SAILER; KOLB (1994) descreveram novas maneiras na reconstrução craniofacial em defeitos antigos pós-traumáticos ou em falhas de craniotomias em regiões frescas doadores, além de nas malformações congênitas, como nas síndromes de *Apert* e *Crouzon*, como são assim descritas. Os implantes estratificados com as BMPs induziram a formação óssea precoce e, ainda estavam rígidos o suficiente para servir como um elemento de ancoragem sobre e entre os blocos de osso autógeno, nas reconstruções em forma de cela na frente. As áreas reconstruídas tornaram-se clinicamente sólidas após poucos meses. Em observações feitas em médio prazo, com mais de um ano, a consolidação completa de todos os implantes, sem sinais de reabsorção, foi consistentemente o resultado final deste tipo de reconstrução.

KOKA; VANCE; MAZE (1995) observaram que a osteointegração prediz o sucesso de uma variedade de procedimentos de implantes dentais. Porém, deve-se atentar para modificação do processo de osteointegração através do conhecimento da fisiologia e do metabolismo da formação do osso e da reparação cirúrgica.

GARCIA; CARVALHO; OLIVEIRA (1995) estudaram o processo de reparação de feridas abertas provocadas na região dorsal, notando através de avaliações clínicas, biométricas e histológicas que as feridas tratadas com Raio Laser revelavam uma aceleração no processo de reparação, com elevada proliferação vascular e fibroblástica. Isso tudo, além de demonstrar o tecido conjuntivo bem desenvolvido e rico em fibras colágenas.

BECKER et al., (1996) observaram partículas residuais de DFDBA, envolvidas por osso viável, com o alvéolo cicatrizado treze meses após o enxerto, concluindo que partículas de DFDBA devem permanecer nos locais enxertados por longos períodos e, que tais partículas afetam a natureza ou a extensão da resposta regenerativa.

REYNOLDS; BOWERS (1996) em virtude de poucas pesquisas sobre o destino da matriz de DFDBA ou sob o efeito das partículas residuais nos defeitos enxertados, examinaram microscopicamente, essas duas condições, observando que 72% dos defeitos exibiam partículas residuais de DFDBA. Essas partículas encontravam-se incorporadas com um novo osso viável, notando-se, também, significativa quantidade de novo aparelho de inserção ou de ligação.

RIPAMONTI; REDDI (1997) verificaram que recentes avanços na biologia molecular do BMPs têm mostrado um quadro do estágio da engenharia tissular do osso, além de incluir o periodonto. O osso derivado das BMPs com uma matriz colágena, têm induzido à regeneração do cimento e do osso alveolar.

Os Fatores de Crescimento dos Fibroblastos (FGF) são mitogênicos para as células endoteliais com resultante aumento na vascularização e, conseqüentemente um aumento no suprimento de nutrientes para a reparação óssea local. Quando FGF estão combinados com um alto nível de TGF- β a dosagem dependente sinérgica aumenta na síntese do DNA (**STEFANI et al., 1997**).

O comportamento do osso homólogo liofilizado e desmineralizado (*Pacific Coast Dental Freeze-Dried Bone Products*) foi avaliado através de sua implantação em defeitos ósseos criados em tíbias de cães (**PASTORI, 1998**). O estudo compreendeu a realização de duas falhas ósseas padronizadas em cada tíbia, sendo que uma foi preenchida com coágulo e, outra, com osso liofilizado desmineralizado. Os animais foram sacrificados com 60, 90, 120 e 150 dias e, os resultados permitiram observar a formação de trabéculas ósseas densas com disposição concêntrica ao redor dos enxertos e reabsorção lenta do material enxertado. Pode-se concluir que o material enxertado é biocompatível, não provocando irritação aos tecidos adjacentes, sendo biorreabsorvível, bioinerte / bioativo e, portanto osteocondutor, provocando, também, um atraso no referido processo (**PASTORI, 1998**).

A utilização do Plasma Rico em Plaquetas como solução na utilização segura de fatores de crescimento em enxertos ósseos foi apresentada (**MARX; CARLSON; EICHSTAEDT, 1998**). Esses autores demonstraram a utilização clínica dos fatores existentes no PRP associados aos enxertos de osso desmineralizado e, o crescimento ósseo obtido foi muito superior ao encontrado nos controles.

Foi, também, verificado que o tecido ósseo possui um grande potencial regenerativo com a condição de restaurar completamente sua estrutura e funções originais. Porém, em algumas situações, as falhas ósseas não são reparáveis por si só. Ainda, classificaram os enxertos ósseos quanto sua origem em autógenos, alógenos, xenógenos e aloplásticos (**LINDHEN et al., 1999**).

GARG (1999) verificou, também, um aumento significativo nos reparos quando o PRP foi utilizado, sendo que resultados positivos foram encontrados tanto em reparos ósseos como do tecido mole, tanto com enxertos mandibulares como com compósitos para enxertos ósseos substitutos na elevação do seio maxilar ou em outras cirurgias.

STUANI (2000) realizou um estudo experimental em três cães adultos, para verificar a osteogênese, osteoindução e osteocondução, utilizando enxertos intra e extra-bucais com osso autógeno. A formação óssea com todos os materiais foi mais completa nos campos extra-bucais do que nos intra-bucais, demonstrando a importância do leito cirúrgico nos procedimentos de enxertos.

Foi constatado que o sucesso da terapia dos implantes dentais está relacionada com a quantidade de tecido ósseo remanescente e, que nem sempre é encontrada (**KATO, 2000**). Não existe um consenso para uso destes materiais, com uma alta taxa de sucesso para todos. Quando o osso remanescente for menor que 3 mm o osso autógeno puro faz-se imprescindível. Além do que, os enxertos alógenos são reabsorvidos muito lentamente, formando osso de má qualidade.

ALMEIDA et al., (2000) realizaram estudo microscópico da reparação óssea de defeitos em mandíbulas de ratos. Os resultados mostraram neoformação óssea nas margens da falha a partir de 3 dias, bem como ao redor de algumas esquirolas ósseas. No período final da observação, com 28 dias, não houve total preenchimento da falha por tecido ósseo.

Magnífica observação foi verificada com relação à forma ativa da vitamina D, que apresenta efeitos imuno moduladores sobre a população de linfócitos, macrófagos e células citotóxicas naturais e, além do mais, sobre a produção e a ação de citocinas tanto *in vivo* quanto *in vitro* (**BERTOLINI; TZANNO-MARTINS, 2000**). Esses efeitos são observados em modelos experimentais de doenças auto-imunes através da melhora clínica e histológica das lesões, em neoplasias, nas quais se verifica a redução do volume de tumores sólidos e, em transplantes, com o aumento da sobrevida dos enxertos, tornando a vitamina D um possível imunossupressor para futura utilização clínica.

Os primeiros relatos clínicos sobre a regeneração óssea de duas proteínas morfogenéticas ósseas recombinantes humanas (rhBMPs), BMP-2 e BMP-7 foram verificados e descritos, bem como as condições que modulam a osteoindução dependente de BMP (**GROENEVELD; BURGER, 2000**). Tudo isso foi discutido podendo vir a fornecer pistas de como o desempenho da BMP usada como substituta do enxerto ósseo em humanos, poderia ser melhorada.

Pesquisa por um substituto ósseo ideal foi realizada por mais de 20 anos, sendo o osso autólogo considerado o melhor dos materiais para o enxerto, além desse potencial para reter células vitais, sendo substituído pelo hospedeiro, não produzindo uma reação imunológica (**CAMELO, 2001**). Proteínas ósseas morfogenéticas isoladas do osso cortical humano e bovino são responsáveis pelo mecanismo de indução óssea ectópica.

JARDINI (2001) analisou quantitativa e qualitativamente, o padrão de reparação do enxerto ósseo autógeno em bloco associado ou não à membrana de PTFE-e. Os resultados relativos aos períodos de observação mostraram que ocorre perda óssea ao longo do período de reparação, a área inicial do enxerto diminuiu ao longo do tempo. O enxerto ósseo em bloco se reabsorveu parcialmente ao longo do tempo, enquanto o enxerto ósseo em bloco recoberto pela membrana de PTFE-e, mostrou neoformação óssea adicional. Portanto, a associação da membrana de PTFE-e ao enxerto ósseo autógeno em bloco, conferiu melhores resultados.

A reconstrução dos maxilares é única comparada com a dos outros ossos por causa das diferentes demandas destas estruturas em função (**LEMOS; ROSSI JR; PÍSPICO, 2002**). Ao contrário dos ossos longos do corpo, um maxilar reconstruído deve suportar as forças de cisalhamento ao invés das forças de compressão e, ser capaz de suportar implantes e próteses dentais ao invés do peso produzido. Os resultados permitiram aos autores concluir que: 1. Os fatores de crescimento ósseo são fundamentais ao reparo dos enxertos ósseos e, o uso destes fatores de crescimento têm muitas vantagens, inclusive redução do tempo necessário para formação de osso novo, bem como aumento do trabeculado obtido no reparo. 2. O Plasma Rico em Plaquetas obtido de forma autógena pelo protocolo simplificado proposto pelo autor é um auxiliar importante e seguro nas cirurgias de enxertos maxilares.

SALGADO (2002) verificou que a regeneração óssea guiada é realizada rotineiramente na clínica cirúrgica, porém as membranas utilizadas para evitar a invaginação dos tecidos moles para o interior da cavidade óssea, não possuem características ópticas para serem utilizadas em procedimentos associados a laserterapia. Foi realizado um estudo microscópico comparativo mostrando um aumento na velocidade da regeneração óssea primária, observando-se uma maior formação de tecido ósseo imaturo/osteóide, além de melhor qualidade na organização do tecido de granulação. Tal fato sugere bioestimulação na regeneração óssea

guiada, usando as membranas ópticas conjugadas com a Terapia Laser de Baixa Potência (TLBP), porém resultados animadores foram verificados demonstrando que a membrana utilizada permitiu ação do laser no processo de bioestimulação.

A revascularização do enxerto ósseo autólogo em bloco, associado ou não a membrana de PTFE-e foi analisada, verificando se houve diferença entre os grupos (AZEM, 2002). Concluiu-se que ambos os grupos mostraram revascularização do enxerto ósseo autólogo, sendo que a origem vascular limitou-se ao leito no grupo ME, enquanto o grupo E recebeu vasos do leito e do tecido conjuntivo circunjacente. A revascularização ocorreu mais precocemente no grupo E do que no grupo ME, sendo mais intensa e extensa em todos os períodos experimentais.

SHAND *et al.*, (2002) investigaram a incorporação de enxertos ósseos alo gênicos membranosos frescos congelados irradiados de tamanho crítico nos defeitos das calvárias de coelhos. A neovascularização, a regeneração da medula óssea e a neoformação de osso foi evidente nos enxertos embora a revitalização do enxerto em sua totalidade estivesse incompleta após 12 meses. Este estudo revelou que os enxertos intramembranosos de osso fresco congelado irradiado foram bem incorporados nos defeitos das calvárias dos coelhos.

Estudo experimental em animais avaliando um método para reconstrução mandibular foi efetuado sendo a falha coberta com o arcabouço cortical original e, preenchida com enxerto de osso autólogo particulado retirado da crista ilíaca (FENNIS; STOELINGA; JANSEN (2002). Para acelerar a cicatrização óssea, o plasma rico em plaquetas (PRP) foi aglutinado com o enxerto de osso particulado em 14 cabras. Todas as cabras tiveram a cicatrização esperada e, as placas de osteosíntese e os parafusos suportaram o carregamento imediato por períodos que variaram de 3 semanas a 3 meses. O uso do PRP pareceu melhorar a cicatrização óssea consideravelmente.

SCHILEPHAKE (2002) fez uma revisão da literatura para pesquisar a informação disponível sobre o potencial dos fatores de crescimento na reconstrução do esqueleto da área maxilofacial. Na regeneração pós-natal do esqueleto, o PDGF desempenha um papel importante na indução da proliferação de células mesenquimais indiferenciadas. Os IGFs têm um papel importante no crescimento geral e na manutenção do esqueleto do corpo. O efeito da aplicação local somente dos IGFs nos defeitos do esqueleto craniofaciais ainda não mostrou um potencial exclusivo para melhoria da regeneração óssea nas dosagens relatadas.

A combinação de IGF-I com o PDGF tem sido efetiva na promoção da regeneração óssea em defeitos dentoalveolares ao redor dos implantes ou ainda, após a perda óssea periodontal. O TGF- β sozinho na reconstrução do esqueleto parece estar associado com resultados incertos. A presença de células específicas é necessária para a melhoria da formação óssea pelo TGF- β . Ele tem um efeito bifásico, que suprime a proliferação e diferenciação osteoblástica em altas concentrações. As BMPs, BMP2, BMP4 e BMP7 em particular, parecem ser os fatores de crescimento mais efetivos em termos de osteogênese e, no reparo dos defeitos ósseos. A eficácia das BMPs para o reparo da falha é muito dependente do tipo de carreador, tendo estado sujeita a fatores desconhecidos em estudos clínicos sobre a sua confiabilidade fornecendo resultados ambíguos (SCHILEPHAKE, 2002).

Estudos recentes têm documentado o sucesso da fusão sendo aumentado, gerado pelas proteínas morfogenéticas ósseas em comparação ao enxerto

autógeno para a artrodese espinal postero-lateral (CUNNINGHAM *et al.*, 2002). As diferenças radiográficas na maturação da fusão entre os grupos de tratamento foram evidentes tão cedo quanto no intervalo de quatro semanas, continuando por todo o período de 24 semanas. Os tratamentos com Proteína Osteogênica-1 demonstraram uma taxa acelerada de fusão radiográfica no intervalo de quatro semanas, estabilizando-se após o período de 8 semanas (22% autogênico, 88% autogênico/rhOP-1 e 66% rhOP-1).

Em contrapartida, os falados tratamentos “*padrão ouro*” com enxerto autógeno, atingiram um máximo de 50% de fusão no intervalo de 6 meses. O teste biomecânico indicou menor nível de faixa de movimento para a rotação axial e, a flexão-extensão em ambos os tratamentos com rhOP-1 em comparação ao alogênico somente, nos intervalos de 8 e 12 semanas, respectivamente ($p < 0,05$) (CUNNINGHAM *et al.*, 2002).

A análise histomorfométrica não mostrou diferença na área óssea trabecular postero-lateral (mm^2) entre os três tratamentos ($p > 0,05$) e, microscopicamente nenhuma mudança significativa foi notada. O achado mais distinto neste estudo trabalha com os mecanismos de ossificação postero-lateral. Baseado na microscopia plana e de luz polarizada, a indução e o desenvolvimento ósseo para os tratamentos com rhOP-1, com ou sem enxerto autógeno, foi o resultado de ossificação intramembranosa, enquanto que o processo de osseointegração para o autógeno somente foi dado pela formação endocondral. No intervalo de 24 semanas, nenhuma diferença discernível na histomorfologia trabecular foi evidente baseado nos diferentes mecanismos de ossificação. O mecanismo de velocidade aumentada e incidência de fusão utilizando-se fatores de crescimento (rhOP-1) foi delineado por um estudo compreensivo da ossificação intramembranosa preferencial (CUNNINGHAM *et al.*, 2002).

As propriedades funcionais em longo prazo do osso regenerado induzido pela proteína morfogenética humana recombinante-2 nos defeitos ósseos segmentados de mandíbulas de primatas foram avaliadas (MARUKAWA *et al.*, 2002). A formação e a qualidade do novo osso foram avaliadas radiográfica e microscopicamente nos períodos de 15 e 30 semanas após a cirurgia e, 4 e 24 semanas após a força mastigatória, com as mandíbulas completamente regeneradas com a rhBMP-2. Excelente remodelamento e consolidação do novo osso foram observados após o carregamento, sendo que este estudo demonstrou que o novo osso induzido pela rhBMP-2 nos defeitos segmentados grandes foi mantido e, esteve em função pelo menos por 1 ano. A regeneração induzida por rhBMP-2 guarda promessa como terapia futura, podendo ser um tratamento alternativo para os enxertos de osso autógeno para a implantologia e cirurgia reconstrutiva.

Modelos experimentais foram desenvolvidos para investigar os efeitos da estimulação mecânica em células, mas nenhum dos dispositivos existentes pode simular os micromovimentos na interface mecânico-celular com amplitudes e cargas variadas (PIOLETTI *et al.*, 2003). Os osteoblastos são sensíveis aos estímulos mecânicos, tanto que para estudar a interface osso-implante seria importante quantificar sua reação numa situação, mimetizando essa alteração mecânica encontrada na interface. O dispositivo desenvolvido poderia ser usado para simular as situações mecânicas diferentes na interface osso-implante.

BAPTISTA (2003) observou que devido ao crescente uso dos enxertos homólogos humanos, os aloenxertos, nas cirurgias reconstrutivas, há necessidade do completo conhecimento de suas características biomecânicas e

microscópicas. Os enxertos ósseos não necessitam de células viáveis para sua utilização, logo, o processo de criopreservação é um método útil para o armazenamento dos aloenxertos em bancos de tecidos, não inviabilizando seu emprego futuro nas cirurgias ortopédicas.

CARNEIRO (2003) observou que o tecido ósseo possui grande potencial regenerativo com capacidade para restaurar completamente sua estrutura e funções originais. Há situações em que os defeitos ósseos não conseguem por si só obter o reparo, aqueles casos em que se fazem necessários o uso de enxertos, para um correto tratamento e bom prognóstico. Os resultados sugerem falhas na desmineralização e/ou na retirada de potenciais antigênicos durante a produção do biomaterial. Pode-se concluir que o tamanho das partículas não influenciou na evolução do processo reparativo dos defeitos ósseos, atuando apenas como substâncias de preenchimento e, que o material implantado deverá sofrer um aprimoramento no controle de qualidade na linha de produção, uma vez que poderá representar uma boa alternativa para enxertos ósseos.

Foi comparado um substituto de osso bovino (*Bio-Oss*) ao osso autógeno com respeito ao seu valor como material para aumento do seio maxilar, não sendo observados problemas na cicatrização (**SCHLEGEL et al., 2003**). Microscopicamente, após 90 dias o volume do enxerto mostrou uma redução de $14,6 \pm 4,4\%$ dentro do grupo com Bio-Oss e, de $3,8 \pm 2,5\%$ no grupo com osso autógeno. O contato osso-implante foi de $52,16 \pm 13,15\%$ no grupo do Bio-Oss e de $60,21 \pm 11,46\%$ no grupo com osso autógeno. Aos 180 dias, o grupo com Bio-Oss mostrou crescimento ósseo dentro do substituto, enquanto que no grupo com osso autógeno uma diferenciação do osso original não pode ser mais vista. A redução de volume foi de $16,5 \pm 8,67\%$ no grupo com Bio-Oss e de $39,8 \pm 16,14\%$ no grupo com osso autógeno. O contato osso-implante foi de $63,43 \pm 19,56\%$ no grupo com Bio-Oss e $42,22 \pm 12,80\%$ no grupo com osso autógeno. Os resultados indicaram que devido às propriedades não resorptivas do substituto ósseo Bio-Oss, a regeneração dos defeitos é possível. Demonstrou-se, também, que o substituto ósseo pareceu comportar-se como um implante permanente e, o volume da área enxertada por osso autógeno diminuiu durante o período de observação (**SCHLEGEL et al., 2003**).

BLAY; TUNCHEL; SENDYK (2003) verificaram que o uso dos enxertos de osso autógeno poderia ser considerado como a melhor escolha a ser feita para a cirurgia reconstrutiva. Na literatura periodontal, a utilização do coágulo ósseo foi sugerida no final dos anos 60 e, os resultados mostram que se o cuidado adequado é tomado para evitar a contaminação por saliva durante o procedimento cirúrgico, este método de coleta do osso autógeno pode vir a ser útil em situações onde pequenas quantidades de osso são necessárias.

Foi relatado o progresso no entendimento do papel das proteínas morfogenéticas ósseas BMPs no desenvolvimento dentário e craniofacial, demonstrando que as células-tronco na polpa dentária (**NAKASHIMA; REDDI, 2003**). O conhecimento acumulado sobre os arcabouços de biomateriais prepararam o terreno para a engenharia tecidual e a terapia regenerativa do complexo craniofacial. Além disso, a aprovação recente pelo *US Food and Drug Administration (FDA; Rockville, MD, EUA)* das BMPs humanas recombinantes para acelerar a fusão óssea na fraturas com cicatrização lenta indica que esta família de proteínas pode ser muito útil na concepção de tratamentos regenerativos nas aplicações dentárias. Em curto prazo, é provável que estes avanços sejam aplicados na endodontia ou cirurgia periodontal e, ultimamente, elas facilitam as abordagens

para regenerar todos os dentes para uso na reposição dentária (**NAKASHIMA; REDDI, 2003**).

PARK (2004) observou que a sínfise mandibular é preferida como sítio doador para enxertos ósseos relativamente pequenos necessários ao procedimento de enxerto ósseo autógeno. A observação pertinente aos ossos cortical e trabecular, auxiliam na determinação da profundidade da osteotomia. Estes resultados fornecem uma informação útil sobre o enxerto retirado da sínfise mandibular para a colocação de implantes dentários. Estes resultados permitirão que o volume da placa cortical da região da sínfise mandibular, seu tamanho adequado, profundidade e localização sejam previstos quando se vem a remover o bloco do enxerto.

Foram investigados dois grupos de biomateriais amplamente utilizados nos procedimentos cirúrgicos para regeneração óssea em odontologia, os enxertos autógenos e xenógenos (**SIMION; FONTANA, 2004**). Um volume ósseo insuficiente é a condição principal para uma instabilidade em longo prazo dos implantes osseointegrados. Graças aos numerosos procedimentos cirúrgicos e à intensa pesquisa, a possibilidade de reconstruir o osso agora é muito mais previsível do que no passado. Isto tem dado ao clínico, mais soluções para manejar situações complexas e, na última década, a demanda por cirurgia regenerativa por razões funcionais e estéticas tem aumentado. O enxerto de osso autógeno é considerado como material padrão ouro para quaisquer procedimentos regenerativos, devido a suas propriedades principais, sendo osteogênico, osteoindutor e osteocondutor. O osso autógeno pode ser coletado de dois sítios diferentes, intra e extra-bucais. Os sítios doadores intra-bucais podem ser sínfise da mandíbula, o ramo mandibular e a tuberosidade maxilar. Os sítios doadores extra-bucais são a crista ilíaca, a tibia e o crânio. O enxerto ósseo xenogênico é um enxerto retirado de doadores de outras espécies. Estes materiais naturais, graças a suas características físico-químicas similares às do osso humano, mostram grandes propriedades osteocondutoras (**SIMION; FONTANA, 2004**).

ROLDAN et al., (2004) avaliaram a possibilidade do benefício de plasma rico em plaquetas (PRP) no enxerto do seio maxilar quando comparado com a recombinação da proteína-7 morfogenética de osso humano (rhBMP-7). Nenhuma reação inflamatória foi observada em qualquer lâmina microscópica e nos animais individualmente. Um aumento da aposição óssea na proximidade do osso hospedeiro na presença do PRP foi claramente detectado, contudo, a osseointegração dos implantes não foi melhor nesses locais. O tipo de implante dental foi circundado por tecido conjuntivo em todos os casos tratados com PRP. Em contraste, a medula óssea foi observada na totalidade do seio aumentado na presença de rhBMP-7 e, o implante foi circundado com osso neoformado em todos os casos. A média do osso em contato com o implante usando rhBMP-7 foi de 45,8% e 5,7% sob PRP ($p=0,002$). A média do peso do osso neoformado mineralizado na área do aumento usando rhBMP-7 era de 8,3 mm enquanto do lado com PRP era de 3,6mm ($p=0,013$). Usando PRP, a média da área do osso neoformado aumentada (51,3%) quando comparada com rhBMP-7, contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,081$). Em conclusão, sob as condições experimentais selecionadas o uso do rhBMP-7 obteve resultados superiores com relação a osseointegração dos implantes dentais e o peso do osso neoformado comparado com o uso do PRP.

Foram estudados comparativamente os implantes de osso bovino desvitalizado, hidroxiapatita porosa de coral, poliuretana de mamona e enxerto ósseo

autógeno no reparo de defeito ósseo de 6x10mm em fêmur de coelhos (FIGUEIREDO *et al.*, 2004). O implante de osso bovino desvitalizado induz a reparação tecidual guiada mais lenta quando comparado ao enxerto ósseo autógeno e, aos implantes de hidroxiapatita porosa de coral e poliuretana de mamona (FIGUEIREDO *et al.*, 2004).

CITEAU *et al.*, (2005) observaram que a rugosidade na superfície modula a osseointegração dos implantes de titânio ortopédicos e dentários. Altas rugosidades de superfície são atualmente obtidas pelo bombardeamento das superfícies dos implantes com partículas abrasivas de óxido de silício ou de alumínio. Este processo pode causar a liberação de íons citotóxicos de silício ou alumínio no tecido periimplantar. Para gerar uma superfície de titânio rugosa e biocompatível, desenvolveu-se um processo inovador de bombardeamento utilizando partículas de fosfato de cálcio (BCP). A espectroscopia foto eletrônica por emissão de raios-X indicou trações de cálcio e fósforo e, relativamente menos alumínio na superfície com BCP. A microscopia eletrônica de varredura e a medida da atividade mitocondrial (MTS) mostraram que as células osteoblásticas MC3T3-E1 eram viáveis em contato com a superfície jateada com BCP. Além disso, os resultados indicaram que as células osteoblásticas MC3T3-E1 expressaram atividade para a fosfatase alcalina, conservando sua resposta à proteína morfogenética óssea BMP-2. Os resultados gerais indicam claramente que esta técnica de jateamento com fosfato de cálcio aumenta a rugosidade dos implantes de titânio, fornecendo uma superfície não citotóxica para os osteoblastos dos ratos (CITEAU *et al.*, 2005).

DISCUSSÃO

As propriedades osteogênicas são características exclusivas referentes a materiais orgânicos ou aos enxertos autógenos nos quais são capazes de estimular o crescimento ósseo, oriundo de células transferidas do interior do enxerto. A neoformação óssea é processada diretamente a partir dos osteoblastos. Nos primeiros três dias após a instalação do enxerto, inicia-se uma intensa atividade celular, quando os capilares podem ser vistos penetrando no enxerto, devido ao processo de angiogênese. O PDGF estimula a mitogênese das células no canal medular transferidas junto com o enxerto e iniciam a angiogênese do complexo capilar no interior do enxerto pela indução das mitose nas células endoteliais (KUSIAK; ZINS; WHITAKER, 1985).

O tecido ósseo possui grande potencial regenerativo com a condição de restaurar completamente sua estrutura e funções originais, porém em algumas situações, os defeitos ósseos não são reparáveis por si só (LINDHEN *et al.*, 1999). Para reduzir essa deficiência a hipótese plausível seria o uso de enxertos autógenos ou homogêneos. O osso desclassificado e liofilizado induz a diferenciação das células mesenquimais do hospedeiro em osteoblastos, estimulando a neoformação óssea. A indução óssea torna-se possível porque a desmineralização expõem as proteínas indutoras BMP presentes na matriz orgânica do tecido ósseo (GOLDBERG; STEVENSON, 1987).

Comparando os resultados obtidos pelos autores mencionados acima, os parâmetros utilizados não foram observados por PASTORI (1998) em sua pesquisa. Não se encontrou aceleração do processo, mas sim um atraso, provavelmente em função da metodologia empregada, na qual foi utilizado um

modelo xenogênico e, por serem as partículas muito maiores que as utilizadas pelos citados autores.

O preenchimento de defeitos periodontais com DFDBA (**BOWERS et al., 1989**) reportaram que em alguns defeitos haviam partículas incorporadas com novo osso viável, aos seis meses e, em outros, porém, partículas não foram notadas. **CARNEIRO (2003)** observou que o tecido ósseo possui grande potencial regenerativo com capacidade para restaurar completamente sua estrutura e funções originais. Concluiu que o tamanho das partículas não influenciou na evolução do processo reparativo dos defeitos ósseos, atuando apenas como substâncias de preenchimento. **BECKER et al., (1996)** observaram partículas residuais de DFDBA, envolvidas por osso viável, com o alvéolo cicatrizado treze meses após o enxerto, concluindo que partículas de DFDBA devem permanecer nos locais enxertados por longos períodos e que tais partículas afetam a natureza ou a extensão da resposta regenerativa. **PASTORI (1998)** em seu estudo, observou partículas residuais nas cavidades experimentais de 150 dias após o enxerto, incorporadas ao osso viável, resultados semelhantes aos encontrados nos estudos mencionados. Entretanto, não se confirmou a permanência dessas partículas está relacionada com o tamanho das estudadas. **REYNOLDS; BOWERS (1996)** observou que 72% dos defeitos exibiam partículas residuais de DFDBA, encontrando-se incorporadas com um novo osso viável.

Por muitos anos, os enxertos ósseos têm sido usados em ortopedia para auxiliar na reparação do osso danificado e enxertos autógenos têm sido usados no tratamento de implantes dentais. A indução óssea é de fato diversos passos sequenciais em cascata e, os passos chaves são a quimiotaxia, mitoses e diferenciação. Neste contexto, a quimiotaxia é a migração dirigida das células em resposta a um gradiente químico de sinais liberados da matriz óssea desmineralizada e insolúvel que predominantemente é composta de colágeno tipo I. Este plasma ligante de fibrocetina que por sua vez predomina a ligações do colágeno, fibrina e heparina. Após três dias células mesenquimais atacam a matriz colágena e proliferativa como indicada pela auto-radiografia. Diferenciação de condroblastos é evidenciado aos 5 dias e condrocitos em 7 dias. Cartilagem aparece aos 9 dias e concomitantemente a invasão vascular com diferenciação de osteoblastos. A fosfatase alcalina é máxima em 10 a 12 dias, significando a formação óssea. Osteocalcina ácido carboxiglutamínico do osso contendo glicoproteínas (BGP) aumenta em 28 dias correlacionando com a remodelação óssea (**MARKS; GARG, 1999**).

As células vivas transplantadas essencialmente na região esponjosa do enxerto, durante a osteogênese, continuam a existir nos primeiros três a quatro dias por meio da provisão sanguínea da área receptora. As células osteoblásticas existentes nas trabéculas ósseas possuem condições de assumir a proliferação e neoformação do tecido ósseo. Esta fase sucede nas quatro semanas iniciais, na razão proporcional que as células ósseas transplantadas morrem no leito receptor (**GARG, 1999**).

A engenharia tissular do osso alveolar usando um gene terapêutico pode oferecer potencial para aperfeiçoar a liberação de moléculas promotoras tais como a proteínas morfogenéticas (BMP) nos locais dos enxertos. O osso cortical é fonte primária destas proteínas morfogenéticas. Esta fase começa após seis semanas do transplante e dura no máximo seis meses. As BMPs são membros das superfamílias de fatores de crescimentos que são poderosos controladores da

formação de cartilagem e osso durante a regeneração. **URIST (1965)** comprovou, em diversos experimentos, que as BMPs extraídas do osso podem produzir diferenciação celular, organização do tecido ósseo com vascularização intensa, formação de cartilagem e, a completa remodelação óssea com formação de estruturas e renovação do tecido calcificado. Posteriormente foram identificadas as seqüências genéticas e as proteínas responsáveis por estes eventos. Esta descoberta se deu através da análise da seqüência de aminoácidos das proteínas indutoras, criteriosamente purificadas e, o mapeamento reverso da localização genética destas seqüências.

Assim, a partir da década de 1980, cada proteína presente nos extratos de osso foi testada isoladamente, para análise de sua efetividade como agente osteoindutor. Determinou-se, portanto que as BMPs são parte de uma grande família de fatores de crescimento, conhecidos como (TGF fator de crescimento de transformação) e que são um conjunto de pelo menos 18 proteínas diferentes, com composição e efeito biológico variado. De forma genérica estas proteínas são diméricas (de BMP-2 a BMP-8), com estrutura espacial e seqüência de aminoácidos semelhantes à TGF-beta. Cada cadeia contém pontes dissulfídicas unindo uma cadeia a outra. Os fatores de crescimento ósseo são fundamentais no reparo dos enxertos. O uso destes fatores de crescimento tem muitas vantagens, inclusive redução do tempo necessário para formação de osso novo bem como aumento do trabeculado obtido no reparo. O processo de reparação dos enxertos ósseos depende de vários fatores, a saber: qualidade do tecido doado, vascularização da área receptora, imobilização do enxerto e eficiência dos mecanismos de reparo. Dentre estes fatores, a eficiência dos mecanismos de reparo independe da técnica cirúrgica ou das condições cirúrgicas locais sendo inteiramente dependentes do paciente (<http://www.bmp.com.br/bmpmain/historia1.asp>, 2004).

Na década de 80, os grandes laboratórios de pesquisa procuraram investigar a possibilidade da utilização de mediadores químicos na modulação do processo de reparo dos enxertos ósseos. Muitos fatores de crescimento foram identificados, isolados, e testados quanto a sua capacidade de iniciar o crescimento ósseo.

Os fatores de crescimento agem nas células osteoprogenitoras diferenciando-as e auxiliando o trabalho das células presentes no osso pré-existente. Desta forma, nos defeitos ósseos maiores onde as células ósseas remanescentes não são suficientes para induzir o reparo, os fatores de crescimento desempenham um papel fundamental. Composto por um grupo de polipeptídios os fatores de crescimento são mediadores biológicos que regulam eventos celulares importantes no reparo dos tecidos, proliferação de células incluindo, diferenciação, quimiotaxia e formação de matriz (**SCHILEPHAKE, 2002**).

Muitos estudos *in vivo* e *in vitro* avaliaram os efeitos destes polipeptídios na formação de osso, que incluem os PDGF, TGF, (FGF), IGF, e BMPs. Estes fatores são produzidos por diversas células entre elas, plaquetas, fibroblastos, osteoblastos, condroblastos e outras células de natureza mesenquimal (**LYNCH et al., 1991**). O TGF- β estimula a mitogênese dos pré-osteoblastos e osteoclastos, para aumentar o número destas células, bem como promove a diferenciação das mesmas em osteoblastos maduros e funcionais. Para sustentar a invaginação capilar, o TGF- β influencia os osteoblastos e os fibroblastos a depositarem matriz óssea e colágena, respectivamente. O IGF, por sua vez, atua nos osteoblastos endósteos, que limitam as trabéculas do osso esponjoso enxertado. Do

5º ao 7º dia, através do mecanismo de quimiotaxia o PDGF (juntamente com o gradiente de oxigênio) atrai os macrófagos para a área enxertada. A partir daí os processos regenerativos serão estimulados pelos fatores de crescimento derivados dos macrófagos (FCDM). A resposta autócrina de auto-estimulação é mantida pelas células do canal medular que continuam a secretar TGF- β e IGF (**MARX, CARLSON; EICHSTAEDT, 1998**).

Os fatores de crescimento ósseo (BGFs) são produzidos ou por células ósseas ou por células hematológicas e seus efeitos podem ser autócrinas, isto é, onde as células do local e as células produtoras de BGF são as mesmas, ou parácrinas, onde as células do local são diferentes, mas próximas, das células que produzem BGF. Os fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) são dímeros, moléculas que contém duas cadeias A e B, cada uma resulta de genes separados. Os PDGF se apresentam em uma de suas três isoformas que são combinações das duas cadeias: ou como homodímeros PDGF-AA ou PDGF-BB ou como heterodímeros PDGF-AB. O primeiro está associado com as plaquetas e subseqüentemente a reparação da ferida e sabemos que os osteoblastos são capazes de produzir PDGF, mas da cadeia PDGF-A. Das três formas o PDGF-BB é a mais ativa em termos de células ósseas, produzindo um aumento muito grande da replicação de células do modelo calvária. Em culturas enriquecidas de osteoblastos derivadas da calvária fetal, PDGF-BB é aproximadamente oito vezes mais mitogênica do que a PDGF-AA e três vezes mais do que PDGF-AB. Embora aumentada, a síntese do colágeno é relatada em osso e cultura óssea após a exposição ao PDGF (**KOKA; VANCE; MAZE, 1995**).

Os fatores de crescimento derivados da plaqueta têm sido associados à estimulação e aceleração da cicatrização dos tecidos moles e duros, representando uma nova biotecnologia. Sua capacidade de modular processos regenerativos tem sido descrita por diversos autores na área de ortopedia, bucomaxilofacial e implantodontia. Como a quantidade e qualidade de osso são fundamentais nessas áreas, os fatores de crescimento derivados da plaqueta surgem como um mecanismo terapêutico coadjuvante, podendo possibilitar a diminuição de cirurgias para a remoção de enxertos ósseos e, com isso, diminuindo a morbidade pós-operatória. Os fatores de crescimento plaquetário estimulam diferentes fases da diferenciação e proliferação do osteoblasto. A liberação dos fatores de crescimento no local da lesão óssea leva ao aumento das células comprometidas com a linhagem óssea, neovascularização e inibição da ação osteoclástica. O conjunto destas ações determina um balanço favorável à formação óssea (**LEMOS; ROSSI JR.; PÍSPICO, 2002**).

Não está muito claro o mecanismo de ação das BMP no osso endocondral dificultando o seu entendimento. Contudo, certas propriedades e efeitos dos BMP têm sido identificados e podem explicar sua capacidade de osteoindução. Talvez a maior descoberta do efeito do BMP é a sua habilidade de induzir diferenciação de células mesenquimais osteoblásticas e condroncísticas osteoprogenitora. Os outros fatores de crescimento ou aumentam a mitogêneses ou afetam a função celular das células diferenciadas que não influenciam o processo de diferenciação celular (**GROENEVELD; BURGER, 2000**).

Os fatores de crescimento revelam que eles estão presentes no reparo, induzindo a quimiotaxia, mitogênese, indução de células mesenquimais diferenciadas, proliferação celular e formação de matriz, sendo fundamentais nos processos de neoformação de tecido ósseo (**MARX, 1993 e 1994; SAILER; KOLB,**

1994; RIPAMONTI; REDDI, 1997; MARX; CARLSON; EICHSTAEDT, 1998; MARX; GARG, 1999; GARG, 1999; SCHILEPHAKE, 2002 e LEMOS; ROSSI JR.; PÍSPICO, 2002).

AZEM (2002) verificou que após 3 dias, o enxerto mostrou-se difundido observando-se a presença de brotos vasculares provenientes do leito, sendo que estes brotos vasculares foram observados de maneira mais discreta. Após 7 dias, a revascularização ocorreu a partir de vasos originários do leito e do tecido conjuntivo circunjacente penetrando toda a periferia do enxerto, ao passo que, no grupo com membrana só vasos provenientes do leito atingiram o enxerto. No 14º dia, o grupo E (enxerto ósseo autógeno) mostrou penetração de vasos na periferia do enxerto, alcançando variáveis extensões no interior do mesmo. No grupo ME (enxerto ósseo autógeno associado à membrana de PTFE-e), foi observado penetração vascular no enxerto próxima às áreas de perfuração, nos bordos e na interface leito - enxerto. Aos 21 dias, a penetração vascular pôde ser observada em ambos os grupos, E e ME, embora tenha sido demonstrada a presença de vasos em praticamente toda a extensão do enxerto no grupo E, enquanto no grupo ME, esta penetração vascular foi principalmente notada nas regiões próximas a perfuração.

A literatura de implantodontia oferece um promissor, mas limitado conjunto de informações que registram o uso dos fatores de crescimento ósseo. Pesquisa em cães mostra que o uso clínico do PDGF-B em combinação com o IGF-I aumenta a regeneração óssea ao redor do implante. Sete dias depois de instalar o parafuso, implantes tratados tinha uma grande porcentagem de osso preenchendo os espaços peri-implantes e uma maior porcentagem de osso ao contato com o implante do que implantes não tratados. Aos 21 dias a porcentagem de osso obturando o espaço peri-implante era ainda mais significativamente aumentada em relação ao controle (**MARX, 1993; MARX, 1994**). Estas pesquisas estão de acordo com os resultados encontrados, quando dois fatores funcionam muito bem combinados (**SCHILEPHAKE, 2002**).

Para compreender como o plasma rico em plaquetas (PRP) afeta a regeneração do osso, a seqüência da regeneração deve ser feita claramente. As plaquetas são fragmentos responsáveis pela hemostasia e pela iniciação da regeneração do tecido traumatizado. Durante o procedimento de enxertos autógenos as plaquetas tornam-se entrelaçadas no enxerto degranulado durante o tempo em que libera os dois fatores de crescimento PDGF e TGF- β . O PDGF liga as células endoteliais para iniciar a invaginação capilar e o TGF- β que liga os osteoblastos e as células tronco para iniciar a mitose estimulando a produção de osteóides. O aumento do gradiente de oxigênio entre o enxerto e o tecido adjacente ativa a quimiotaxia dos macrófagos que, por sua vez, estimula os macrófagos a secretarem o fator de angiogênese derivado do macrófago (MDAF) e o fator de crescimento derivado do macrófago (MDGF). Dentro do enxerto, as plaquetas se enredam na degranulação do coágulo e após algumas horas da colocação do enxerto, liberam o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Assim, as propriedades inerentes da ferida (particularmente o gradiente de oxigênio e o PDGF) iniciam rapidamente a angiogênese dos capilares adjacentes e, a mitogênese das células osteocompetentes transferidas (**STEFANI et al., 1997**). Outros ainda, observaram que ocorre uma melhoria significativa na cicatrização com a utilização do PRP (**MARX; CARLSON; EICHSTAEDT, 1998; GARG, 1999; FENNIS; STOELINGA, JANSEN, 2002; LEMOS; ROSSI JR.; PÍSPICO, 2002**).

Primeiramente os macrófagos são aderidos no local do enxerto através do aumento do gradiente do oxigênio e em seguida histiócitos, macrófagos, células gigantes de corpo estranho e, células inflamatórias do tecido conjuntivo são estimuladas pela degradação dos produtos da matriz morta para crescer e repovoar a área do osso descalcificado de um enxerto (**BERTOLINI; TZANNO-MARTINS, 2000**).

Enquanto sucede a limpeza da região, na superfície do implante ocorre rapidamente a adsorção das proteínas plasmáticas transudadas durante o processo inflamatório, formando uma camada de 2 a 5 nm nos primeiros minutos de contato (**BRUNETTE et al., 1988**). Nesta camada plasmática sobrevivem os fatores de crescimento que irão influenciar na quimiotaxia das células específicas para a reparação. Embora exista um contínuo debate sobre a natureza de uma adequada adesão ao implante, não existe dúvida de que em um determinado estágio às células são atraídas e aderem ao implante para formar o tecido de integração. A aderência de células à superfície do implante é um assunto complexo porque existem três distintos tipos de células envolvidas: epitélio, tecido conjuntivo e tecido ósseo.

CONCLUSÕES

Baseados nos trabalhos consultados na revista da literatura pode-se concluir que:

1. A Reparação óssea através de enxertos autógenos mostrou ser um material biocompatível, não provocando irritação aos tecidos adjacentes, sugerindo, pois, ser de baixa antigenicidade.
2. Os enxertos autógenos ou auto-enxertos são de um mesmo indivíduo, desempenhando o papel de osteogênese, osteoindução e osteocondução e de acordo com os autores consultados.
3. O enxerto autógeno devido sua excepcional capacidade estrutural regenerativa, possibilita a retenção de células viáveis, sua revascularização, ausência para a transmissão de doenças e, portanto, sem risco de seqüelas pós-operatórias.
4. Os enxertos autógenos apresentam melhor qualidade óssea após sua incorporação completa.
5. Os enxertos intramembranosos são melhores que os endocondrais.
6. Os enxertos autógenos corticais apresentam maior carga de proteínas.
7. O uso dos fatores de crescimento apresenta muitas vantagens, como a redução do tempo necessário para a formação de novo osso, bem como o aumento do trabeculado obtido no reparo.
8. O uso do PRP estimula a consolidação e mineralização do enxerto na metade do tempo com 15% a 30% de ganho efetivo na densidade óssea.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. D. *et al.*, Bone repair study in rat mandible. *Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 3, n. 1, jan./jun., 2000.
- AZEM, A. C. *Revascularização de enxerto ósseo autógeno em bloco associado ou não a membrana de PTFE-e*. São Paulo, 2002. Mestrado, FO-USP, 57p.
- BAPTISTA, A. D. *et al.*, Estudo histológico dos enxertos ósseos homólogos humanos. *Acta Ortop. bras.*, v. 11, n. 4, p. 220-4, out./dez., 2003.

- BECKER, W. *et al.*, Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts: 15 human case reports. *J. Periodontol.*, v. 67, p.1025-33, 1996.
- BERTOLINI, D.L.; TZANNO-MARTINS, C. Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. *J. Bras. Nefrol.*, v. 22, n. 3, p. 157-61, set., 2000.
- BLAY, A.; TUNCHEL, S.; SENDYK, W.R. Viability of autogenous bone grafts obtained by using bone collectors: histological and microbiological study. *Pesqu. Odontol. bras.*, v. 17, n. 3, p. 234-40, jul./sep., 2003.
- BOWERS, G. M. *et al.*, Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *J. Periodontol.*, v. 60, p. 683-93, 1989.
- BRUNETTE, D. M. The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *Int. J. oral Maxillofac. Imp.* v. 3, n. 4, p. 231-46, 1988.
- BRUNSVOLD, M. A.; LANE, J. J. The prevalence of overhanging dental restorations and their relationship to periodontal disease. *J. Clin. Periodont.*, v. 17, n. 2, p. 67-72, feb., 1990.
- CAMELO, I. K. *Proposta de metodologia para estudo sobre a diferenciação osteoblástica associada a substâncias osteoindutoras*. Porto Alegre, 2001. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Odontologia – PUC-RS, 96 p.
- CARNEIRO, E. *Análise microscópica descritiva do efeito do tamanho das partículas de matriz de osso medular bovino desmineralizado na reparação de defeito ósseo em fêmures de coelhos*. Bauru, 2003. Mestrado, FOB–USP, 72 p.
- CITEAU A. *et al.*, In vitro biological effects of titanium rough surface obtained by calcium phosphate grid blasting. *Biomaterials*, v. 26, n. 2, p. 157-65, jan., 2005.
- COSTA, O. R.; VEINSTEIN, F. J. Injertos oseos em regeneración periodontal. *Rev. Asoc. Odont. Argent.*, v. 82, p. 117-25, 1994.
- CUNNINGHAM, B. W. *et al.*, Osseointegration of autograft versus osteogenic protein-1 in posterolateral spinal arthrodesis: emphasis on the comparative mechanisms of bone induction. *Spine J.*, v. 2, n. 1, p. 11-24, jan./feb., 2002.
- DAHLIN, C. *et al.* Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 81, n. 5, p. 672-6, may, 1988.
- FENNIS, J. P.; STOELINGA, P. J.; JANSEN, J. A. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v. 31, n. 3, p. 281-6, jun., 2002.
- FIGUEIREDO, A. S. *et al.*, Osteointegração de osso bovino desvitalizado, hidroxapatita de coral, poliuretana de mamona e enxerto autógeno em coelhos. *Acta Cir. bras.*, v. 19, n. 4, jul./ago., 2004.
- GARCIA, L. C.; CARVALHO, P. S. P.; OLIVEIRA, J. A. G. P. Ação da radiação laser na reparação de feridas de extrato dental infectadas. Estudo histológico em dental infectadas. Estudo histológico em ratos. *Rev. Gaúcha Odont.* v. 43, p. 191-4, 1995.
- GARG, A. K. *Grafting materials in repairs and restoration*. Tissue Engineering. Illinois: Quintessence books, 1999.
- GOLDBERG, V. M.; STEVENSON, S. Natural history of autografts and allografts. *Clin. Orthop.*, n. 225, p. 7-16, 1987.
- GROENEVELD, E. H.; BURGER, E. H. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 142, n. 1, p. 9-21, jan., 2000.
- GROSS, J. S. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. *Compend. Contin. Educ. dent.*, v. 18, n. 10, p. 1013-36, 1997.

- INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS SOBRE BMP. Histórico das BMPs. Disponível em: Internet: <http://www.bmp.com.br/bmp/main/historial.asp>, 2004.
- JARDINI, M. A. N. *Padrão de reparação do enxerto ósseo autógeno em bloco associado ou não à membrana de PTFE-e: estudo histológico em ratos*. São Paulo, 2001. Tese (Doutorado), FO-USP, 74 p.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara/Koogan, 1995, p. 108.
- KATO, T. Avaliação dos enxertos ósseos e homólogos utilizados em implantodontia. *Rev. Gaúcha Odont.*, v. 48, n. 4, p. 217-22, out./dez., 2000.
- KOKA, S.; VANCE, J. B.; MAZE, G. I. Bone growth factors: potential for use as an osseointegration enhancement technique (OET). *J. West Soc. Periodont. Periodontol.*, v. 43, n. 3, p. 97-104, 1995.
- KUSIAK, J. K. ZINS, J. E.; WHITAKER, L. A. The early revascularization of membranous bone. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 76, n. 4, p. 510-6, oct., 1985.
- LAING, P. G.; FERGUSON Jr., A. B.; HODGE, E. S. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 1, n. 1, 135-49, mar., 1967.
- LEMONS, J. J.; ROSSI JR.; R.; PÍSPICO, R. *Utilização de plasma rico em plaquetas em enxertos ósseos - proposta de um protocolo de obtenção simplificado*. Disponível na internet em: <http://www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=225&idesp=6&ler=s>, nov., 2002.
- LINDHEN, J.; *et al.*, *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- LYNCH, S. E. *et al.*, The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J. Periodontol.*, n. 62, p. 458-67, 1991.
- MARUKAWA, E. *et al.*, Functional reconstruction of the non-human primate mandible using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v. 31, n. 3, p. 287-95, jun., 2002.
- MARX, R. E. Philosophy and particulars of autogenous bone grafting. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, n. 5, p. 599-612, 1993.
- MARX, R.E. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin. Plast. Surg.*, v. 21, n. 3, p. 377-92, jul., 1994.
- MARX, R.E.; CARLSON, E.R.; EICHSTAEDT, R.M. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, n. 85, p. 638-46, 1998.
- MARX, R. E.; GARG, A. K. *Bone graft physiology with use of platelet rich plasma and hiperbaric oxygen. The sinus bone graft*. Colorado: Quintessence Books, 1999.
- MISCH, C. E.; DIETSH, F. Bone grafting materials in implant dentistry. *Implant. Dent.*, v. 2, p.158-67, 1993.
- NAKASHIMA, M.; REDDI, A. H. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat. Biotechnol.*, v. 21, n. 9, p. 1025-32, sep., 2003.
- NIMNI, M. E. Polypeptide growth factors: targeted delivery system. *Biomaterials*, v. 18, n. 18, p. 1201-25, 1997.
- NISHIO, K. *et al.*, The effect of alkali and heat-treated titanium and apatite-formed titanium on osteoblastic differentiation of bone marrow cells. *J. Biomed. Mater. Res.* v. 52, n. 4, p. 652-61, dec., 2000.

- PARK, H.D. *et al.*, Topography of the outer mandibular symphyseal region with reference to the autogenous bone graft. *Int. J. oral Maxillof. Surg.*, v. 33, n. 5, p. 423-523, jul., 2004.
- PASTORI, C. M. *Implante de osso homólogo liofilizado e desmineralizado (Pacific Coast Dental Freeze-Dried Bone Products) em defeitos ósseos de tíbias de cães. Estudo histológico.* Araçatuba, 1998. Mestrado em Cirurgia, FO, UNESP, 97p.
- PIOLETTI, D. P. *et al.*, Effect of micromechanical stimulations on osteoblasts: development of a device simulating the mechanical situation at the bone-implant interface. *J. Biomech.*, v. 36, n. 1, p. 131-5, jan., 2003.
- REYNOLDS, M. A.; BOWERS, G. M. Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. *J. Periodontol.*, v. 67, p. 150-7, 1996.
- RIPAMONTI, U.; REDDI, A. H. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, v. 8, n. 2, p. 154-63, 1997.
- ROLDAN, J. C. *et al.*, Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants in the presence of platelet-rich plasma or recombinant human bone morphogenetic protein-7. *Clin. Oral Implants Res*, v. 15, n. 6, p. 716-23, dec., 2004.
- SAILER, H. F.; KOLB, E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) preparations in cranio-maxillo-facial surgery. Reconstruction in craniofacial malformations and post-traumatic or operative defects of the skull with lyophilized cartilage and BMP. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 22, n. 4, p. 191-9, aug., 1994.
- SALGADO, J. F. M. *Avaliação da velocidade do processo de regeneração óssea primária, conjungando a técnica de regeneração óssea guiada com membrana de colágeno aniônico e terapia de baixa potência.* São José dos Campos, 2002. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia), – UNIVAP, 101p. Disponível na internet em: <http://www.univap.br/institutos/ipd/BioEng2002/Salgado.pd>.
- SCHILEPHAKE, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v. 31, n. 5, p. 469-84, oct., 2002.
- SCHLEGEL, K. A. *et al.*, Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int. J. oral Maxillofac. Implants*, v. 18, n. 1, p. 53-8, jan./feb., 2003.
- SHAND, J. M. *et al.*, Allogeneic bone grafting of calvarial defects: an experimental study in the rabbit. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v. 31, n. 5, p. 525-31, oct., 2002.
- SIMION, M.; FONTANA, F. Autogenous and xenogeneic bone grafts for the bone regeneration. Literature review. *Minerva Stomatol.*, v. 53, n. 5, p. 191-206, may, 2004.
- STEFANI, C. M. *et al.*, Fatores de crescimento: novas perspectivas para regeneração periodontal. *Periodontia*, v. 6, n. 1, p. 13-9, jan./jun., 1997.
- STUANI, M.B.S. *Indução experimental de ossificação com enxerto de hidroxiapatita osso, liofilizado e autógeno.* Rio de Janeiro, 2000. Tese (Doutorado), FO – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 187 p.
- URIST, M. R. Bone: Formation by auto induction. *Science*, v. 150, p. 893-97, 1965.