

FACULDADE SETE LAGOAS

PAULO ADRIANO GERALDES

**RISCOS DE SENSIBILIZAÇÃO IMUNOLÓGICA APÓS TRANSPLANTES ÓSSEOS
DE BANCO DE TECIDOS PARA IMPLANTES ODONTOLÓGICOS.**

OSASCO

2018

PAULO ADRIANO GERALDES

**RISCOS DE SENSIBILIZAÇÃO IMUNOLÓGICA APÓS TRANSPLANTES ÓSSEOS
DE BANCO DE TECIDOS PARA IMPLANTES ODONTOLÓGICOS.**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Ávila Kfourì

OSASCO

2018

GERALDES, PAULO ADRIANO

Riscos de sensibilização imunológica após transplantes ósseos de banco de tecidos para implantes odontológicos - 2018.

27 f.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Ávila Kfour

Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas, 2018.

1. Sensibilização imunológica 2. Enxerto ósseo homólogo 3. Implante odontológico

I.Título. II. Flávio de Ávila Kfour

FACULDADE DE SETE LAGOAS

Monografia intitulada ***“Riscos de sensibilização imunológica após transplantes ósseos de banco de tecidos para implantes odontológicos”***,
autoria do aluno Paulo Adriano Geraldês, aprovada pela banca examinadora
constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Flávio de Ávila Kfoury – ABO Regional Osasco - Orientador

Prof^a. Dra. Luciana Ibara Yugoshi – ABO Regional Osasco – Examinador

Prof.Dr. Nelson Masanobu Sato – ABO Regional Osasco - Examinador

Osasco, 19 de dezembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais (in memoriam) que me educaram e permitiram que eu tivesse uma formação escolar que para eles próprios nunca foi possível.

Também dedico à minha esposa Silvana, eterna companheira, parceira e amiga.

E por fim, aos meus filhos Mariana, Gabriela e Rafael razão maior de todos meus esforços.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de todo meu coração a todos que estiveram envolvidos nesses dois anos e meio desse nosso curso de especialização:

A ABO-Osasco, lugar onde me sinto verdadeiramente em casa.

Aos nossos colegas de turma Sérgio Zanola, Sérgio Sanazar, Renata, Dani, Elza, Patrícia, Elza e Gabriel pela convivência, amizade e generosidade. Aprendemos muito um com o outro. Por ser especial, agradeço ao colega Paulo Zanola, minha “dupla” no curso, sócio de 20 anos e irmão de alma.

A toda a equipe de funcionários da ABO –Osasco que, do lanchinho até no auxílio de cirurgias, se dedicaram a facilitar nosso dia a dia.

Aos nossos professores Jonh, Sato, Maurício, Girotto, Itsu, Marcelo, Cezar e Bernardo que de forma extremamente generosa compartilharam seu conhecimento.

Ao Prof Dr. Flávio de Ávila Kfourri, por sua orientação, dedicação e paciência.

RESUMO

A colocação de implantes odontológicos requer disponibilidade e qualidade óssea no que concerne a estabilidade, biomecânica e estética. Em muitos casos para se conseguir tal disponibilidade se faz necessária a enxertia óssea. Apesar do osso autógeno ser sempre a melhor opção, o uso de osso homogêneo fresco e congelado tem sido uma importante alternativa por sua facilidade de obtenção e diminuição da morbidade cirúrgica. Porém, essa alternativa poderia levar a uma sensibilização imunológica do receptor. O presente trabalho visou abordar, com base na literatura, os riscos dessa sensibilização do receptor após enxertos de osso humano fresco e congelado de banco de tecidos. Foi verificado que pode ocorrer essa sensibilização e que isso pode ser um complicador em caso de futura necessidade do paciente, previamente sensibilizado, de receber transplantes de órgãos sem, no entanto, descartar essa importante alternativa.

Palavras-chave: implante odontológico, transplante ósseo, imunologia de transplantes, antígenos de histocompatibilidade, reabsorção óssea, perda de osso alveolar.

ABSTRACT

Placement of dental implants requires availability and bone quality with respect to stability, biomechanics and esthetics. In many cases, bone grafting is necessary to achieve such availability. Although autogenous bone is always the best option, the use of fresh and frozen homogenous bone has been an important alternative because it is easy to obtain and reduces surgical morbidity. However, this alternative could lead to an immunological sensitization of the receptor. The present work aims to approach, based on the literature, the risks of this receptor sensitization after fresh and frozen human bone tissue bank grafts. It was verified that this sensitization may occur and that this may be a complication in the event of a future need, for the previously sensitized patient, to receive organ transplants without, however, ruling out this important alternative.

Keywords: dental implant, bone transplantation, transplantation immunology, histocompatibility antigens, bone resorption, alveolar bone loss.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	07
2. OBJETIVO.....	12
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4. DISCUSSÃO.....	21
5. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

1- INTRODUÇÃO

O edentulismo total ou parcial sempre foi um problema e uma preocupação do ser humano. Desde os primórdios procurou-se repor os dentes ausentes de diversas formas, muitas vezes com sucesso e outras não. Hoje, com o advento dos implantes osseointegrados conseguimos repor de forma bastante satisfatória dentes ausentes, recuperando estética e função. No início, os implantes dentais tiveram suas fixações limitadas a áreas com estrutura óssea disponível em altura e largura. Desta forma áreas próximas ao seio maxilar, canal alveolar ou rebordos finos eram descartadas da possibilidade de receberem implantes, conforme os protocolos firmados por BRÂNEMARK et al. (1969).

Porém essa falta de estruturas ósseas consistiam uma barreira a ser superada. Uma das formas encontradas para contornar essa situação foi a enxertia óssea. O primeiro registro de um enxerto ósseo é de 1682, quando Van Meeken transplantou osso de crânio de cão para reparar um defeito craniano no homem, com sucesso. Van Meeken foi forçado a retirar o transplante para evitar a excomunhão pela Igreja. Philip Walter, em 1821, foi o primeiro cirurgião a utilizar enxertos ósseos autógenos (do próprio paciente) para reconstrução de defeitos ósseos. A partir da década de 1920 enxertos passaram a ser rotina na ortopedia médica de acordo com URIST et al. (1975).

A partir de trabalhos de pesquisadores pioneiros como Breine, Brånemark, Abrektsson, Keeller, Misch, Collins, entre outros, compreendemos as bases da regeneração óssea e remodelação dos enxertos ósseos. Outros autores propuseram novas técnicas, que se tornaram rotina na implantodontia, permitindo que a reconstrução dos maxilares com a finalidade de implantes alcançasse alta previsibilidade de sucesso. Estima-se que entre 11 e 20 % dos enxertos homogêneos frescos e congelados falham. Esse índice pode ser atribuído a rejeição, infecção, fratura ou falta de união, ou uma combinação desses fatores conforme STEVENSON et al. (1999).

O uso de enxertos de blocos ósseos autógeno em procedimentos de regeneração óssea para o aumento do rebordo alveolar pode ser limitado pela morbidade e complicações no local de doação. Em estudo para avaliar a eficácia de enxertos ilíacos cortico-medulares homogêneos, utilizados para o aumento do rebordo antes da colocação de implantes, foram feitos 57 enxertos e, posteriormente, colocados 84 implantes, sendo que apenas 1 não integrou. Esses resultados demonstram que o uso de enxertos ósseos córtico-medulares homogêneos de ilíaco, em conjunto com os princípios de regeneração óssea guiada, é uma alternativa viável aos enxertos autógenos em pacientes selecionados com deficiências do rebordo alveolar. (PELEG et al., 2010).

O osso do próprio paciente (autógeno) deveria ser considerado o material de escolha para a grande maioria dos casos. Porém o aumento no tempo operatório, a morbidade cirúrgica e as possíveis complicações inerentes à abordagem da área doadora podem influenciar nessa decisão. Quanto a alterações de volume após enxertia utilizando osso homogêneo ou autógeno também se viu que as diferenças são pequenas e irrelevantes clinicamente. (SBORDONE et al., 2014).

Os enxertos homogêneos frescos e congelados, nos últimos anos, estão se tornando uma alternativa muito importante aos enxertos autógenos. Isso se dá pela facilidade de obtenção de grandes volumes ósseos sem a necessidade de submeter o paciente a cirurgias, muitas vezes bastantes invasivas. Os enxertos autógenos levam nítida vantagem sobre os homogêneos no que concerne aos riscos biológicos, como contaminações, e respostas imunológicas que podem levar a uma rejeição ou posterior sensibilização do receptor. Em estudos comparativos não há diferenças clínicas significantes entre enxertos homogêneos e autógenos no que concerne a firmeza e incorporação ao leito receptor. (SPIN-NETO et al., 2015).

O osso retirado de cadáver, assim como outros órgãos, passam por criteriosos processos de análises patológicas e bioquímicas para evitar contaminações. São removidos tendões, músculos e medula. O osso é lavado e congelado sem outros cuidados, como esterilização, quando usado como bloco. Ou particulado e liofilizado. Alguns processos também incluem esterilização química e/ou por radiação como forma de garantir a segurança biológica do procedimento.

Em estudo comparativo com osso autógeno, blocos esterilizados por radiação tiveram resultados semelhantes clinicamente. (KRASNY M et al., 2015).

Para se comparar as diferenças volumétricas entre enxertos autógenos e homogêneos em um estudo de boca dividida em pacientes que necessitaram de enxerto sinusal bilateral se utilizou osso particulado autógeno para um seio e homogêneo para o outro. Os seios enxertados foram deixados regenerando durante 6 meses antes da inserção do implante. Todos os pacientes foram submetidos a quatro tomografias computadorizadas: antes do aumento e 1 semana, 6 meses e 12 meses após o enxerto. Participaram quinze pacientes (8 homens, 7 mulheres) que foram submetidos a 30 procedimentos de aumento sinusal. Os volumes médios dos enxertos autógenos e homogêneos não foram estatisticamente significativos em cada momento (1 semana: $2,01 \pm 0,43 \text{ cm}^3$ versus $2,46 \pm 0,79 \text{ cm}^3$, 6 meses: $1,53 \pm 0,49 \text{ cm}^3$ vs $1,75 \pm 0,64 \text{ cm}^3$ e 12 meses: $1,38 \pm 0,43 \text{ cm}^3$ vs $1,59 \pm 0,56 \text{ cm}^3$, respectivamente). Após 12 meses foram observadas reduções volumétricas médias de 31,35% e 35,36% (23,9% e 29,9% nos 6 meses anteriores à inserção do implante, seguidas de 9% e 9% adicionais nos 6 meses seguintes), em relação à 1 semana pós-enxertia, autógena e homogênea, respectivamente. Concluíram, com base neste estudo, que não houve diferença estatisticamente significativa volumétrica após 12 meses entre o uso de enxertos autógenos ou homogêneos para aumento de seio. O enxerto ósseo homogêneo fresco-congelado pode servir como uma alternativa para evitar a morbidade associada à sua coleta. (XAVIER et al., 2015)

As células que compõem nosso sistema imunológico são responsáveis pelo combate a elementos que são estranhos ao nosso organismo. Essas células são recobertas por uma glicoproteína especializada denominada de antígeno leucocitário humano (HLA), que fazem parte do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), e são responsáveis por identificar o que é próprio do organismo, ou não. O sistema HLA é determinado geneticamente e amplamente diversificado de indivíduo para indivíduo. Podem ser divididos em duas classes: Classe 1, para antígenos encontrados dentro das células e Classe 2, para os de fora da célula. Qualquer célula exibindo algum tipo de HLA que não parece próprio do indivíduo é percebido como um invasor pelo sistema imunológico do corpo,

resultando na rejeição do transplante do tecido que possui essas células. Assim verificar a compatibilidade HLA é essencial para que um transplante de órgãos seja bem sucedido.

A produção de anticorpos HLA é influenciada por vários fatores: sensibilização prévia (gestação, transfusão e transplantes prévios), nível de incompatibilidades HLA entre doador e receptor, perfil imune e doença original. O significado clínico dos anticorpos anti-HLA foi pela primeira vez documentada há mais de 50 anos por TERASAKI et al. (1965), que correlacionaram a presença de anticorpos pré-formados no soro do receptor com a perda do enxerto por rejeição.

O osso humano é hoje o segundo tecido mais transplantado, atrás apenas das transfusões de sangue. Por ser bem tolerado imunologicamente pelo receptor, testes de compatibilidade são considerados desnecessários. Porém se reconhece que reações imunológicas podem ocorrer. Enxertos ósseos homogêneos congelados normalmente são usados sem pesquisa de compatibilidade de HLA ou drogas imunossupressoras. O congelamento destrói muitas células ósseas reduzindo bastante sua imunogenicidade. Mas ainda assim pode promover uma resposta imune. VANDEVORD et al. (2005) comentaram que o grau de resposta imunológica de um receptor de enxertos está relacionada a concentração de antígenos e o total de exposições. Acreditam que além dos já reconhecidos HLA outros antígenos também podem contribuir para essa resposta.

O papel dos aloanticorpos contra alvos HLA e não HLA é cada vez mais reconhecido como crítico na patogenicidade de enxertos homogêneos. A ativação das células T e B que resultam na produção de anticorpos, e na cascata de complementos, mediados por aloanticorpos são ativos na rejeição aguda e crônica. (TINCKAM et al., 2006).

Anticorpos do antígeno de leucócito humano (HLA) não eram normalmente encontrados em indivíduos que não foram sensibilizados por gravidez, transfusões ou transplantes. Porém com nova metodologia, vemos agora, que os anticorpos HLA são freqüentemente encontrados em homens não-imunocomprometidos segundo MORALES-BUENROSTRO et al. (2008).

Apesar da presença de anticorpos anti-HLA em transplantes de órgãos sólidos estar associada à rejeição, essa correlação não havia sido pesquisada em transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Estudos mais recentes na literatura têm demonstrado que a falência da enxertia no TCPH pode ser mediada por aloanticorpos anti-HLA doador específico (DSA). Na presença de DSA, é recomendável selecionar outro doador ou realizar as estratégias de remoção dos anticorpos. (TORRES et al., 2009).

Uma das maiores controvérsias relacionadas ao uso de osso homogêneo relaciona-se à possível sensibilização imunogênica do paciente receptor. Isso, teoricamente, poderia causar rejeição, incorporação óssea lenta, osteólise, erosões ósseas, degeneração articular, infecção e fratura. Existem na literatura alguns trabalhos demonstrando indícios de sensibilização imunológica frente ao uso dos enxertos ósseos alógenos frescos congelados, com sensibilização da molécula HLA doador-específico. (NAPIMOGA et al., 2015).

O sucesso de qualquer procedimento de aumento ósseo depende de vários fatores. Assim, as complicações podem ocorrer em alguns casos. Em estudos onde foram avaliados os eventos adversos associados à colocação de enxertos ósseos homogêneos frescos e congelados e a sobrevivência de implantes dentários colocados em regiões reconstruídas concluiu-se que a deiscência de sutura e infecção são os fatores mais significativamente correlacionados com a perda de enxertos e implantes, tanto no uso de osso autógeno como de osso homogêneo fresco e congelado. (DELUIZ et al., 2016).

De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos foram realizados no Brasil 19.408 transplantes de osso em 2015, sendo que mais de 90% por Cirurgiões-dentistas.

2- OBJETIVO

Avaliar, com base na literatura, o risco de sensibilização imunológica de receptores de enxertos ósseos homogêneos de banco de tecidos em implantodontia.

3- REVISÃO DE LITERATURA

STRONG et al. (1996) realizaram um estudo multiinstitucional para avaliar respostas imunológicas para receptores humanos de enxertos homogêneos maciços congelados (-80 °C) ósseos e osteocondrais. Os enxertos foram utilizados para reconstruir defeitos esqueléticos associados a uma variedade de distúrbios traumáticos degenerativos e neoplásicos. As amostras de soro foram obtidas antes da cirurgia e de 1 mês a 4 anos após a cirurgia. Os soros foram testados por microcitotoxicidade contra células T de 60 doadores para anticorpos de antígenos de leucócitos humanos (HLA) de classe I e contra células B tratadas com pr-microglobulina de 40 doadores para anticorpos de HLA de classe II. Os casos foram selecionados para representar a maioria das especificidades de HLA conhecidos. Dos 84 casos avaliados, 62 (74%) já haviam recebido transfusões de sangue e 28 de 44 (64%) mulheres já estiveram grávidas. A sensibilidade antes do transplante foi demonstrada em 33 de 84 (39%) pacientes. Após os enxertos, 49 dos 84 (58%) dos receptores mostraram evidência de sensibilização aos antígenos Classe I e 46 dos 84 (55%) receberam evidência de sensibilização aos antígenos Classe II. A sensibilidade geral foi de 67%. A presença de HLA classe I é contraindicativo para transplante de rim e a presença de HLA classe II, em altas taxas pode aumentar os índices de rejeição.

DEIJKERS et al. (1999) analisaram a resposta imune celular em 10 enxertos homogêneos de ossos maciços. Foram estudados por 3 anos 7 pacientes que receberam 10 enxertos de blocos ósseos congelados. Antes todos os doadores e receptores foram tipados para antígenos de HLA classe I e II, mas os enxertos foram feitos sem respeito aos resultados. Ao final do estudo 5 enxertos obtiveram resultados clínicos satisfatórios, mas outros 5 foram perdidos por fratura, infecção ou reabsorção. Análises sorológicas foram feitas do primeiro mês até o fim do estudo. Os linfócitos T citotóxicos (CTL) e linfócitos T helper (TH) contra antígenos de doadores incompatíveis foram encontrados em todos os pacientes. Mais importante ainda, os CTL com uma alta afinidade para os antígenos do doador foram encontrados em cinco casos. Os CTL de alta afinidade não necessitam da molécula CD8 para estabilizar a ligação ao antígeno e estão fortemente associados com a

rejeição de transplantes cardíacos e corneanos. Mesmo após a remoção da maior parte das células da medula óssea, encontramos CTL de alta afinidade e altas frequências de TH. Esta resposta das células T pode ser detectada ao longo de um período de anos. Os autores concluíram que os aloenxertos ósseos congelados podem induzir CTL específicos para doadores de alta afinidade.

VANDEVORD et al. (2005) ao pesquisar a presença de anticorpos anti-HLA, selecionaram 121 pacientes com histórico de artrite óssea (AO) com necessidade de reconstrução de quadril e/ou joelho que nunca haviam recebido enxertos ósseos. Dividiram esses pacientes em 3 grupos, sendo o grupo 1 com pacientes que não receberam enxertos em suas cirurgias e serviram como controle, o grupo 2 que receberam enxertos corticais congelados e o grupo 3 com enxertos esponjosos. O osso utilizado foi descongelado, limpo e lavado com solução salina. Os efluentes dessa lavagem foram armazenados e refrigerados a 4°C durante um dia e centrifugados para concentrar proteínas solúveis presentes. Exames laboratoriais procuraram detectar anticorpos. Também foram analisadas amostras sorológicas dos pacientes. Um grande número de pacientes expressou anticorpos contra proteínas ósseas extraídas do osso lavado em comparação com os controles normais. Os anticorpos estavam presentes em pacientes sem o uso de enxerto ósseo homogêneo (grupo 1), indicando que os pacientes com OA desenvolvem anticorpos contra proteínas solúveis em osso (38% contra 16% de um grupo controle não OA). Contudo, os doentes que receberam os enxertos apresentaram uma maior reatividade imunitária contra várias proteínas ósseas quando comparados com doentes não enxertados (55% contra 12%). O grupo 2 apresentou 59% de sensibilização e o grupo 3 67%. A caracterização protéica das proteínas imunorreativas revelou que a maioria dos alvos antigênicos eram fragmentos de várias moléculas de colágeno. Os dados sugerem que os pacientes com OA desenvolvem anticorpos contra proteínas solúveis ósseas antes da cirurgia, e estes anticorpos aumentam após cirurgia utilizando enxertos homogêneos ósseos. Estes resultados suportam as implicações de que várias moléculas de colágeno, assim como os seus fragmentos degradados, representam proteínas imunogênicas potenciais em enxertos ósseos homogêneos.

WARD et al. (2005) em um estudo prospectivo envolvendo 44 pacientes de 6 instituições trabalharam com a hipótese de que anticorpos contra o doador produzidos após enxertos de osso homogêneo fresco e congelado poderiam ser um fator de risco para o sucesso da enxertia. Todos os pacientes receberam enxertos massivos de osso homogêneo fresco e congelado e foram monitorados por amostras de sangue e radiografias desde o pré-operatório até 36 meses após a cirurgia. Também foram analisadas amostras de tecido dos doadores. Desses 44 pacientes, 4 apresentaram já no pré-operatório a presença do antígeno de leucócito humano (HLA) específicos dos doadores e foram excluídos do estudo. 17 desses pacientes desenvolveram HLA específico de seus doadores. Os autores dividiram os pacientes em um grupo com os que não desenvolveram o HLA e outro com os que desenvolveram. Após exames clínicos e radiográficos por até 2 anos verificaram que o índice de cura para os que desenvolveram anticorpos era de 27% contra 58% dos que não desenvolveram. Porém, por ser uma amostragem relativamente pequena e que outros fatores estão envolvidos, concluíram que não se pode afirmar que a produção de anticorpos seja um fator de risco isolado.

MORALES-BUENROSTRO et al. (2008) ao analisarem a presença de anticorpos anti-HLA salientam que apesar de que anticorpos do antígeno de leucócito humano (HLA) não eram normalmente encontrados em indivíduos que não foram sensibilizados por gravidez, transfusões ou transplantes, com nova metodologia, vemos agora, que os anticorpos HLA são freqüentemente encontrados em homens não-imunocomprometidos. Os soros de 424 doadores de sangue do sexo masculino saudáveis, sem histórico de transfusões, transplantes ou infecções recentes, foram testados com grânulos de Luminex de antígeno único. Detectaram-se anticorpos de antígenos de leucócitos humanos (HLA) em 63% dos 424 doadores quando foi utilizado um valor de fluorescência de mais de 1000 como o ponto de corte. Os anticorpos da classe I foram encontrados em 42%, classe II em 11% e ambos em 12%. Cinco homens, que foram testados oito vezes ao longo de um período de 6 meses consistentemente, tinham a mesma especificidade em níveis semelhantes em cada teste. Os anticorpos reagiram com especificidades que são raras na população geral: 18,9% tinham anticorpos contra A * 3002; Mais de 10% tinham anticorpos contra A * 3101, B76, B * 8201 e Cw * 1701. Cerca de metade dos doadores com anticorpos tinham uma ou duas especificidades; A outra metade tinha

três ou mais especificidades. Entre aqueles com especificidades de classe II, 20,5% tinham anticorpos contra DPA1 * 0201 / DPB1 * 0101 e 10,8% para DQA1 * 0503 / DQB1 * 0301. Como os dados acima foram obtidos testando soros de 424 doadores mexicanos, como teste, 29 homens em Los Angeles foram testados e mostrou ter especificidades semelhantes em frequências aproximadamente semelhantes. Os autores concluíram que homens normais tinham anticorpos HLA para especificidades de HLA com muita frequência. É provável que estes anticorpos HLA sejam produzidos para epítomos de reação cruzada a antígenos encontrados em microrganismos ou ingestão de proteínas ou alergênicos tornando-os anticorpos naturais.

WARD et al. (2008) em um estudo prospectivo multiinstitucional, registrou uma série consecutiva de pacientes, de 7 centros de estudos, a receber enxerto ósseo homogêneo estrutural maciço fresco congelado, para determinar a taxa de sensibilização de anticorpos HLA específicos do doador e para investigar o efeito potencial de tal sensibilização com anticorpos HLA na incorporação dos enxertos. Participaram do estudo 57 pacientes que foram acompanhados por, no mínimo, 112 dias até 1547 dias. Todos os pacientes tiveram amostras sorológicas analisadas antes das cirurgias e até o final do estudo. Também foram feitas radiografias logo após a cirurgia e a cada 3 meses. Todos os cirurgiões participantes analisaram clínico e radiograficamente seus pacientes a cada 3 meses avaliando o sucesso na incorporação dos enxertos. A tipagem HLA de pacientes e doadores foi determinada por métodos de tipagem molecular. A sensibilização de HLA específica do doador ocorreu em 57% dos pacientes (77% para Classe I e Classe II), mas não teve efeito demonstrável na incorporação ou união do enxerto. O tipo de junção hospedeiro-enxerto teve um efeito mais importante na incorporação do enxerto. As junções de enxerto corticais para hospedeiros também corticais cicatrizaram mais lentamente (média, 542 dias) do que para junções de enxerto cortiço-medulares para cortico-medulares (média, 243 dias). Embora a sensibilização ao HLA não pareça atrasar a incorporação óssea do enxerto estrutural, é necessário um seguimento adicional para determinar se existe uma associação entre a sensibilização ao HLA e sobrevivência a longo prazo do enxerto. Com base nestes dados preliminares, as medidas para minimizar ou modular a sensibilização ou a resposta ao HLA não

estão indicadas presentemente com o objetivo de melhorar a união do aloenxerto estrutural.

MOSCONI et al. (2009) relataram um caso clínico de um paciente de 19 anos com osteossarcoma que tinha sofrido ressecção da tíbia proximal esquerda com reconstrução usando osso humano em 1997. Em 2005 o paciente foi inscrito na lista de espera para transplante renal, de doador falecido, devido a insuficiência renal crônica causada pela toxicidade da Cisplatina (droga anti neoplásica) usada. Nessa época o enxerto ósseo estava clínico e radiograficamente estável. O rastreamento imunológico pré transplante usando a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) revelou uma PRA de 63%. As especificidades de anticorpos IgG foram detectadas contra a classe I e antígenos doadores de Classe II, especificamente anticorpos anti-A3, B44, DR7, usando fluxocitometria (Tepnel Luminex). Outros estudos imunológicos usando especificidade HLA de análise única (LSA Classe I e II, Tepnel-Luminex) mostrou anticorpos diretos contra todas especificidades de antígenos do doador. Este caso mostrou indução imune após a implantação de enxerto ósseo homogêneo fresco e congelado em um candidato a transplante de rim, sublinhando a importância da disponibilidade de armazenamento de dados de HLA de doadores de osso.

GRAHAM et al. (2010) compararam a resposta imunológica entre osso homogêneo e autógeno para transplantes. O osso é um dos tecidos mais transplantados em todo o mundo. O enxerto autógeno é o enxerto ósseo ideal, mas não é amplamente utilizado devido à morbidade do doador e à disponibilidade restrita. O enxerto homogêneo é facilmente acessível, mas pode transmitir infecções e provocar uma resposta imunológica. Nos seres humanos, a presença de anticorpos anti-HLA específicos contra enxerto ósseo homogêneo liofilizado ou fresco e congelado tem sido demonstrada. O enxerto ósseo homogêneo fresco-congelado pode ainda gerar reações imunes enquanto os enxertos ósseos homogêneos liofilizados apresentam menos imunogenicidade, mas têm menos integridade estrutural. Esta resposta imune pode ter um efeito adverso na incorporação do enxerto e aumentar a incidência de rejeição. Diminuir a reação imunitária contra o enxerto, reduzindo a carga imunogênica do enxerto ou diminuindo a resposta imunitária do hospedeiro, resultaria numa melhor incorporação óssea.

REIKERAS et al. (2010) investigaram o impacto do congelamento profundo na imunologia e na biopotência para a incorporação de aloenxertos ósseos. Para isso sacrificaram 10 ratos e coletaram fragmentos de suas tíbias, que foram congeladas a -80°C e armazenados por 1 ano em banco. Todos os ratos eram geneticamente idênticos, exceto da presença do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em metade deles. Em seguida implantaram enxertos em 30 ratos, sendo que 10 receberam osso fresco de doador singênico, 10 receberam enxerto congelado também de doador singênico e 10 receberam osso homogêneo que havia sido previamente armazenado. Os enxertos foram estabilizados com pino intramedular. A resposta imunitária foi avaliada por determinação do anticorpo sérico contra antígenos MHC no primeiro dia e após 2 e 4 meses. A incorporação do enxerto foi comparada com enxertos singênicos frescos e avaliada com o uso de radiografia convencional, teste biomecânico e medição do conteúdo mineral ósseo e densidade após 4 meses, quando foram sacrificados. As análises não revelaram respostas de anticorpos nos ratos que receberam enxertos de doadores diferentes e aos 4 meses os enxertos congelados mostraram uma reconstrução global que não era significativamente diferente dos enxertos frescos. Este estudo indica que, a longo prazo, não há consequências significativas, imunológica ou biomecânica, do uso de osso alógeno ultracongelado em comparação com enxertos ósseos autógenos frescos neste modelo animal.

SPIN-NETO et al.(2013) buscaram apresentar os aspectos imunológicos do enxerto ósseo homogêneo fresco-congelado para aumento ósseo lateral, com base na avaliação quantitativa de IL-10, IL-1b, IFN-c e TNF-a nos soros de pacientes. Trinta e três pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos receberam osso homogêneo fresco congelado (AL-20 pacientes) ou enxerto autógeno de osso (pacientes AT-13) antes da colocação do implante oral. Foram colhidas amostras de sangue de cada paciente em vários pontos de tempo durante um período de 6 meses (14, 30, 90 e 180 dias de pós-operatório). A avaliação quantitativa de IL-10, IL-1b (interleucinas), IFN-c (interferon) e TNF-a (fator de necrose tumoral) foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA). Para todos os marcadores avaliados e em todos os períodos avaliados, as comparações entre grupos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, enquanto os valores observados estavam dentro de níveis normais. Para os pacientes tratados com AL, a

avaliação intra-grupo mostrou aumento estatisticamente significativo do TNF- α desde o início até 90 ($P < 0,001$) e 180 ($P < 0,01$) dias e de 14 a 90 ($P < 0,01$) e 180 ($P < 0,05$) dias. O IFN- γ apresentou resultados intercalados, com diminuição desde o início até 14 dias ($P < 0,05$) e aumento de 14 para 90 dias ($P < 0,001$) e 180 ($P < 0,05$) dias. Não foram encontradas diferenças entre os períodos de avaliação para o grupo AT. Concluíram que a enxertia de osso alógeno para aumento ósseo lateral, semelhante ao enxerto autógeno, não parece desafiar significativamente o sistema imunológico.

PIAIA et al. (2016) pretendendo verificar se enxertos homogêneos congelados permanecem imunologicamente inócuos no hospedeiro, selecionou 6 pacientes do sexo masculino, saudáveis e sem histórico de doenças sistêmicas, cirurgias ou recepção de sangue. Todos passaram por cirurgia de levantamento de seio onde foi utilizado enxerto de osso homogêneo fresco e congelado de banco de tecidos. Antes das cirurgias e 6 meses depois delas, foram coletadas amostras de plasma sanguíneo de cada paciente, que foram congeladas para posterior análise em laboratório. Foram feitas análises dessas amostras na tentativa de detectar anticorpos HLA (antígeno do leucócito humano). Nenhum dos pacientes apresentavam anticorpos HLA antes das cirurgias. Observou-se que 2 dos 6 indivíduos (33%) foram positivos para esses anticorpos em testes de rastreamento após as cirurgias. Esse estudo sugere que o uso de osso homogêneo em cirurgias de elevação de seio podem induzir a uma sensibilização imunológica do hospedeiro.

DE LACERDA et al (2016) buscando indícios de sensibilização imunológica após enxertos ósseos homogêneos, coletaram biópsias de região enxertada de 6 pacientes que receberam enxertos em bloco de osso homogêneo fresco e congelado para posterior colocação de implantes odontológicos. Essas biópsias foram coletadas no momento da colocação de 24 implantes, todos osseointegrados. Amostras de sangue foram coletadas antes dos enxertos e 6 meses após para análise anti-HLA. Nenhum dos pacientes apresentou sensibilização para HLA antes da cirurgia, mas dos 6 pacientes, 2 apresentaram sensibilização após 6 meses da cirurgia (33%). Concluíram que a sensibilização de HLA relacionada a enxertia de osso homogêneo não parece afetar a incorporação óssea ao tratar a insuficiente espessura do osso para a colocação do implante, é necessário um maior

acompanhamento para determinar se há associação entre a sensibilização ao HLA e a sobrevivência do enxerto a longo prazo.

O'SULLIVAN et al. (2017) apresentaram um caso incomum de um paciente que, inesperadamente, desenvolveu uma gama de anticorpos anti-HLA após cirurgia ortopédica onde um enxerto ósseo foi implantado. Um homem de 52 anos de idade, aguardando um transplante renal, foi submetido à cirurgia ortopédica eletiva que necessitou de um pequeno enxerto ósseo. Verificou-se que o seu perfil de anticorpo pós-operatório estava substancialmente alterado em comparação com as suas anteriores amostras negativas, com a presença de especificidades de HLA-DR, DQ e DP, a níveis que seriam susceptíveis de dar um cruzamento de citometria de fluxo positivo e portanto, de acordo com normas de procedimentos locais, como antígenos inaceitáveis para alocação de órgãos. Depois de realizarem uma revisão bibliográfica de todos os casos anteriores de sensibilização após enxerto ósseo, verificaram que este caso é o primeiro a demonstrar sensibilização após pequena cirurgia com baixo volume de enxerto ósseo. A evidência anterior é muito limitada e se refere apenas à cirurgia osteocondral maciça para trauma ou malignidade, e é confundida por potencial transfusão de sangue concomitante. Os clínicos devem estar cientes do risco de sensibilização onde e quando os enxertos ósseos são usados.

4- DISCUSSÃO

Com base na literatura, verificamos que o uso de osso homogêneo fresco e congelado se tornou rotina na prática clínica em implantodontia. Apesar do osso autógeno ter nítidas vantagens em relação ao homogêneo, como conter células viáveis, contribuindo na osteoindução e na osteocondução, não levar a riscos de contaminação ou respostas imunológicas, pesquisas demonstraram que não há diferenças clínicas significativas entre o osso homogêneo e o autógeno (SBORDONE et al. 2014 e SPIN NETO et al. 2015).

Em 2005 WARD et al. trabalharam com a hipótese de que anticorpos produzidos pelo hospedeiro contra o doador pudessem ser um fator de risco para enxertos homogêneos frescos e congelados. Após 2 anos de acompanhamento concluíram que não se pode afirmar que seja um fator de risco isolado. Na mesma linha SPIN-NETO et al. (2013) compararam um grupo de pacientes que receberam enxertos de osso fresco e congelado com outro que receberam enxertos de osso autógeno. Para isso usaram importantes marcadores como interleucinas, interferon e fatores de necrose tumoral demonstrando que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Porém a presença de anticorpos do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) é uma preocupação em enxertos de osso homogêneo fresco e congelado. Apesar de ser mais comum em indivíduos sensibilizados por gravidez, transfusões ou transplantes, também são frequentemente encontrados em pacientes não imunocomprometidos. A produção desses anticorpos podem ter ocorrido por reação cruzada a antígenos presentes em micro organismos ou ingestão de proteínas, como afirmaram MORALES-BUENROSTRO et al (2008).

Estudos comparativos coordenados por WARD et al. (2008) também investigaram o efeito da sensibilização do hospedeiro em relação a incorporação ou união do enxerto. Perceberam que o tipo de junção hospedeiro-enxerto era mais importante que a sensibilização ou não do hospedeiro. Junções de enxertos corticais para sítios corticais cicatrizam bem mais lentamente do que enxertos cortico-medulares para sítios cortico-medulares. Para os autores, medidas para minimizar a sensibilização ou a resposta ao HLA não são indicadas para melhorar a união

enxerto-hospedeiro. Posteriormente REIKERAS et al (2010), em trabalho com ratos, investigaram o impacto do congelamento profundo na imunogenicidade ou incorporação de enxertos homogêneos. Não foi constatada nenhuma diferença com enxertos frescos no que se refere a incorporação ou imunogenicidade, segundo modelos animais.

Apesar disso, o osso homogêneo fresco e congelado, por conter proteínas, pode levar a uma sensibilização imunológica do receptor. STRONG et al. (1996) demonstraram claramente em seu estudo com 84 pacientes, que apesar de 39% deles já apresentavam sensibilização prévia, provavelmente por transfusão de sangue ou gravidez, após a enxertia a sensibilização passou a 67% do grupo para antígenos HLA. VANDEVORD et al. (2005) constataram que pacientes com histórico de artrite óssea (AO), sem terem recebido nenhum enxerto, também desenvolveram anticorpos contra proteínas ósseas (38% contra 16 % do grupo controle não AO). Porém, em pacientes que receberam enxertos homogêneos, houve um significativo aumento desses anticorpos, passando a 55% do total. A presença de HLA classe I é contra indicativo para transplantes de rim. Do mesmo modo DEIJKERS et al (1999) concluíram que enxertos de osso homogêneo fresco e congelado podem estar associados a rejeição de transplantes cardíacos e corneanos. Mais recentemente PIAIA et al. (2016), usando técnicas mais atuais, analisaram amostras de plasma de 6 pacientes não imunocomprometidos que sofreram cirurgia de levantamento de seio com uso de osso homogêneo fresco e congelado de banco de tecidos. Ao rastrear anticorpos HLA, foi detectada a presença, e conseqüentemente a sensibilização, em 2 pacientes, ou seja, 33 % do total. Em estudo semelhante DE LACERDA et al. (2016), através de biópsias após enxertos de blocos de osso homogêneo e exames de sangue, chegaram ao mesmo resultado, com sensibilização também de 33% das amostras.

MOSCONI et al (2009) relataram um caso clínico de um paciente com osteossarcoma que recebeu um enxerto de osso homogêneo em 1997. Apesar do enxerto estar clínico e radiograficamente estável, em 2005, por causa da toxicidade da droga anti-neoplásica Cisplatina, houve a indicação de um transplante de rim. Porém foi detectada a presença maciça de anticorpos HLA do doador do osso mostrando a necessidade e importância do armazenamento de dados de HLA de

doadores de osso. Confirmando que não seria um caso isolado, O'SULLIVAN et al (2017), relataram um caso inusitado de um paciente que estava na fila para transplante renal e apresentava perfil de anticorpos HLA dentro das normas locais para receber o transplante. Porém, ao sofrer um acidente, o paciente necessitou de um pequeno enxerto ósseo. Em exames posteriores houve um aumento significativo de anticorpos HLA, possivelmente associados ao enxerto, que impossibilitou a realização do transplante renal.

Conforme dados do Ministério da Saúde (www.brasil.gov.br/saude/2017/03), em 2015 foram realizados quase 20.000 transplantes de osso no Brasil para uma população de 200 milhões. No mesmo período foram feitos 23.600 transplantes de outros órgãos, sendo 13.700 apenas de córneas que, pela sua localização, torna difícil o acesso dos elementos de rejeição e desta forma a rejeição imunológica não é importante. Outros 10.000 são de rins, fígado, medula, coração, pâncreas e pulmões. Ou seja, 1 em cada 20.000 brasileiros recebeu um transplante de órgão suscetível a rejeição.

Ao compararmos os diversos estudos, verificamos que por volta de 40% da população adulta já apresenta uma imuno-sensibilização prévia conforme citado acima por STRONG et al. (1996). Quando enxertados com osso homogêneo fresco e congelado, 33% do grupo não sensibilizado deverá desenvolver essa sensibilidade, segundo PIAIA et al. (2016) e DE LACERDA et al. (2016). Então dos 20.000 pacientes enxertados, presumimos que 8.000 já eram imunocomprometidos. Dos 12.000 pacientes restantes 4.000 deverão se tornar imunocomprometidos após receberem os enxertos. Em uma conta simples percebemos que, dos pacientes que se tornaram sensibilizados, 0,2 (1 em cada 5 anos) necessitará de algum transplante de órgão ($4.000 / 20.000$). Mesmo esses poucos casos não são excludentes para enxertos, mas complicadores. Também, segundo dados do Ministério da Saúde, o índice de infecção hospitalar no Brasil é de 15%. Para cada dia de internação o risco de infecção aumenta 1%.

5- CONCLUSÃO

Os resultados, reportados nessa revisão de literatura, mostraram que existe um risco importante de sensibilização imunológica após enxertos homogêneos de banco de tecido para implantes odontológicos e que isso pode acarretar futuras complicações se houver necessidade do paciente de receber transplantes de órgãos. Porém devemos salientar que a sensibilização prévia aos enxertos é bastante comum na população e que os benefícios do uso de enxertos homogêneos são também importantes. A alternativa ao uso de osso homogêneo seria o maior uso de osso autógeno, que acarretaria maior morbidade, riscos cirúrgicos e hospitalares. Talvez seja necessária uma triagem mais efetiva de candidatos a receber enxertos de osso homogêneo quanto a sensibilização prévia, saúde cardíaca e renal.

REFERÊNCIAS

BRÅNEMARK , P.I. et al. **Intra-osseous anchorage of dental protheses and experimental studies**. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., Stockholm, v. 3, p. 81-100, 1969.

DEIJKERS R.; BOUMA G.; MEER-PRINS P.; TAMINIAU, A.; CLAAS F. **Human bone allografts can induce T cells with high affinity for donor antigens**. J Bone Joint Surg [Br]; 81-B:538-44. 1999.

DE LACERDA P.; PELEGRINE A.; TEIXEIRA M.; MONTALLI V.; RODRIGUES H.; NAPIMOGA M. **Homologous transplantation with fresh frozen bone for dental implant placement can induce HLA sensitization: a preliminary study**. Cell Tissue Bank. 2016 Sep;17(3):465-72. doi: 10.1007/s10561-016-9562-9. Epub 2016 .

DELUIZ D.; OLIVEIRA L.; FLETCHER P.; PIRES FR.; NUNES MA.; TINOCO EM.; **Fresh-Frozen Bone Allografts in Maxillary Alveolar Augmentation: Analysis of Complications, Adverse Outcomes, and Implant Survival**. J Periodontol. 2016 Nov;87(11):1261-1267. Epub 2016 .

GRAHAM S.; LEONIDOU A.; NAYEF A.; HAMZA A.; PANTELIADIS P.; HELIOTIS M.; TSIRIDIS E. **Biological therapy of bone defects: the immunology of bone allo-transplantation**. Expert Opin. Biol. Ther. 10(6):885-901. 2010.

KRASNY M.; KRASNY K. ; PIOTR F.; ZADURSKA M. ; KAMIŃSKI A. **Long-term outcomes of the use of allogeneic, radiation-sterilised bone blocks in reconstruction of the atrophied alveolar ridge in the maxilla and mandible**. Cell Tissue Bank. 2015 Published online. doi: 10.1007/s10561-015-9512-y. 2015.

NAPIMOGA M, LACERDA P, SUCCI G , PELEGRINE A . **The use of allogeneic bone for reconstruction of the jaw can induce anti-HLA antibodies**. ImplantNews; 12(3):357-63. 2015.

MORALES-BUENROSTRO L.; TERASAKI P.; MARINO-VAZQUEZ L.; JAR-HOW L.; NADIM E. AND ALBERU J. "Natural" Human Leukocyte Antigen Antibodies **Found in Nonalloimmunized Healthy Males**. Transplantation • Volume 86, Number 8, October 27, 2008.

MOSCONI G.; BARALDI O.; FANTINATI C., PANICALI L.; VERONESI M.; CAPPUCILLI M.L., CORSINI S., ZANELLI P., BASSI A., BUSCAROLI A.; FELICIANGELI G.; STEFONI S.. **Donor-Specific Anti-HLA Antibodies After Bone-Graft Transplantation. Impact on a Subsequent Renal Transplantation: A Case Report**. Transplantation Proceedings Volume 41, Issue 4, May 2009.

O'SULLIVAN E.; BATTLE R.; ZAHRA S.; KEATING J.; MARSON L.; TURNER D. **Allosensitization following bone graft.** Am J Transplant. . doi: 10.1111/ajt.14231. 2017.

PELEG M.; SAWATARI Y.; MARX RN.; SANTORO J.; COHEN J.; BEJARANO P.; MALININ T. **Use of corticocancellous allogeneic bone blocks for augmentation of alveolar bone defects.** Int J Oral Maxillofac Implants. Jan-Feb;25(1):153-62. 2010.

PIAIA M.; BUB.; SUCCI G.; TORRES M.; COSTA T.; PINHEIRO F.; NAPIMOGA M. **HLA-typing analysis following allogeneic bone grafting for sinus lifting** Cell Tissue Bank DOI 10.1007/s10561-016-9594-1, 2016.

REIKERA O.; SIGURDSEN U.; SHEGARFI H. **Impact of Freezing on Immunology and Incorporation of Bone Allograft.** JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH SEPTEMBER 2010 .

SBORDONE C.; TOTI P.; GUIDETTI F.; CALIFANO L.; PANNONE G.; SBORDONE L. **Volumetric changes after sinus augmentation using blocks of autogenous iliac bone or freeze-dried allogeneic bone. A non-randomized study.** J Craniomaxillofac Surg. ;42(2):113-8. doi: 10.1016/j.jcms.2013.03.004. 2014.

SHIAO S., MCNIFF J.; POBER J. **Memory T Cells and Their Costimulators in Human Allograft Injury.** The Journal of Immunology, 175: 4886–4896. 2005.

SPIN-NETO R.; LANDAZURI DEL BARRIO RA.; PEREIRA LA.; MARCANTONIO RA.; MARCANTONIO E.; MARCANTONIO E. JR. **Clinical similarities and histological diversity comparing fresh frozen onlay bone blocks allografts and autografts in human maxillary reconstruction.** Clin Implant Dent Relat Res. Aug;15(4):490-7. doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00382.x. 2013.

SPIN-NETO R; STAVROPOULOS A; FREITAS R.; PEREIRA L; IRACILDA C; MARCANTONIO E. **Immunological aspects of fresh-frozen allogeneic bone grafting for lateral ridge augmentation** Clin. Oral Impl. Res. 24, 2015 .

STEVENSON S. **BIOLOGY OF BONE GRAFTS.** Orthopedic Clinics of North America volume 30 - number 4 * october 1999.

STRONG M.; FRIEDLQENDER G.; TOMFORD W.; SPRINGFIELD D.; SHIVES T.; BURCHARDT H.; ENNEKING W. **Immunologic Responses in Human Recipients of Osseous and Osteochondral Allografts - Clinical Orthopaedics may, 1996.**

TERASAKI P.; MARCHIORO T.; STARZL T.; IN RUSSEL P.; WINN H.; AMOS B. **Serotyping of human lymphocyte antigens: preliminary trials on long term kidney homograft survivors** Histocompatibility Testing. Nacional Academy os Sciences, 83, 1965.

TINCKAM K.; CHANDRAKER A. **Mechanisms and Role of HLA and non-HLA Alloantibodies.** Clin J Am Soc Nephrol 1: 404–414, doi: 10.2215/CJN.00270106. 2006.

TORRES M.; OLIVEIRA D.; PEREIRA N.; ALENCAR I.; RODRIGUES C; SALOMÃO I. **HLA antibodies and donor selection** . Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009.

URIST MR, MIKULSKI A, BOYD SD. **A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks**. ARCH SURG. ;110(4):416-28. 1975.

VANDEVORD P. , NASSER S.M , WOOLEY P. **Immunological responses to bone soluble proteins in recipients of bone allografts** Journal of Orthopaedic Research 23 1059-1064. 2005.

WARD W. ; HEISE E.; BOLES C.; KIGER D, GAUTREAUX M. ; RUSHING J.; SMITH B.; BULLARD D. **Human Leukocyte Antigen Sensitization after Structural Cortical Allograft Implantations**. Clinical Orthopaedics And Related Research Number 435, pp. 31–35. 2005.

WARD W; GAUTREAUX M;; LIPPERT D, BOLES C. **HLA Sensitization and Allograft Bone Graft Incorporation** Clin Orthop Relat Res (2008)

XAVIER SP, SILVA ER, KAHN A, CHAUSHU L, CHAUSHU G. **Maxillary Sinus Grafting with Autograft Versus Fresh-Frozen Allograft: A Split-Mouth Evaluation of Bone Volume Dynamics**. Maxillofac Implants. Sep-Oct;30(5):1137-42. doi: 10.11607/jomi.3924. 2015.