

FACULDADE DE ODONTOLOGIA SETE LAGOAS
CENTRO DE POS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

JOSE EDSON DE SOUZA ANDRADE

ANALISE CRITICA DOS ENXERTOS APLICADOS A IMPLANTODONTIA
REVISAO DE LITERATURA

RECIFE-PE

2017

JOSE EDSON DE SOUZA ANDRADE

ANALISE CRITICA DOS ENXERTOS APLICADOS A IMPLANTODONTIA

REVISAO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas – Centro de Pós-Graduação em Odontologia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Gilmar Poli de Arruda.

RECIFE-PE

2017

Andrade, José Edson de Souza

Análise crítica dos enxertos aplicados à implantodontia: revisão de literatura/José Edson de Souza Andrade – Recife, 2017.

57 f.

Orientador: Gilmar Poli Arruda

Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas, 2017.

Bibliografia: f. 51-57

1. Enxerto ósseo 2. Biomateriais 3. Células-tronco 4. Terapia tissular 5. Complicações pós-operatórias.

I. Título

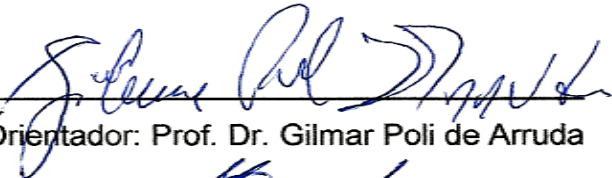
II. Gilmar Poli Arruda


FACULDADE DE TECNOLOGIA SETE LAGOAS - FACSETE

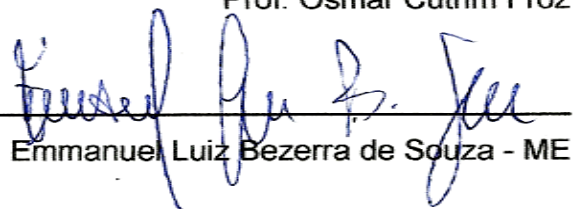
Monografia intitulada “**Análise Crítica dos Enxertos Aplicados à Implantodontia**” de autoria do aluno José Edson de Souza Andrade, apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de especialista em implantodontia.

Aprovado em 18 de Novembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA


Orientador: Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda


Prof. Osmar Cutrim Froz


Prof. Emmanuel Luiz Bezerra de Souza - ME

RECIFE
2017

Resumo

O objetivo desta revisão bibliográfica foi fazer uma análise crítica dos diversos tipos de enxertos que vêm sendo utilizados na recomposição de defeitos ósseos em implantodontia, onde vários biomateriais têm sido misturados com fatores de crescimento, como a rhBMP-2, PRP, PRF e aspirado de medula óssea, na busca de se adicionar o efeito da osteoindução aos biomateriais osteocondutores. Porém, os resultados clínicos ainda são inconsistentes. A engenharia tecidual, fundamentada na tríade cultura de células apropriadas, arcabouços (scaffolds) e modificadores da resposta biológica, surge como uma alternativa visionária, possibilitando a formação do tecido de interesse, seja ele ósseo, cartilaginoso, adiposo, dentina, etc.

Palavras-chave: Enxerto ósseo. Biomateriais. Células-tronco. Terapia tissular. Complicações pós-operatórias.

Abstract

The objective of this literature review was to critically analyze the different types of grafts that have been used in the recombination of bone defects in implantology, where several biomaterials have been mixed with growth factors such as rhBMP-2, PRP, PRF and aspirate of bone marrow, in order to add the effect of osteoinduction to the osteoconductive biomaterials. However, the clinical results are still inconsistent. Tissue engineering, based on the triad of appropriate cell culture, scaffolds and biological response modifiers, emerges as a visionary alternative, allowing the formation of tissue of interest, be it bone, cartilaginous, adipose, dentin, etc.

Key words: Bone graft. Biomaterials. Stem cells. Tissue therapy. Postoperative complications.

Sumário	
1.Introdução	07
2.Revisão da Literatura	10
2.1.Biologia Óssea.....	10
2.2.Tipos de Enxertos.....	12
2.2.1Autógenos ou Autólogos.....	18
2.2.2 Xenógenos.....	21
2.2.3 Alógenos, Homógenos ou Homólogos.	24
2.2.4 Aloplásticos ou Sintéticos	28
2.3.Remodelação Óssea nos Enxertos	31
2.4.Complicações dos Enxertos Ósseos	33
2.4.1Complicações nas Áreas Receptoras	33
2.4.2Complicações nas Áreas Doadoras	35
3.Proposição.....	36
4.Discussão	37
4.1.Indicações e Restrições.....	37
4.2.Uso das BMPs e Células Tronco.....	43
4.3.Consolidação da remodelação dos enxertos.....	47
4.4.Complicações dos Enxertos	48
5.Conclusões	49
6.Referências Bibliográficas	51

1. Introdução

Em 1965, Gosta Larsson entrou para a história como o primeiro paciente a receber uma prótese odontológica fixada por implantes, graças à descoberta acidental do fenômeno da osseointegração pelo médico suíço P-I Bramemark (ROSSETTI e BONACHELA, 2015).

Os implantes eram instalados inicialmente onde existia osso suficiente para fixá-los, independentemente da reabilitação protética que seria iniciada posteriormente. Com o passar dos anos esse conceito mudou e a instalação dos implantes passou a ser guiada pelo planejamento reverso à partir da reabilitação protética planejada. Assim, o sucesso desse planejamento protético passou a depender da disponibilidade óssea na região a ser reabilitada (SHIBLI, 2017).

Considerando que o osso é um tecido conjuntivo dinâmico e que se modifica ao longo da vida, nos casos onde o processo de remodelação óssea apresenta-se em desequilíbrio e há reabsorção que inviabiliza a instalação dos implantes em sua posição ideal, o procedimento de enxerto ósseo pode ser realizado para suprir essa deficiência (MISCH, 2008).

O enxerto ósseo é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns em todo o mundo. Na odontologia, o transplante de osso é utilizado com bastante frequência em decorrência da perda dentária, ocasionando a reabsorção do rebordo alveolar, com perda de 40 a 60% das suas dimensões nos primeiros dois anos, dificultando o processo reabilitador (LEÃO, 2016).

O osso autógeno é considerado o padrão-ouro nos procedimentos regenerativos por suas propriedades de osteocondução, osteoindução e osteogênese. É excelente osteocondutor por possuir uma estrutura que permite conduzir células, fluidos e vasos sanguíneos para o defeito ósseo. Ademais, caracteriza-se como osteoindutor pela presença de substâncias que levam à diferenciação de células mesenquimais do hospedeiro em osteoblastos e é o único material que propicia a osteogênese, pois carrega células viáveis para participar do

processo de formação óssea. Entretanto, o enxerto autógeno apresenta algumas desvantagens como a morbidade aumentada, risco cirúrgico (danos a estruturas locais, como nervos e vasos sanguíneos), maior tempo cirúrgico, custos elevados ao paciente, além de disponibilidade limitada e reabsorção imprevisível. Diante das limitações citadas, existe uma constante busca por substitutos ósseos com características similares à do osso autógeno (MISCH, 2008; SHIBLI et al, 2016).

Dentre as características desses materiais substitutos ósseos, três delas são desejáveis: Osteoindução, osteocondução e osteogênese. Entretanto, esses biomateriais, em sua maioria, possuem apenas a propriedade osteocondutora. A primeira abordagem para melhorar as propriedades dos biomateriais osteocondutores é a sua mistura com o osso autógeno. Porém, essa abordagem não exclui a morbidade no sítio doador do enxerto autógeno. Também tem sido indicada a mistura dos biomateriais com fatores de crescimento, como a rhBMP-2, plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas e aspirado de medula óssea (HALLMAN et al, 2001; SHIBLI et al, 2016).

Para fins didáticos, adotamos nesta revisão a classificação dos diversos tipos de enxertos de acordo com a sua origem, dividindo-os em autógenos ou autólogos; homogêneos, homólogos ou alógenos; xenógenos; e aloplásticos ou sintéticos (DANTAS, 2016). Buscamos revisar o processo de remodelação nos enxertos e as complicações cirúrgicas que podem advir da remoção e instalação desses enxertos nas áreas respectivas. Além disso, nos propusemos a fazer uma análise crítica dos diversos tipos de enxertos que vêm sendo utilizados na recomposição de defeitos ósseos em implantodontia, considerando os recentes avanços no conhecimento dos mecanismos biológicos que governam a regeneração óssea, onde se tem permitido a clonagem das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e a sua produção em larga escala para uso clínico.

Finalmente, verificamos que o uso das células-tronco nas pesquisas tem permitido um avanço significativo na odontologia regenerativa, surgindo como uma alternativa visionária para o restabelecimento da função e da estética. As pesquisas em todas as áreas das terapias avançadas, associando o uso de células-tronco com fatores de crescimento e biomateriais osteocondutores, que funcionam como arcabouço para essas células-tronco têm buscado induzir a diferenciação das

células-tronco e a formação do tecido de interesse, seja ósseo, cartilaginoso, adiposo, etc. (MAGINI, 2015)

2. Revisão Da Literatura

2.1. Biologia Óssea

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo cuja matriz extracelular é mineralizada, característica esta que lhe confere rigidez e resistência. As funções do osso são a hematopoiese, a reserva mineral e a manutenção da integridade estrutural, existindo no tecido ósseo células formadoras e degradadoras de matriz óssea. A medula óssea é um dos locais onde muitas células importantes se originam. Classicamente, as células-tronco originadas da medula óssea se dividem em mesenquimais e hematopoiéticas. As hematopoiéticas se subdividem nas linhagens mielóide (eritrócitos, plaquetas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, macrófagos, osteoclastos, células dendríticas) e linfóide (linfócitos T e B). (PITTENGER et al., 1999).

As células da linhagem linfóide são responsáveis por grande parte da resposta imune na defesa contra os microrganismos invasores. De linhagem mesenquimal, os osteoblastos são os responsáveis pela produção da matriz óssea. Já os osteoclastos, de linhagem mielóide, são os responsáveis pela reabsorção da matriz óssea. Os linfócitos, quando entram em contato com os microrganismos invasores, secretam uma citocina chamada Rankl – receptor ativador do fator nuclear κ B/ligante, que se liga ao receptor Rank da membrana do osteoclasto, ativando a osteoclastogênese. A OPG (osteoprotegerina) é produzida por células mesenquimais osteoprogenitoras e osteoblastos, sendo considerada outro receptor do Rankl e, quando se liga a ele, impede a fusão e ativação dos osteoclastos. (ARANA-Chavez e BRADASCHIA-Correa, 2009).

Os osteoblastos e células de revestimento ósseo podem apresentar moléculas em sua membrana plasmática, o Rankl e a OPG, que atuam como ativadores e inibidores, respectivamente, da atividade dos osteoclastos. (ARANA-CHAVEZ e BRADASCHIA-CORREA,2009).

A matriz extracelular do tecido ósseo é composta por uma fase orgânica e uma fase mineral. A matriz orgânica é composta por 85% de colágeno do tipo I; 5%

de colágeno do tipo III e V; e os 10% restantes são proteínas não colágenas (osteocalcina, osteonectina, sialoproteína óssea-BSP, osteopontina-OPN), proteoglicanos/glicosaminoglicanos, além de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e proteínas séricas. A fase mineral da matriz óssea é composta por fosfato de cálcio na forma de cristais de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). A proporção entre as fases orgânica e mineral na matriz é de 20% orgânica, 65% mineral e os 15% restantes são de água (KATCHBURIAN E ARANA-CHAVEZ, 2004 apud CORRÊA,2011).

A osteopontina (OPN) é uma das proteínas não colágenas mais abundantes da matriz orgânica dos tecidos mineralizados, além de estar presente em todos os fluidos corporais, sendo primariamente isolada do osso de ratos, humanos e bovinos (FRANZEN e HEINEGARD,1985; PRINCE et al., 1987). A osteopontina também apresenta a capacidade de ligar células ósseas à hidroxiapatita, sendo um agente de união (YOUNG et al. 1991 apud CORREA, 2011).

O tecido ósseo pode ser formado por meio de dois processos distintos de ossificação: A diferenciação de células precursoras mesenquimais, diretamente em osteoblastos, como observado no desenvolvimento dos ossos faciais (ossificação intramembranosa); e o processo de ossificação sobre um modelo de cartilagem intermediária, presente no desenvolvimento dos ossos longos (ossificação endocondral). (BARON, 2008)

2.2. Tipos de Enxertos

O enxerto ósseo é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns em todo o mundo. Na odontologia, o transplante de osso é utilizado com bastante frequência em decorrência da perda dentária, ocasionando a reabsorção do rebordo alveolar, com perda de 40 a 60% das suas dimensões nos primeiros dois anos, dificultando o processo reabilitador. Antes de transcorrermos sobre os diferentes tipos de enxertos, cabe inicialmente diferenciar as terapias avançadas dos enxertos ósseos ou de tecido mole. Entende-se como sendo enxerto quando um tecido é retirado de um local e é depositado em outro para exercer a mesma função que exercia em seu local de origem. Já quando um tecido ou células são retirados de seu local de origem para serem colocados em outro local, e que tenha por finalidade uma função distinta da que exercia em seu local de origem, caracteriza-se uma Terapia Celular. Por sua vez, quando as células são manipuladas em laboratório e organizadas em uma disposição tridimensional, caracteriza-se a Engenharia Tecidual. E, quando as células são propositalmente alteradas geneticamente para uso terapêutico, é considerada Terapia Gênica (LEÃO e OLIVEIRA, 2016).

O CFO – Conselho Federal de Odontologia proíbe o uso de terapias avançadas na prática clínica odontológica. As terapias avançadas englobam as terapias celulares avançadas, engenharia tecidual e terapias gênicas (Resolução CFO-154/2015).

No Brasil existem grupos de pesquisa que trabalham em todas essas áreas. Porém, as que parecem ter um futuro mais promissor e de uso direto são as células-tronco do tipo mesenquimais (MSC), que são células-tronco adultas (ASC) obtidas à partir do isolamento das células de tecidos maduros. As células tronco multipotentes com potencial para se transformar em células formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) são as mais estudadas. Aquelas derivadas da medula óssea, que podem ser facilmente obtidas por aspiração no osso ilíaco, manipuladas em laboratório e reintroduzidas no mesmo paciente, são as células que têm atraído mais atenção dos pesquisadores (CARVALHO, 2010).

Em um estudo clínico randomizado com tomografia computadorizada de feixe cônico e histomorfométrico foi encontrado um percentual de tecido mineralizado similar ao da enxertia autógena, quando foi utilizado um aspirado de medula óssea autóloga, conferindo um potencial osteogênico ao bloco enxertado, devido à presença de células-tronco mesenquimais com capacidade de diferenciação em osteoblastos. Essas células são aspiradas (juntamente com outras células) e diretamente introduzidas no sítio da lesão óssea, demonstrando ser uma técnica simples, de baixo custo e pouca morbidade (COSTA et al.,2013).

As células-tronco embrionárias podem ser usadas em estudos no Brasil, porém, estas células têm-se demonstrado não adequadas para restaurar órgãos e tecidos em aplicação direta, pois em modelos animais predispõem à formação de teratomas (LEAO e OLIVEIRA, 2016).

A diferença básica quanto à natureza das células-tronco está na existência de células-tronco embrionárias e células precursoras do organismo já desenvolvido, chamadas de células-tronco adultas ou somáticas (ASC). As células-tronco adultas têm sido isoladas e caracterizadas em diferentes tecidos do corpo, como medula óssea, cordão umbilical, encéfalo, epitélio, polpa de dente e tecido adiposo (BARRY e MURPHY, 2004).

As células-tronco mesenquimais (MSC) são consideradas grandes candidatas para aplicação em terapia celular devido a serem de fácil obtenção; poderem ser obtidas do próprio paciente; poderem ser obtidas de número de células adequado para transplante, devido à alta capacidade de proliferação celular *in vitro*; terem capacidade multipotente de diferenciação celular; serem de fácil manipulação no laboratório; serem pouco imunogênicas; e possuírem habilidade de integração no tecido hospedeiro e interação com o tecido circunjacente. Entretanto, o ponto crítico é que os cientistas ainda não conhecem todos os fatores envolvidos no controle da autorrenovação (ou automultiplicação) e diferenciação celular (controladas por genes específicos, a exemplo do Runx-2 e da BMP-2, no caso da diferenciação em osteócitos), tampouco os efeitos crônicos *in vivo* decorrentes da infusão de MSC. Não obstante, a capacidade das MSCs de se diferenciarem em tecidos de linhagem mesodérmica, como o muscular esquelético, o ósseo, o cartilaginoso e o adiposo,

fortalecem o seu potencial de aplicação no campo da medicina/odontologia regenerativa (PITTENGER et al, 1999).

Há ainda algumas barreiras que dificultam o progresso das pesquisas em humanos, não apenas éticas e religiosas envolvendo as células-tronco embrionárias, mas, principalmente, devido à instabilidade quanto ao potencial oncogênico das células-tronco induzidas e à dificuldade de integração dessas células transplantadas com o tecido do hospedeiro (SAKAI et al., 2012).

A engenharia tecidual, fundamentada na tríade cultura de células apropriadas – arcabouços – modificadores da resposta biológica, surge como uma alternativa visionária para o restabelecimento da função e estética. Existe uma linha de pesquisa na UFSC nesse sentido, onde o grupo procura o desenvolvimento de biomateriais que substituam os tecidos doadores autógenos. Nesse contexto, os arcabouços (scaffolds) apresentam importância essencial para o crescimento de células e o desenvolvimento de neotecidos. O ácido polilático coglicólico (PLGA), o ácido poli-D/L-lático (PLDLA), a beta tricálcio fosfato (b-TCP) e a hidroxiapatita (HA), têm sido utilizados como estrutura tridimensional para a finalidade proposta. Um dos objetivos do grupo de pesquisa é desenvolver um arcabouço poroso de PLGA e cerâmica bifásica incorporado com sinvastatina, para engenharia de tecido ósseo. Tratando-se de estudos *in vivo*, o grupo de pesquisa avaliará a capacidade osteoindutora do PLGA/HA, utilizado isoladamente ou em associação com a sinvastatina, e possíveis reações inflamatórias relacionadas com o uso da sinvastatina. Com o auxílio de imunohistoquímica, será avaliada, comparativamente, a concentração de proteínas ósseas das amostras dos locais enxertados, através da qual se medirá a concentração local de osteopontina, osteocalcina e fosfatase alcalina (MAGINI et al. 2015).

A nanotecnologia tem permitido formar nanofibras poliméricas, obtidas por eletrofiação à partir de forças eletrostáticas. Essas nanofibras são usadas como dispositivos de liberação controlada de drogas para desinfecção intracanal ou como arcabouço para promoção da regeneração do complexo dentino-pulpar. O avanço da bioimpressão na medicina é também uma tecnologia que irá liderar a área de reparação de órgãos e tecidos de maneira geral. Alguns centros de estudo no mundo já fazem impressão de estruturas cardíacas, cartilagem e fígado, e os

resultados pré-clínicos, ou seja, em animais de grande porte, são promissores. A medicina e a odontologia regenerativa vêm avançando baseadas em um tripé previamente definido na Engenharia de Tecidos. É preciso ter células-tronco, um arcabouço (por exemplo, uma malha de nanofibras ou uma estrutura 3D em um biomaterial degradável que funcione como um arcabouço para essas células-tronco), e moléculas de sinalização, que são fatores de crescimento, que levam à diferenciação de células-tronco e possibilitam a formação do tecido de interesse (osso, cartilagem, dentina, etc). (BOTTINO, 2017).

O material de enxerto ideal deve ter disponibilidade ilimitada sem comprometer a área doadora; promover a osteogênese; não apresentar resposta imunológica do hospedeiro; revascularizar rapidamente; estimular a osteoindução; promover a osteocondução; ser substituído completamente por osso em quantidade e qualidade semelhante ao do hospedeiro. (ARTZI et al., 2005).

As principais situações clínicas para uso dos substitutos ósseos na implantodontia são:

- Preservação do volume do rebordo ósseo existente no momento da exodontia e/ou aumento do volume deste além do existente;
- Levantamento do seio maxilar;
- Preenchimento de fenestrações ósseas e gaps na instalação de implantes imediatos;
- Tratamento de peri-implantite;
- Defeitos horizontais e verticais de rebordo. (DANTAS et al., 2016)

Na área médica ou biomédica, o biomaterial compreende uma substância ou conjunto de substâncias farmacologicamente inertes, de origem natural ou sintética, utilizadas com a finalidade de tratar, substituir ou aumentar qualquer tecido biológico que tenha sido lesionado ou perdido, que podem ser utilizados de maneira transitória ou definitiva. Esse material deve possuir características de biocompatibilidade, previsibilidade, aplicabilidade clínica, ausência de risco transoperatório, aceitação pelo paciente, não ser carcinogênico ou pirogênico, apresentar estabilidade química e biológica, resistência mecânica e elástica adequadas, e ter baixo custo. A biocompatibilidade é uma propriedade que os materiais devem apresentar para que eles possam ser utilizados em um sistema biológico sem provocar reações adversas

e sem impedir a diferenciação tecidual característica do local da implantação. Entre as reações adversas que podem ser identificadas clinicamente com os biomateriais estão a resposta inflamatória aguda e crônica e a resposta imune. Clinicamente, a inflamação aguda é caracterizada pelos sinais clássicos de tumor, calor, rubor, dor e perda parcial da função. Essa inflamação aguda pode evoluir de quatro maneiras diferentes: Regeneração (quando o tecido lesado é substituído pelo mesmo tipo de tecido); cicatrização (quando há destruição tecidual e substituição por tecido fibroso); formação de abscesso (caracterizado pela instalação de agentes piogênicos); e progressão para a inflamação crônica. A inflamação crônica é caracterizada pela ausência, ou pouca evidência, dos sinais clássicos do processo inflamatório. Uma das possíveis evoluções da inflamação crônica é a reação de corpo estranho, a qual é caracterizada pelo encapsulamento ou expulsão de uma matéria morta que foi implantada no organismo, mas que é muito grande para ser fagocitada. (MONTENEGRO e FRANCO, 1999).

Os biomateriais para enxerto ósseo podem ser classificados de acordo com a sua origem em quatro grandes famílias (DANTAS et al., 2016).

- Autógenos ou autólogos;
- Homólogos , homólogos ou alógenos;
- Xenógenos;
- Alopásticos.

Materiais xenógenos são derivados de indivíduos de espécies diferentes; os alógenos são aqueles obtidos de indivíduos da mesma espécie, porém, geneticamente diferentes; já os alopásticos são substitutos ósseos de origem sintética (SHIBLI et al.,2016).

Ainda na linha de classificação dos biomateriais, eles também podem ser considerados (VILLACA et al., 2005 apud DANTAS et al., 2016):

1. Bioestáveis – permanentes, utilizados na substituição por tempo indeterminado do tecido lesado; ou

2. Bioabsorvíveis (temporários).

Além disso, em função das suas características físico-químicas resultantes do seu processamento, esses materiais são descritos como orgânicos e inorgânicos (onde os componentes orgânicos são removidos por meio de processo químico). (DANTAS et al., 2016)

2.2.1 Autógenos ou Autólogos

O osso autógeno é considerado o padrão-ouro nos procedimentos regenerativos por suas propriedades de osteocondução, osteoindução e osteogênese. É excelente osteocondutor por possuir uma estrutura que permite conduzir células, fluidos e vasos sanguíneos para o defeito ósseo. Além disso, caracteriza-se como osteoindutor pela presença de substâncias que levam à diferenciação de células mesenquimais do hospedeiro em osteoblastos e é o único material que propicia a osteogênese, pois carrega células viáveis para participar do processo de formação óssea. A atividade osteogênica das células do enxerto ósseo autógeno tem a duração de quatro semanas (Fase I). Já a sua atividade osteoindutora pela liberação das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) permanece entre duas semanas e seis meses, com o pico em seis meses (Fase II). A fase III é caracterizada pela atividade osteocondutora, que é mantida por meio de sua matriz inorgânica. E, finalmente, a atividade osteopromotora dos enxertos autógenos ocorre quando são utilizados os enxertos em blocos, onde a cortical atua como membrana (MISCH, 2008).

A enxertia óssea autógena à partir de sítios doadores intra-buciais apresenta boa incorporação e pouca reabsorção, mantendo assim o volume ósseo enxertado. Na cavidade bucal se destacam como sítios doadores o mento, o ramo mandibular, o túber, o processo coronóide, o zigoma e o tórus. Esses sítios apresentam vantagem em relação aos sítios extraorais, pois permitem melhor acesso cirúrgico, ausência de cicatriz cutânea, redução de tempo cirúrgico, realização sob anestesia local, diminuição da morbidade pós-operatória, menor custo financeiro, realização da técnica em consultório dentário, técnica melhor aceita pelos pacientes, e volume ósseo mantido de forma previsível, com reabsorção mínima. Contudo, a desvantagem da área intra-bucal é a quantidade limitada de tecido doador (MISCH, 1997).

Para reconstruções de perdas ósseas maiores, as áreas doadoras externas de osso autógeno são o osso ilíaco, a calota craniana e a tíbia; e em proporção menor, a fíbula e a costela (KUABARA et al.,2000).

Os enxertos podem ser em bloco, que são peças sólidas tanto do osso cortical quanto do osso medular; ou particulado, sendo principalmente de osso medular. (OLIVEIRA et al., 2002).

O osso coletado da crista ilíaca é o local doador de escolha para os enxertos ósseos de defeitos grandes nos maxilares. A principal vantagem é o seu amplo volume. A porção externa do enxerto é quase que completamente cortical, com osso esponjoso abundante na sua parte inferior (MISCH, 2000).

A área retirada escolhida é a parte superior da crista ilíaca, onde a incisão é feita em planos até o acesso à crista óssea (OLIVEIRA et al., 2002).

Quando a reconstrução engloba altura e espessura, simultaneamente, a crista ilíaca é a área mais indicada. Já para as reconstruções em espessura, a calota craniana é mais vantajosa, tendo em vista que há pouca remodelação do enxerto durante o período de reparo, além de apresentar um pós-operatório com um mínimo de sintomatologia e um menor período de internação hospitalar (CARVALHO et al., 2010).

Segundo KUABARA et al., 2000, as complicações pós-operatórias estão relacionadas à quantidade de osso retirado da crista ilíaca, podendo ocorrer hemorragia interna, com extensas áreas de hematoma e dor; penetração na área abdominal e lesões nas vísceras, além de ruptura do nervo lateral femoral cutâneo, o que provoca parestesia parcial ou definitiva da porção lateral da coxa e dificuldade no caminhar. Já a calota craniana é uma área caracterizada por osso cortical e pouco osso medular, tendo a mesma origem embrionária da mandíbula (membranosa), sendo indicada para reconstrução de amplas áreas, sendo os ossos de escolha o parietal e o occipital. Os riscos e complicações da sua remoção são bem reduzidos e há poucos relatos de complicações na literatura.

Quando for escolhido o osso da calota craniana, pela natureza densa da cortical, os implantes são colocados de 6 a 8 meses após a realização dos enxertos; e quando for usado osso da crista ilíaca, esse tempo de espera deve ser de 4 a 6 meses (FILHO et al., 2001).

A fíbula é uma área doadora que permite grandes reconstruções e tem como vantagens a baixa morbidade do sítio doador, sendo um enxerto de fácil obtenção. (CUNHA FILHO et al., 2004).

A costela tornou-se um local doador menos favorável na reconstrução maxilofacial para a inserção de implantes, pois o risco de morbidez pós-operatória é relativamente alto (MISCH et al., 2000).

Assim, apesar de o osso autógeno ser o material de primeira escolha e das suas características *sui generis*, apresenta algumas desvantagens como a morbidade aumentada, risco cirúrgico (danos a estruturas locais, como nervos e vasos sanguíneos), maior tempo cirúrgico, custos elevados ao paciente, além de disponibilidade limitada e reabsorção imprevisível. Diante das limitações citadas, existe uma constante busca por substitutos ósseos com características similares à do osso autógeno (SHIBLI et al., 2016).

2.2.2 Xenógenos

O osso bovino desproteínizado (xenógeno) é atualmente o material mais pesquisado dentre os substitutos ósseos, por apresentar estrutura física e química similares às da matriz do osso humano. O osso bovino é uma hidroxiapatita natural, produzido pela extração química de seu componente orgânico em baixas temperaturas. O osso bovino não induz reações imunológicas, uma vez que se trata de material acelular e desproteínizado. Todavia, como sabemos, qualquer material estranho ao organismo é essencialmente reconhecido pelo sistema imune (SHIBLI et al.,2016).

De acordo com a Teoria da Reação Imune a Corpo Estranho, descrita por Tomas Albrektsson, todo biomaterial tem uma interação com o organismo que perdura pelo tempo de contato desse material com o tecido ósseo. Durante a regeneração/reparação óssea, em geral há uma fase inflamatória da qual a osseointegração é dependente, ou seja, existe um equilíbrio que é representado por um intervalo imunológico e inflamatório, ideal para que ocorra a osseointegração. No final, atinge-se um equilíbrio homeostático, daí o termo “equilíbrio de corpo estranho” (TRINDADE et al. , 2016).

O osso bovino pode ser encontrado nas formas de bloco ou particulado. Na estrutura desse material os seus poros garantem excelente capacidade de osteocondução, além de exercer suporte biomecânico na estabilização do coágulo sanguíneo, nas fases iniciais da reparação óssea. A textura do osso bovino contribui para a migração celular de osteoblastos do leito adjacente, assim como de capilares e tecido perivascular. Sua estrutura também contém uma excelente fonte de cálcio, relevante para o processo de cicatrização óssea. Com a ausência de componentes orgânicos, a estrutura mineral composta por cristais de hidroxiapatita auxilia na atividade de osteoblastos e na deposição da matriz óssea. O osso bovino tem sido indicado nos casos de preservação de rebordo alveolar pós-extração; aumento horizontal e/ou vertical de rebordo alveolar; ao redor de defeitos ósseos peri-implantares; levantamento de seio maxilar; e ainda nas cirurgias periodontais regenerativas. Geralmente, possui bons resultados quando associado às membranas absorvíveis colágenas, que nos últimos anos vem se tornando material

de escolha na regeneração tecidual guiada (RTG) e na regeneração óssea guiada (ROG). (SHIBLI et al.,2016).

ROG – Regeneração Óssea Guiada e RTG – Regeneração Tecidual Guiada (terminologia mais utilizada em Periodontia) são terminologias referentes a um mesmo princípio, que se traduz em isolar mecanicamente um sítio com potencial regenerativo da interferência de células indesejáveis. Para esse isolamento, utilizam-se membranas que são classificadas, grosso modo, em membranas não reabsorvíveis (normalmente de politetrafluoretileno) e membranas reabsorvíveis (normalmente de colágeno, dura-mater, cartilagem animal, ácido poliláctico e vycril). Hoje temos as membranas de PTFE denso, que são bem diferentes das membranas de PTFE expandido, utilizadas nas décadas de 1980 e 1990. A seleção da membrana baseia-se no tipo e extensão do defeito a ser tratado, sendo que a seleção equivocada ou inapropriada resultará em problemas com o volume ósseo ganho e, algumas vezes, no total fracasso do procedimento cirúrgico. (SHIBLI et al.,2016).

Dentre as possibilidades abertas pelas novas membranas de PTFE, a mais interessante delas é o ganho de tecido queratinizado. A superfície regentex da membrana de PTFE é capaz de se agregar aos componentes do sangue, principalmente aos fibroblastos, que formarão um novo tecido queratinizado no local. Desta forma, a formação óssea ocorre abaixo da membrana e, ao mesmo tempo, ocorre a formação de tecido queratinizado sobre a membrana. Há muitos relatos de que a reabsorção osteoclástica não ocorre quando utilizado este material pela simples ausência de proteínas; ou que essa reabsorção possa ser retardada. Outros acreditam que esse material pode ser reabsorvido e substituído por novo osso em longo prazo (MELO et al., 2017). O osso bovino pode ser obtido de dois tipos diferentes de osso, cortical e esponjoso, em variadas formas, contendo ou não a presença de colágeno. Seus componentes orgânicos são eliminados através de condições controladas de pH e temperatura. Não obstante a hidroxiapatita bovina representar o material substituto ósseo com maior nível de evidências científicas para enxertia óssea em defeitos periodontais, existem estudos que demonstraram melhores resultados obtidos com o osso equino, quando comparados ao osso bovino. A substituição da calcinação no processamento do Bio-Gen (Bioteck, Itália), comumente observada em materiais de origem bovina, preserva as propriedades

biológicas desse tecido, favorecendo a colonização celular. O Bio-Gen é produzido por meio de processos enzimáticos de baixa temperatura, mantendo a matriz óssea sem modificação em nível estrutural durante a eliminação da matéria orgânica. (SMIESZEK-WILCZEWSKA, KOSZOWSKI, PAJAK, 2010).

2.2.3 Alógenos, Homógenos ou Homólogos.

Como o material xenógeno não contém propriedades osteoindutoras, uma opção seria a utilização de materiais osteocondutores e com possível capacidade osteoindutora. De acordo com relatos na literatura, os substitutos ósseos de origem alógena podem possuir capacidade osteoindutora pela exposição de agentes osteoindutores (proteínas morfogenéticas ósseas – BMPs) durante o processo de desmineralização do mesmo. Entretanto, essa capacidade osteoindutora ainda tem sido questionada. As BMPs podem se apresentar sob duas formas: a) proteínas morfogenéticas ósseas derivadas do osso; e b) proteínas morfogenéticas ósseas recombinantes humanas (rhBMP). A rhBMP tipo 2 (rhBMP-2) tem sido a proteína morfogenética óssea mais utilizada atualmente. Essa proteína resulta de um processo de engenharia genética da proteína natural humana, sintetizada pela bactéria *Escherichia coli*. O recombinante humano da BMP-2 (rhBMP-2) apresenta, como mencionado, propriedade osteoindutora. No entanto, devido à sua rápida degradação, há a necessidade da associação com um carreador, um material com capacidade biológica de sustentar esta proteína. Esses carreadores são muito importantes no desenvolvimento e na aplicação clínica das BMPs, sendo amplamente estudados (YAMAMOTO, TAKAHASHI, TABATA, 2003).

Para a aplicação clínica em humanos, a rhBMP-2 vem sendo associada a uma esponja reabsorvível de colágeno bovino do tipo 1 (ACS – absorbable collagen sponge). No Brasil, a ANVISA aprovou a comercialização e o uso clínico em humanos da rhBMP-2/ACS no ano de 2008 (BESSA, CASAL, REIS, 2008).

Uma questão importante, e que ainda está em aberto, é saber qual a influência da aplicação de BMP em enxertos homógenos. Considera-se que o uso de indutores ósseos em Odontologia, principalmente a BMP, em combinação com enxertos homógenos, carece de estudos controlados. Os efeitos da aplicação de rhBMP-2 em calvárias de coelhos em associação com beta tricálcio fosfato, fosfato de cálcio bifásico e osso bovino mineral resultaram em uma maior formação óssea, quando comparada com os substitutos ósseos sozinhos (ROSSETTI e BONACHELA, 2015).

A utilização de osso alógeno fresco congelado advindo de banco de tecidos musculoesqueléticos tem ganhado espaço no Brasil devido às melhorias nas técnicas de captação, rastreabilidade, período de quarentena e processamento (SHIBLI et al.,2016).

Quanto ao processamento, podem ser Liofilizados – FDBA – freeze dried bone allografts; Mineralizados Liofilizados – FDBA – freeze dried bone allografts; Desmineralizados Liofilizados – DFDBA – desmineralized freeze-dried bone allografts; Fresco Congelado – FFBA – fresh frozen bone allografts. Sendo este último o único disponível no Brasil. O osso fresco congelado – FFBA – tem sido utilizado com sucesso há 20 anos em cirurgias ortopédicas. Quanto às desvantagens do osso alógeno está à possibilidade de transmissão de doenças, além da possível redução na capacidade de osteoindução após esse material ser processado, seja pelo método de congelamento ou liofilização. Uma das grandes dificuldades na avaliação dos resultados deste material é a existência de poucos trabalhos que demonstrem a sua aplicação com acompanhamentos longitudinais. Em um acompanhamento clínico de 12 anos, evidenciou-se a reabsorção total do enxerto homogêneo utilizado para reconstrução maxilar, sugerindo que o mesmo não foi incorporado pelo tecido do hospedeiro, mesmo com o sucesso da restauração implantossuportada. Presumiu-se que, devido ao osso homogêneo ser extremamente corticalizado e mineralizado, a penetração de células osseoprogenitoras em sua intimidade ficou prejudicada, ocorrendo apenas essa penetração na interface entre o osso hospedeiro e o osso homogêneo. Isso promoveu somente nessa interface os novos sítios de formação óssea. Contudo, em áreas mais afastadas dessa interface, observou-se tecido ósseo inerte e sem ação osteoblástica, devido somente ao seu potencial osseocondutor (MELLO et al., 2016).

O aloenxerto permite ainda sua utilização associada a sangue, concentrado de plaquetas, medula óssea ou até mesmo osso autógeno, para aumentar suas propriedades biológicas. Ao se usar uma fração do sangue rica em plaquetas (PRP ou PRF) para promover o fechamento primário da ferida cirúrgica, como aglutinante de material de enxerto ou mesmo para evitar o colapso do tecido mole, entende-se que as plaquetas estão exercendo sua função primária de promover a hemostasia, mediante a formação de uma rede de fibrina. Entretanto, quando são utilizadas com função distinta da exercida em sua função original, seu uso pode ser

considerado como uma Terapia Avançada. Para se evitar esta discussão interpretativa, o PRP e o PRF foram tratados separadamente das demais terapias avançadas, ainda em pesquisa. O aspirado de medula, material rico em células-tronco hematopoiéticas, possui originalmente a função de hematopoiese, e usá-lo para ganho de tecido ósseo, quer seja pela diferenciação celular, recrutamento de células-tronco mesenquimais ou sinalização celular, trata-se de função distinta da original, sendo, portanto, considerada uma técnica de Terapia Avançada, ainda em fase de pesquisa (LEÃO e OLIVEIRA, 2016).

Autores evidenciaram, através de um estudo em modelo animal, que o uso de osso homogêneo fresco congelado associado ao uso de uma barreira (ROG) repercute em um nível de reconstrução óssea similar ao alcançado por meio de enxertia óssea autógena. Entretanto, foi evidenciado que o período de cicatrização requerido quando do uso da enxertia homogênea é mais longo. Experimentalmente, foi observado um aceleração do processo de incorporação dos enxertos homogêneos quando a terapia celular foi associada. No entanto, na atualidade, a utilização da terapia celular em território nacional só é liberada para uso em pesquisas clínicas, com a devida aprovação do comitê de ética. De todas as formas de reconstrução do tecido ósseo, os enxertos aposicionais (onlay) são considerados os de pior prognóstico, ou seja, os que apresentam as maiores taxas de insucesso, uma vez que não apresentam paredes ósseas para estabilidade e contenção do material de enxertia. Por essa mesma razão, existe uma maior dificuldade na vascularização desses enxertos. A manipulação correta dos tecidos moles para promover o recobrimento total do enxerto através de retalhos viáveis e vascularizados, suturados sem tensão, é também um dos importantes aspectos da técnica de enxertia óssea homogênea. Essa dificuldade de coaptação dos bordos da ferida é o que muitas vezes limita a quantidade de enxerto a ser realizada. Apesar de o osso homogêneo fresco congelado, depois de tratado, ser um material acelular e sem conteúdo protéico, a manutenção da sua matriz óssea torna possível o fenômeno da osteocondução, em que vasos sanguíneos e células vão penetrar no enxerto e, posteriormente, sintetizar matriz óssea, que se unirá ao arcabouço formado pela arquitetura do material enxertado. O sucesso dos enxertos homogêneos está fundamentado na presença de tecido esponjoso no leito receptor, que será preparado adequadamente para permitir a migração dos vasos e células para a área

enxertada. Foi demonstrada formação de novo tecido ósseo nos enxertos homogêneos, em volumes compatíveis aos encontrados nos enxertos autógenos durante o período estudado. As análises imunohistoquímicas se mostraram semelhantes. Entretanto, os enxertos homólogos apresentaram maior presença de TRAP, uma enzima presente nos osteoclastos, que demonstra maior atividade de reabsorção (SPIN-NETO et al., 2014).

Nos enxertos ósseos que visam apenas o ganho de espessura, pode-se lançar mão tanto dos blocos corticais quanto dos blocos córtico-medulares. Nos casos de enxertos homogêneos verticais, sabe-se que é necessário vascularizar melhor o enxerto. Portanto, é necessária uma porção esponjosa em contato com o leito receptor. Entretanto, uma delgada camada de tecido cortical torna-se importante, pois ela é a responsável pela ancoragem dos parafusos de osteossíntese e, como a vascularização é lenta, é essa cortical que mantém o volume do enxerto durante a incorporação do mesmo (ROSSETTI e BONACHELA, 2015).

Na década passada os enxertos homogêneos congelados ou “banco de osso” foram utilizados em escala considerável nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Porém, os resultados não foram promissores. Inicialmente, esses enxertos contavam com uma boa incorporação ao leito receptor, mas, após dez a 60 meses de carga das restaurações implantossuportadas, havia exposições tardias desses enxertos, resultando em sua remoção completa. Diante desses resultados, existe uma grande e forte tendência a evitar-se os enxertos homogêneos frescos congelados em blocos. (SHIBLI, 2017).

2.2.4 Aloplásticos ou Sintéticos

Os materiais aloplásticos compreendem um grande grupo de materiais, incluindo aqueles constituídos por sulfato e fosfato de cálcio, hidroxiapatitas, vidro bioativo e os polímeros. Da mesma forma como os outros substitutos ósseos, os materiais aloplásticos devem conter espaços abertos de interconexão entre as partículas maiores que 300 micrômetros, conferindo características biologicamente ideais para a penetração vascular e ossificação subsequente (SHIBLI et al., 2016).

Em um estudo realizado em 1981 foi testada a biocompatibilidade do vidro bioativo (VB) sólido, quando implantado em tecidos moles e duros. O material foi considerado compatível biologicamente, já que permitia o crescimento e a divisão de células em cultura e o contato íntimo com células vivas na superfície, além de não produzir reação inflamatória. Foi demonstrado também que o VB sólido teria a propriedade de ser osteoindutivo, levando à disseminação do tecido ósseo ao longo de sua superfície, sendo possível a ocorrência de um completo encapsulamento do vidro por osso. Um material é considerado bioativo quando propicia ou induz respostas biológicas que levam à união do mesmo aos tecidos no qual foi implantado. O vidro bioativo é um substituto ósseo composto basicamente por sílica. Possui como vantagens o baixo custo, quantidade ilimitada, facilidade de manuseio e grânulos uniformes. Como desvantagens, apresenta taxa de reabsorção variável e não possui a propriedade de osteoindução. (FARDIN et al., 2010).

Quando o vidro bioativo entra em contato com os fluidos corporais tem os seus grânulos transformados, após passar por um processo de trocas iônicas. Considera-se que o vidro bioativo possui atividade osteocondutora e osteoestimuladora, por meio de uma série de reações que ocorrem após a implantação desse material no leito receptor. A osteoestimulação é caracterizada pela formação óssea distante das paredes do defeito ósseo. É um material que possui lenta taxa de reabsorção, podendo levar até 24 meses para ser substituído por novo osso (SCHEPERS e DUCHEYNE, 1997).

As biocerâmicas sintéticas têm sido um dos materiais de escolha na Odontologia. As biocerâmicas mais utilizadas são hidroxiapatita (HA), alfa e beta-

fosfatotricálcico (TCP). São bioativas, absorvíveis, atóxicas e não geram resposta inflamatória, imune ou reação de corpo estranho. Sua microarquitetura porosa é osseocondutora. A hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) é um sal à base de cálcio e fosfato que se adere firmemente ao leito ósseo receptor e forma um arcabouço para o reparo ósseo. Porém, tem como desvantagem a impossibilidade de sua fixação ao leito receptor, o que torna difícil sua utilização em fraturas do tipo blowout, pois o bloco de hidroxiapatita cede e fratura quando se tenta utilizar parafusos para sua fixação. Diversos estudos apontam para a utilização promissora do BCP (cerâmicas de fosfato de cálcio bifásico) como substituto ósseo e como uma alternativa viável aos enxertos de osso autógeno. As cerâmicas de fosfato de cálcio apresentam a mesma constituição química inorgânica do osso natural, o que as torna substitutos ósseos promissores no campo ortopédico e maxilofacial. Diferenças nas propriedades físicas desses materiais tais como a proporção cálcio/fosfato, cristalinidade, temperatura de sinterização, podem ter um forte impacto nos resultados biológicos. Uma menor temperatura resulta em mais microporos e em uma maior superfície de contato, o que facilitaria a concentração maior de proteínas (incluindo as BMP) vindas do fluido corporal. As micropartículas liberadas ativam os macrófagos, células gigantes e linfócitos, que vão liberar citocinas, as quais poderiam interagir com as células indiferenciadas, levando à diferenciação em osteoblastos produtores do tecido ósseo, exercendo um papel importante na osteogênese (SILVEIRA, 2015).

A associação sintética entre o beta-fosfatotricálcico e a hidroxiapatita (HA/beta-TCP) tem mostrado bons resultados, tanto para preservação do rebordo alveolar quanto para levantamento do assoalho do seio maxilar e preenchimento de defeitos ósseos. Embora a HA (menos solúvel) tenha a capacidade de manter a área reconstruída por mais tempo, o beta-TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) é reabsorvido mais rápido, deixando lacunas viáveis à invasão dos osteoblastos e consequente formação óssea. A hidroxiapatita é pouco ou não reabsorvível; enquanto o b-TCP é mais prontamente reabsorvido. Beta-tricálcio fosfato (b-TCP) é utilizado desde a década de 70, sendo considerado um substituto ósseo sintético biocompatível, osteocondutor, poroso, radiopaco e substituído por osso de 6 a 18 meses após sua implantação. Sua degradação ocorre concomitantemente à neoformação óssea. Existe semelhança estrutural entre a HA/b-TCP e a porção inorgânica do osso, que

libera íons de cálcio e fosfato no meio biológico durante sua dissolução, imitando o processo de reabsorção/aposição óssea e fornecendo minerais para as células adjacentes à superfície do material, o que leva a acreditar que ao longo do tempo a remodelação óssea substituirá a biocerâmica (HA/b-TCP) por osso vital (MACEDO et al., 2014).

2.3 Remodelação Óssea nos Enxertos

A cicatrização normal do osso, após injúrias, é caracterizada por ações integradas de diferentes células e pode ser dividida em fases sequenciais de inflamação, migração (as plaquetas são as primeiras células recrutadas para reparar a lesão), diferenciação e proliferação de células osteogênicas, síntese de matriz extracelular (MEC), mineralização da matriz osteóide, maturação e remodelação óssea (SHIBLI et al.,2016).

Todo reparo ósseo é um fenômeno celular, e os elementos responsáveis ficam armazenados na medula óssea. Ela produz 200 bilhões de hemácias, 10 bilhões de leucócitos e 400 bilhões de plaquetas diariamente. Sem as hemácias não temos oxigenação para os tecidos; sem os leucócitos, não temos grande parte das células de defesa; e sem as plaquetas, a coagulação estaria comprometida (BENOIST, 2008).

Nos estágios iniciais do processo de trauma, quando ossos e vasos sanguíneos forem rompidos e liberarem fatores de atração, as plaquetas serão as primeiras células recrutadas para fechar o local da lesão. Embora durem de 7 a 10 dias e tenham menos da metade do tamanho de uma hemácia, as plaquetas são verdadeiros reservatórios de fatores de crescimento. Em cada uma das fases da coagulação, quando o fibrinogênio é transformado em rede de fibrina, as plaquetas estarão agregadas e liberando os fatores de crescimento, especialmente o PDGE, o TGF-beta e o PF-4, responsáveis pela atração de neutrófilos, monócitos, fibroblastos e células osteoprogenitoras, que continuam o curso da cicatrização em direção à formação óssea (HUANG, 2012).

O ligamento periodontal - LP contém uma mistura de populações celulares incluindo progenitores para osteoblastos e fibroblastos, essenciais para a remodelação e formação óssea inicial em processos de cicatrização alveolar. Novos fibroblastos produzidos por diferenciação de células mesenquimais e mitoses de fibroblastos preexistentes, sintetizam uma delicada matriz de colágeno que, junto com os capilares neoformados, caracterizam o tecido de granulação. O coágulo é progressivamente reabsorvido quando é invadido por fibroblastos derivados do

ligamento periodontal, que proliferam ativamente e migram em direção a ele, formando um tecido conjuntivo imaturo. Posteriormente se diferenciam em osteoblastos, responsáveis por produzir novo tecido ósseo, durante a cicatrização alveolar (ABREU et al., 2013).

A remodelação corrige micro fraturas que acontecem nos ossos em resposta a forças de estresse que adéquam o seu volume. Desta forma, o osso velho é substituído pela deposição de novas lamelas, num processo repetido (ARROTEIA & PEREIRA, 2005).

Foram avaliados que fatores como a depleção estrogênica na menopausa e o uso prolongado de corticóides e anticonvulsivantes, modificam o turnover ósseo, diminuindo o aporte de cálcio e a remodelação nos ossos (AVOLIO et al., 2008).

PEDROSA et al. 2009 avaliaram a dinâmica da incorporação dos enxertos ósseos autógenos onlay e os efeitos da perfuração óssea no leito receptor na manutenção do volume e densidade ósseas. Os resultados demonstraram que a perfuração no leito receptor favoreceu a revascularização do enxerto e o processo de deposição da matriz óssea. A perfuração do leito manteve um nível constante de vascularização (medido pelo VEGF -fator de crescimento endotelial vascular) durante todo o experimento, garantindo uma remodelação do enxerto (medido pela TRAP –fosfatase ácido-resistente ao tartarato) na mesma escala. Do ponto de vista molecular, o maior ganho de volume no grupo que teve o leito receptor perfurado, provavelmente resultou do aumento dos níveis de ALP – fosfatase alcalina e OPN – osteopontina, medidos no sétimo dia pós-operatório. A ALP é expressa em osteoblastos e desempenha um papel importante na mineralização da matriz óssea. O processo de reabsorção do enxerto da calvária atingiu picos entre 20 e 60 dias do pós-operatório, tanto no grupo que teve o leito perfurado quanto no não perfurado. Entretanto, a reabsorção foi significativamente menor no leito perfurado.

Em um modelo de enxertos ósseos isógenos em ratos, as células do leito receptor (osteoblastos e osteoclastos) foram identificadas no enxerto à partir do 14º dia, e substituíram completamente as células oriundas do enxerto no 42º dia (YANO et al., 2015).

2.4 Complicações dos Enxertos Ósseos

2.4.1 Complicações nas Áreas Receptoras

Entre as complicações mais frequentes descritas na literatura em procedimentos reconstrutivos estão os hematomas, as equimoses e os edemas, que podem aparecer durante o período pós-operatório. Geralmente, edemas e hematomas podem aparecer nos locais receptores de enxerto em virtude da excessiva manipulação dos tecidos, o que promove um aumento do sangramento ou extravasamento de plasma no local. As recomendações pós-operatórias de manter repouso, evitar esforços físicos e calor, ajudam a conter o edema local. A utilização pré-operatória de anti-inflamatório corticosteroide uma hora antes e no dia seguinte à cirurgia pode ser indicada em situações especiais. Outra complicação importante dos enxertos ósseos corresponde ao rompimento dos pontos da sutura, fazendo com que ocorra a abertura dos tecidos e a exposição do enxerto. A exposição dos enxertos permite o contato da saliva e das bactérias da cavidade oral, causando a contaminação do mesmo, onde o paciente poderá apresentar quadro de abscesso por infecção, com perda parcial do enxerto ou a sua total reabsorção. Uma das mais frequentes causas para a deiscência de sutura é a falta de tecido mole suficiente para o recobrimento dos enxertos ósseos, que pode ser resolvida mediante um enxerto gengival prévio. A falta de adaptação dos enxertos no rebordo residual também é outra importante causa da perda desses enxertos, pois os espaços deixados dificultam a irrigação e a vascularização adequada da área enxertada. O enxerto deve ser fixado em posição através de microparafusos, pois a sua mobilidade desorganiza o coágulo sanguíneo e interfere nas fases mais precoces do processo de reparação local. Nas reconstruções alveolares realizadas em defeitos de quatro paredes, os enxertos ósseos têm um prognóstico bastante favorável em razão do suprimento sanguíneo adequado. Por outro lado, nos enxertos por aposição (onlay), por não apresentar um suprimento sanguíneo abundante, o prognóstico não é tão bom, com maior tendência à reabsorção pós-operatória (CARVALHO et al., 2007; CONSENSO 2015).

No caso da lesão de nervos durante os procedimentos cirúrgicos para a colocação de enxertos, a complicação mais frequente é a parestesia. A grande complicação, no entanto, que pode ocorrer após a lesão do nervo mentoniano, alveolar inferior ou lingual, é a disestesia, que corresponde ao oposto da parestesia. O paciente passa a sentir dor ao frio, ao calor e ao toque, o que provoca extremo desconforto. A atenção e o respeito às estruturas nobres e o conhecimento anatômico são extremamente importantes para minimizar a ocorrência desse tipo de complicação. Complicações podem ocorrer também nas técnicas regenerativas. Durante a ROG pode ocorrer a exposição da barreira ou membrana, com a consequente colonização bacteriana na sua superfície e infecção local. O tratamento dessa complicação depende do tipo de material empregado na regeneração. A complicação mais frequente na técnica de levantamento do seio maxilar é a perfuração ou dilaceração da membrana sinusal. Pequenas perfurações ou lacerações podem ser corrigidas aplicando-se lâminas de colágeno apropriadas sobre a área lesada. No caso de lacerações maiores ou mesmo o rompimento de parte da membrana sinusal, deve-se abandonar a intervenção com o fechamento da área cirúrgica e posterior reintervenção. Após três ou quatro semanas a membrana estará totalmente intacta. Outras complicações que podem ocorrer são a infecção do seio maxilar, com eventual formação de fístula ou comunicação bucosinusal e o desenvolvimento de sinusite crônica no pós-operatório (TORTORO-LUEBKE et al., 2004).

Foi apresentada uma nova classificação para os septos de Underwood, que são projeções ósseas frequentemente presentes no seio maxilar e que dividem os seios em compartimentos menores. De acordo com esses autores, a presença dos septos de Underwood não deve ser considerada uma contra-indicação para a cirurgia de elevação sinusal. Entretanto, esses septos devem ser identificados previamente através de tomografias, uma vez que a orientação dos septos pode complicar o procedimento cirúrgico e requerer uma modificação da técnica operatória (IRINAKIS et al., 2017).

2.4.2 Complicações nas Áreas Doadoras

Uma das grandes complicações que podem ocorrer na área doadora dos enxertos é a fratura do ramo mandibular, no caso de osteotomias excessivas, na tentativa de se remover grandes quantidades de osso. O cirurgião deverá ter em mente que o enxerto removido do ramo será de arquitetura praticamente cortical e, se houver necessidade de tecido medular, outras áreas deverão ser escolhidas. Caso ocorra esse tipo de fratura, o profissional deverá ter o bom senso de interromper o procedimento e cuidar de fixar e estabilizar a mandíbula do paciente. A crista ilíaca consiste na região doadora clássica para a remoção de grandes quantidades de tecido ósseo nas reconstruções maxilomandibulares. No entanto, é a região que apresenta o maior grau de desconforto entre todas as outras áreas doadoras, pois o procedimento de remoção óssea é realizado em uma área bastante inervada e vascularizada, podendo ocasionar lesões vasculares e lesões do nervo cutâneo femoral. É recomendada a utilização de enxertos obtidos da calota craniana pela semelhança de origem embriológica com a maxila e o corpo mandibular, o que diminuiria o grau de reabsorção dos enxertos. Apesar de existir algumas complicações em procedimentos mais invasivos, com dilaceração ou rompimento da dura-máter, a remoção de material doador da calota craniana apresenta poucos desconfortos e é considerada uma técnica confiável (ORSINI et al., 2003).

A tíbia também é descrita como de primeira escolha para doação de enxertos por alguns autores, devido à quantidade óssea que se consegue obter e ao baixo grau de desconforto e complicações que podem ocorrer no trans e pós-operatório. Acidentes vasculares, no momento da cirurgia, são citados como raros de ocorrer, pois a técnica é utilizada em áreas bastante superficiais. Testes mecânicos também comprovaram que a remoção do enxerto da tíbia não altera o risco de fratura desse osso (CARVALHO et al., 2007).

3. Proposição

O escopo do presente trabalho consistiu em uma pesquisa de revisão bibliográfica sobre os diversos tipos de enxertos utilizados em implantodontia para reparação de defeitos ósseos. Buscamos nessa revisão fazer uma análise crítica dos diversos tipos de enxertos empregados, considerando o seu potencial seja de osteogênese, osteoindução, osteocondução ou osteopromoção, procurando responder aos seguintes questionamentos:

1. Quais seriam as opções de enxertos para uso alternativo ao osso autógeno, evitando-se a intervenção em um segundo sítio cirúrgico e de maneira previsível?
2. O uso combinado de enxertos seria uma alternativa viável na ausência de um substituto ideal?
3. Quais as perspectivas futuras no campo da reconstrução de tecidos?

4. DISCUSSÃO

4.1 Indicações e Restrições

De todas as formas de reconstrução do tecido ósseo, os enxertos aposicionais (onlay) são considerados os de pior prognóstico, ou seja, os que apresentam as maiores taxas de insucesso, uma vez que não apresentam paredes ósseas para estabilidade e contenção do material de enxertia. Por esta mesma razão, existe uma maior dificuldade na vascularização desses enxertos (CLAVERO e LUNDGREN, 2003). Para CHEN et al., 1994, o sucesso dos enxertos autógenos do tipo onlay pode ser comprometido pela ocorrência de padrões de remodelação imprevisíveis, podendo levar a perdas de até 72% do volume original. Vários fatores também parecem contribuir para a sobrevivência dos enxertos ósseos autógenos do tipo onlay, como a influência da sua origem embrionária. (DADO & IZQUIERDO, 1989).

Estudos experimentais comparativos entre os enxertos onlay obtidos da crista ilíaca e da calvária mostraram que este último preserva níveis muito maiores de volume ósseo (HARDESTY & MARSH, 1990; DONOVAN et al., 1993; CHEN et al., 1994), mas as razões biomoleculares para tais efeitos permanecem desconhecidas. Em geral, a literatura apresenta a preocupação dos clínicos e pesquisadores sobre os processos envolvidos na revascularização e manutenção do volume de enxertos autógenos obtidos de diferentes áreas doadoras, bem como a influência da microarquitetura e do tipo de ossificação. (ZINS & WHITAKER, 1983; KUSIAK et al., 1985; DADO & IZQUIERDO, 1989; DONOVAN et al., 1993).

ALBERIUS et al., 1996 foram os primeiros a aplicar os métodos imunohistoquímicos para analisar a osteogênese na interface entre o enxerto e o leito receptor, usando os níveis de osteopontina e sialoproteínas presentes na matriz óssea. Estudos clínicos mostraram que o uso do osso da calvária (origem embriológica intramembranosa) está associado a baixa morbidade pós-operatória e alta taxa de sucesso nos procedimentos de aumento ósseo (LIZUKA et al., 2004) ORSINI et al. 2003 recomendam a utilização de enxertos obtidos da calota craniana

pela semelhança de origem embriológica com a maxila e o corpo mandibular, o que diminuiria o grau de reabsorção dos enxertos. Em estudos experimentais anteriores foi relatado que os enxertos autógenos com uma microarquitetura mais cortical preservam o volume ósseo original de forma mais eficiente ao longo do tempo (OZAKI & BUCHMAN, 1998).

PEDROSA et al., 2009 avaliaram a dinâmica da incorporação dos enxertos ósseos autógenos onlay e os efeitos da perfuração óssea no leito receptor na manutenção do volume e densidade ósseas. Os resultados demonstraram que a perfuração no leito receptor favoreceu a revascularização do enxerto e o processo de deposição da matriz óssea. A perfuração do leito manteve um nível constante de vascularização (medido pelo VEGF -fator de crescimento endotelial vascular) durante todo o experimento, garantindo uma remodelação do enxerto (medido pela TRAP –fosfatase ácido-resistente ao tartarato) na mesma escala. Do ponto de vista molecular, o maior ganho de volume no grupo que teve o leito receptor perfurado, provavelmente resultou do aumento dos níveis de ALP – fosfatase alcalina e OPN – osteopontina, medidos no sétimo dia pós-operatório. A ALP é expressa em osteoblastos e desempenha um papel importante na mineralização da matriz óssea. O processo de reabsorção do enxerto da calvária atingiu picos entre 20 e 60 dias do pós-operatório, tanto no grupo que teve o leito perfurado quanto no não perfurado. Entretanto, a reabsorção foi significativamente menor no leito perfurado.

O material de enxerto ideal deve ter disponibilidade ilimitada sem comprometer a área doadora; promover a osteogênese; não apresentar resposta imunológica do hospedeiro; revascularizar rapidamente; estimular a osteoindução; promover a osteocondução; ser substituído completamente por osso em quantidade e qualidade semelhante ao do hospedeiro. Entretanto, não existe o material de enxerto ideal, pois todos eles apresentam limitações em suas propriedades intrínsecas e/ou na forma de obtenção (ARTZ et al., 2005).

MONTENEGRO e FRANCO, 1999 afirmaram que dentre as reações adversas que podem ser identificadas clinicamente com o uso dos biomateriais estão a resposta inflamatória aguda e crônica e a resposta imune.

O osso autógeno é considerado o padrão-ouro nos procedimentos regenerativos por suas propriedades de osteocondução, osteoindução e

osteogênese. É excelente osteocondutor por possuir uma estrutura que permite conduzir células, fluidos e vasos sanguíneos para o defeito ósseo. Ademais, caracteriza-se como osteoindutor pela presença de substâncias que levam à diferenciação de células mesenquimais do hospedeiro em osteoblastos e é o único material que propicia a osteogênese, pois carrega células viáveis para participar do processo de formação óssea (MISCH, 1997; SHIBLI et al., 2016; MONTENEGRO e FRANCO, 1999; ROSSETTI e BONACHELA, 2015; MELLO, 2016).

SHIBLI et al. 2016 afirmam que apesar de ser o material de primeira escolha e das suas características *sui generis*, o enxerto autógeno apresenta algumas desvantagens como a morbidade aumentada, risco cirúrgico (danos a estruturas locais, como nervos e vasos sanguíneos), maior tempo cirúrgico, custos elevados ao paciente, além de disponibilidade limitada e reabsorção imprevisível. Diante das limitações citadas, existe uma constante busca por substitutos ósseos com características similares à do osso autógeno.

O osso bovino desproteinizado (xenógeno) é atualmente o material mais pesquisado dentre os substitutos ósseos, por apresentar estrutura física e química similares às da matriz do osso humano. O osso bovino é uma hidroxiapatita natural, produzido pela extração química de seu componente orgânico em baixas temperaturas. (SILVEIRA et al., 2014).

Não obstante a hidroxiapatita bovina representar o material substituto ósseo com maior nível de evidências científicas para enxertia óssea em defeitos periodontais (CONSENSO 2015), existem estudos que demonstraram melhores resultados obtidos com o osso equino, quando comparados ao osso bovino. SMIESZEK-WILCZEWSKA, KOSZOWSKI, PAJAK, 2010 demonstraram que a substituição da calcinação no processamento do Bio-Gen (osso equino da Bioteck, Itália), comumente observada em materiais de origem bovina, preserva as propriedades biológicas desse tecido, favorecendo a colonização celular. O Bio-Gen é produzido por meio de processos enzimáticos de baixa temperatura, mantendo a matriz óssea sem modificação em nível estrutural durante a eliminação da matéria orgânica.

POLO et al., 2013 estudaram os efeitos da aplicação de rhBMP-2 em calvárias de coelhos em associação com beta tricalcio fosfato, fosfato de cálcio

bifásico e osso bovino mineral na calvária de coelhos, resultando em uma maior formação óssea, quando comparada com os substitutos ósseos sozinhos.

Como o material xenógeno não contém propriedades osteoindutoras, uma opção seria a utilização de materiais osteocondutores e com possível capacidade osteoindutora. De acordo com relatos na literatura, os substitutos ósseos de origem alógena podem possuir capacidade osteoindutora pela exposição de agentes osteoindutores (proteínas morfogenéticas ósseas – BMPs) durante o processo de desmineralização do mesmo. Entretanto, essa capacidade osteoindutora ainda tem sido questionada. (ROSSETTI e BONACHELA, 2015).

SPIN-NETO et al., 2014, demonstraram formação de novo tecido ósseo nos enxertos homogêneos, em volumes compatíveis aos encontrados nos enxertos autógenos durante o período estudado. As análises imunohistoquímicas se mostraram semelhantes. De acordo com esses autores, o sucesso dos enxertos homogêneos está fundamentado na presença de tecido esponjoso no leito receptor, que será preparado adequadamente para permitir a migração dos vasos e células para a área enxertada. Entretanto, os enxertos homólogos apresentaram maior presença de TRAP, uma enzima presente nos osteoclastos, que demonstra maior atividade de reabsorção.

Uma outra grande dificuldade na avaliação dos resultados dos enxertos alógenos é a existência de poucos trabalhos que demonstrem a sua aplicação com acompanhamentos longitudinais. Em um acompanhamento clínico de 12 anos, MELLO, 2016, evidenciou a reabsorção total do enxerto homogêneo utilizado para reconstrução maxilar, sugerindo que o mesmo não foi incorporado pelo tecido do hospedeiro, mesmo com o sucesso da restauração implantossuportada. Presumiu-se que, devido ao osso homogêneo ser extremamente corticalizado e mineralizado, a penetração de células osseoprogenitoras em sua intimidade ficou prejudicada, ocorrendo apenas essa penetração na interface entre o osso hospedeiro e o osso homogêneo. Isso promoveu somente nessa interface os novos sítios de formação óssea. Contudo, em áreas mais afastadas dessa interface, observou-se tecido ósseo inerte e sem ação osteoblástica, devido somente ao seu potencial osseocondutor. De acordo com SHIBLI et al., 2016, os resultados da aplicação dos enxertos homogêneos não foram promissores, pois, inicialmente, esses enxertos contavam

com uma boa incorporação, mas, transcorridos 10 a 60 meses de carga das restaurações implantossuportadas, ocorria exposições tardias desses enxertos, resultando em sua remoção completa. Diante desses resultados, a tendência é evitar-se o uso desses enxertos homogêneos frescos congelados em blocos.

Os materiais aloplásticos compreendem um grande grupo de materiais, incluindo aqueles constituídos por sulfato e fosfato de cálcio, hidroxiapatitas, vidro bioativo e os polímeros (SHIBLI et al., 2016).

Um material é considerado bioativo quando propicia ou induz respostas biológicas que levam à união do mesmo aos tecidos no qual foi implantado. O vidro bioativo é um substituto ósseo composto basicamente por sílica (FARDIN et al., 2010). De acordo com SCHEPERS e DUCHEYNE, 1997, quando este material entra em contato com os fluidos corporais tem os seus grânulos transformados, após passar por um processo de trocas iônicas. Considera-se que o vidro bioativo possui atividade osteocondutora e osteoestimuladora, por meio de uma série de reações que ocorrem após a implantação desse material no leito receptor. Possui como vantagens o baixo custo, quantidade ilimitada, facilidade de manuseio e grânulos uniformes. Como desvantagens, apresenta taxa de reabsorção lenta, podendo levar até 24 meses para ser substituído por novo osso, e não possui a propriedade de osteoindução.

Diversos estudos apontam para a utilização promissora do BCP (cerâmicas de fosfato de cálcio bifásico) como substituto ósseo e como uma alternativa viável aos enxertos de osso autógeno. As cerâmicas de fosfato de cálcio apresentam a mesma constituição química inorgânica do osso natural, o que as torna substitutos ósseos promissores no campo ortopédico e maxilofacial. Diferenças nas propriedades físicas desses materiais, tais como a proporção cálcio/fosfato, cristalinidade, temperatura de sinterização, podem ter um forte impacto nos resultados biológicos. Uma menor temperatura resulta em mais microporos e em uma maior superfície de contato, o que facilitaria a concentração maior de proteínas (incluindo as BMP) vindas do fluido corporal. As micropartículas liberadas ativam os macrófagos, células gigantes e linfócitos, que vão liberar citocinas, as quais poderiam interagir com as células indiferenciadas, levando à diferenciação em

osteoblastos produtores do tecido ósseo, exercendo um papel importante na osteogênese. (SILVEIRA, 2015; CARVALHO et al., 2010; SHIBLI et al., 2016).

Da mesma forma como os outros substitutos ósseos, os materiais aloplásticos devem conter espaços abertos de interconexão entre as partículas maiores que 300 micrômetros, conferindo características biologicamente ideais para a penetração vascular e ossificação subsequente. (SHIBLI et al. 2016; CARVALHO et al., 2010).

A associação sintética entre o beta-fosfatotricálcico e a hidroxiapatita (HA/beta-TCP) tem mostrado bons resultados, tanto para preservação do rebordo alveolar quanto para levantamento do assoalho do seio maxilar e preenchimento de defeitos ósseos. Embora a HA (menos solúvel) tenha a capacidade de manter a área reconstruída por mais tempo, o beta-TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) é reabsorvido mais rápido, deixando lacunas viáveis à invasão dos osteoblastos e consequente formação óssea. A hidroxiapatita é pouco ou não reabsorvível, enquanto o b-TCP é mais prontamente reabsorvido (MACEDO et al., 2014).

4.2 Uso das BMPs e Células Tronco

Classicamente, as células-tronco originadas da medula óssea se dividem em mesenquimais e hematopoiéticas. As hematopoiéticas se subdividem nas linhagens mielóide (eritrócitos, plaquetas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, macrófagos, osteoclastos, células dendríticas) e linfóide (linfócitos T e B). As células da linhagem linfóide são responsáveis por grande parte da resposta imune na defesa contra os microrganismos invasores. De linhagem mesenquimal, os osteoblastos são os responsáveis pela produção da matriz óssea. Já os osteoclastos, de linhagem mielóide, são os responsáveis pela reabsorção da matriz óssea (PITTENGER et al., 1999).

A diferença básica quanto à natureza das células-tronco está na existência de células-tronco embrionárias e células precursoras do organismo já desenvolvido, chamadas de células-tronco adultas ou somáticas (ASC). As células-tronco adultas têm sido isoladas e caracterizadas em diferentes tecidos do corpo, como medula óssea, cordão umbilical, encéfalo, epitélio, polpa de dente e tecido adiposo (BARRY e MURPHY, 2004).

As células-tronco mesenquimais (MSC) são consideradas grandes candidatas para aplicação em terapia celular devido a serem de fácil obtenção; poderem ser obtidas do próprio paciente; poderem ser obtidas de número de células adequado para transplante, devido à alta capacidade de proliferação celular *in vitro*; terem capacidade multipotente de diferenciação celular; serem de fácil manipulação no laboratório; serem pouco imunogênicas; e possuírem habilidade de integração no tecido hospedeiro e interação com o tecido circunjacente. Entretanto, o ponto crítico é que os cientistas ainda não conhecem todos os fatores envolvidos no controle da autorrenovação (ou automultiplicação) e diferenciação celular (controladas por genes específicos, a exemplo do Runx-2 e da BMP-2, no caso da diferenciação em osteócitos), tampouco os efeitos crônicos *in vivo* decorrentes da infusão de MSC. Não obstante, a capacidade das MSCs de se diferenciarem em tecidos de linhagem mesodérmica, como o muscular esquelético, o ósseo, o cartilaginoso e o adiposo, fortalece o seu potencial de aplicação no campo da medicina/odontologia regenerativa (YARAK e OKAMOTO, 2010).

De acordo com SAKAI, YAMAMOTO, MATSUBARA et al. 2012, há ainda algumas barreiras que dificultam o progresso das pesquisas em humanos, não apenas éticas e religiosas envolvendo as células-tronco embrionárias, mas, principalmente, devido à instabilidade quanto ao potencial oncogênico das células-tronco induzidas e à dificuldade de integração dessas células transplantadas com o tecido do hospedeiro.

As BMPs têm sido utilizadas como fatores de indução da diferenciação das células-tronco em tecido ósseo. As BMPs podem se apresentar sob duas formas: Proteínas morfogenéticas ósseas derivadas do osso e proteínas morfogenéticas ósseas recombinantes humanas (rhBMP). A rhBMP tipo 2 (rhBMP-2) tem sido a proteína morfogenética óssea mais utilizada atualmente. Essa proteína resulta de um processo de engenharia genética da proteína natural humana, sintetizada pela bactéria *Escherichia coli*. (YAMAMOTO, TAKAHASHI, TABATA, 2003).

Com o avanço do conhecimento dos mecanismos biológicos na regeneração óssea, tornou-se possível isolar, sequenciar e clonar as BMPs, permitindo sua produção em larga escala, a chamada proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP). Essa produção em escala é fundamental para o seu uso clínico, uma vez que é necessária uma dose “superfisiológica”, 200.000 vezes maior que a concentração fisiológica estimada de BMP encontrada no osso, para que esta se torne efetiva. Para que ocorra a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos, fatores locais precisam ser favoráveis também. Assim, a estabilidade da área, bem como o suprimento sanguíneo e o oxigênio precisam ser adequados. Quando esses fatores não são adequados, pode haver a formação de condroblastos ou até fibroblastos, inviabilizando uma regeneração óssea adequada (SHIBLI et al., 2016).

As células tronco multipotentes com potencial para se transformar em células formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) são as mais estudadas. Aquelas derivadas da medula óssea, que podem ser facilmente obtidas por aspiração no osso ilíaco, manipuladas em laboratório e reintroduzidas no mesmo paciente, são as células que têm atraído mais atenção dos pesquisadores (CARVALHO et al., 2010).

COSTA et al. 2013 demonstraram, em um estudo clínico randomizado com tomografia computadorizada de feixe cônico e histomorfométrico, um percentual de

tecido mineralizado similar ao da enxertia autógena, quando foi utilizado um aspirado de medula óssea in natura juntamente com blocos de enxerto ósseo homólogo fresco congelado. Todavia, o aspirado de medula, material rico em células-tronco hematopoiéticas, possui originalmente a função de hematopoiese, e usá-lo para ganho de tecido ósseo, quer seja pela diferenciação celular, recrutamento de células-tronco mesenquimais ou sinalização celular, trata-se de função distinta da original, sendo, portanto, considerada uma técnica de Terapia Avançada, ainda em fase de pesquisa.(LEAO e OLIVEIRA, 2016). As terapias avançadas englobam as terapias celulares avançadas, engenharia tecidual e terapias gênicas . O CFO – Conselho Federal de Odontologia proíbe o uso de terapias avançadas na prática clínica odontológica. (Resolução CFO-154/2015).

As células-tronco embrionárias podem ser usadas em estudos no Brasil. Porém, essas células têm-se demonstrado não adequadas para restaurar órgãos e tecidos em aplicação direta, pois em modelos animais predispõem à formação de teratomas. (LEAO e OLIVEIRA, 2016).

A engenharia tecidual, fundamentada na tríade cultura de células apropriadas, arcabouços e modificadores da resposta biológica, surge como uma alternativa visionária para o restabelecimento da função e estética. Existe uma linha de pesquisa na UFSC (Brasil) nesse sentido, onde o grupo procura o desenvolvimento de biomateriais que substituam os tecidos doadores autógenos.. Um dos objetivos do grupo de pesquisa é desenvolver um arcabouço poroso de PLGA e cerâmica bifásica incorporado com sinvastatina, para engenharia de tecido ósseo. Tratando-se de estudos in vivo, o grupo de pesquisa avaliará a capacidade osteoindutora do PLGA/HA, utilizado isoladamente ou em associação com a sinvastatina, e possíveis reações inflamatórias relacionadas com o uso da sinvastatina. Com o auxílio de imunohistoquímica, será avaliada, comparativamente, a concentração de proteínas ósseas das amostras dos locais enxertados, através da qual se medirá a concentração local de Osteopontina, Osteocalcina e Fosfatase Alcalina (MAGINI, 2015).

BOTTINO, 2017, afirma que a medicina e a odontologia regenerativa vêm avançando bastante, baseadas em um tripé previamente definido na Engenharia de Tecidos. É preciso ter células-tronco, um arcabouço e moléculas de sinalização, que

são fatores de crescimento que levam à diferenciação das células-tronco e possibilitam a formação do tecido de interesse (osso, cartilagem, dentina, etc).

4.3 Consolidação da remodelação dos enxertos

O reparo ósseo é um fenômeno celular, onde os elementos responsáveis por essa reparação (hemácias, leucócitos, plaquetas) ficam armazenados na medula óssea. Sem as hemácias não temos a oxigenação para os tecidos; sem os leucócitos, não temos grande parte das células de defesa; e sem as plaquetas, a coagulação estaria comprometida (BENOIST, 2008). Nos estágios iniciais do processo de trauma, quando ossos e vasos sanguíneos forem rompidos e liberarem fatores de atração, as plaquetas serão as primeiras células recrutadas para fechar o local da lesão. As plaquetas são verdadeiros reservatórios de fatores de crescimento. Em cada uma das fases da coagulação, quando o fibrinogênio é transformado em rede de fibrina, as plaquetas estarão agregadas e liberando os fatores de crescimento, especialmente o PDGE, o TGF-beta e o PF-4, responsáveis pela atração de neutrófilos, monócitos, fibroblastos e células osteoprogenitoras, que continuam o curso da cicatrização em direção à formação óssea (HUANG, 2012). O coágulo sanguíneo é progressivamente reabsorvido no processo de cicatrização alveolar, quando é invadido por fibroblastos derivados do ligamento periodontal. No ligamento periodontal existe uma mistura de populações celulares, incluindo progenitores para osteoblastos e fibroblastos e que são essenciais para a remodelação e formação óssea inicial (ABREU et al., 2013).

4.4 Complicações dos Enxertos

Uma complicação importante dos enxertos corresponde ao rompimento dos pontos da sutura, fazendo com que ocorra a abertura dos tecidos e a exposição do enxerto. A falta de adaptação dos enxertos no rebordo residual também é outra importante causa da perda desses enxertos, pois os espaços deixados dificultam a irrigação e a vascularização adequada da área enxertada. O enxerto deve ser fixado em posição através de microparafusos, pois a sua mobilidade desorganiza o coágulo sanguíneo e interfere nas fases mais precoces do processo de reparação local (CARVALHO et al., 2007).

TRIPLETT e SCHOW, 1996 afirmam que nas reconstruções alveolares realizadas em defeitos de quatro paredes, os enxertos ósseos têm um prognóstico bastante favorável em razão do suprimento sanguíneo adequado. Por outro lado, nos enxertos por aposição (onlay), por não apresentar um suprimento sanguíneo abundante, o prognóstico não é tão bom, com maior tendência à reabsorção pós-operatória, o que é corroborado também por CLAVERO e LUNDGREN, 2003. A crista ilíaca, embora seja uma região doadora clássica, apresenta também o maior grau de desconforto entre todas as outras áreas doadoras, pois o procedimento de remoção óssea é realizado em uma área bastante innervada e vascularizada, podendo ocasionar lesões vasculares e lesões do nervo cutâneo femoral (CARVALHO et al., 2007).

De acordo com TORTORO-LUEBKE et al. 2004, na técnica de levantamento do seio maxilar, pequenas perfurações ou lacerações podem ser corrigidas, aplicando-se lâminas de colágeno apropriadas sobre a área lesada. No caso de lacerações maiores, ou mesmo o rompimento de parte da membrana sinusal, deve-se abandonar a intervenção com o fechamento da área cirúrgica e posterior reintervenção. Após três a quatro semanas a membrana estará totalmente intacta de acordo com esses autores. TASSOS et al. 2017, afirmam que a presença dos septos de Underwood não deve ser considerada uma contra-indicação para a cirurgia de elevação sinusal. Entretanto, esses septos devem ser identificados previamente através de tomografias, uma vez que a orientação dos septos pode complicar o procedimento cirúrgico e requerer uma modificação da técnica operatória.

5. Conclusões

Baseado na revisão da literatura pode-se concluir que os biomateriais sintéticos e xenógenos, quando utilizados na forma particulada, representam uma alternativa à enxertia óssea autógena, especialmente em reconstruções do tipo Inlay. O osso bovino tem sido indicado nos casos de preservação de rebordo alveolar pós-extração; aumento horizontal e/ou vertical de rebordo alveolar; ao redor de defeitos ósseos peri-implantares; levantamento de seio maxilar; e ainda nas cirurgias periodontais regenerativas. Possui bons resultados quando associado às membranas absorvíveis colágenas, que nos últimos anos vêm se tornando material de escolha na regeneração tecidual guiada (RTG) e na regeneração óssea guiada (ROG). Os biomateriais sintéticos e xenógenos na forma de blocos carecem ainda de um nível adequado de evidência científica nas reconstruções ósseas aposicionais. Portanto, deve-se esperar a condução de mais estudos para indicá-los nessa forma.

Os enxertos ósseos homogêneos frescos congelados, a despeito de representarem uma alternativa aos enxertos ósseos autógenos, em reconstruções do tipo Onlay, devem ser indicados com cautela. Existem relatos na literatura de que os substitutos ósseos de origem alógena podem possuir capacidade osteoindutora pela exposição de agentes osteoindutores (proteínas morfogenéticas ósseas – BMPs) durante o processo de desmineralização do mesmo. Entretanto, essa capacidade osteoindutora ainda tem sido questionada. O sucesso dos enxertos homogêneos estaria fundamentado na presença de tecido esponjoso no leito receptor, que seria preparado adequadamente para permitir a migração dos vasos e células para a área enxertada. Todavia, em razão de exposições tardias desses enxertos e dos riscos de transmissão de doenças, existe uma forte tendência a evitar-se os enxertos homogêneos frescos congelados em blocos.

A associação sintética entre o beta-fosfatotricálcico e a hidroxiapatita (HA/beta-TCP) tem mostrado bons resultados, seja para preservação do rebordo alveolar quanto para levantamento do assoalho do seio maxilar e preenchimento de defeitos ósseos. Embora a HA (menos solúvel) tenha a capacidade de manter a área reconstruída por mais tempo, o beta-TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) é reabsorvido mais rápido, deixando lacunas viáveis à invasão dos osteoblastos e consequente formação

óssea. A hidroxiapatita é pouco ou não reabsorvível, enquanto o b-TCP é mais prontamente reabsorvido, o que leva a acreditar que ao longo do tempo a remodelação óssea substituirá a biocerâmica por osso vital.

Tem sido empregada a mistura dos biomateriais com fatores de crescimento, como a rhBMP-2, plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas e aspirado de medula óssea. Todavia, usar o aspirado de medula óssea para ganho de tecido ósseo é considerada uma técnica de terapia avançada, ainda em fase de pesquisa no Brasil. Aspectos como o alto custo dos fatores de crescimento (em especial a rhBMP-2), e os resultados clínicos inconsistentes, tem limitado também a aplicação desse tipo de abordagem.

O enxerto de tecido conjuntivo representa um complemento importante à enxertia óssea, em casos de preservação alveolar em pacientes com fenótipo gengival delgado em sítios estéticos.

Finalmente, a engenharia tecidual, fundamentada na tríade cultura de células apropriadas, arcabouços e modificadores da resposta biológica, surge como uma alternativa visionária para o restabelecimento da função e da estética. No Brasil existem grupos de pesquisa que trabalham em todas as áreas das terapias avançadas. Porém, as que parecem ter um futuro mais promissor e de uso direto são as células-tronco do tipo mesenquimais (MSC), que são células-tronco adultas (ASC) obtidas à partir do isolamento das células de tecidos maduros.

6. Referências Bibliográficas

ABREU, F.A.; FERREIRA C.L.; SILVA, G.A.; MIZIARA, M.N.; SILVEIRA, F.F. et al. Effect of PDGF-BB, IGF-I growth factors and their combination carried by liposomes in tooth socket healing. **Braz Dent J**, 2013;24(4):299-307;

ALBERIUS et al. Onlay bone graft behavior after marrow exposure of the recipient rat skull bone. **Scandinavian Journal Plastic Reconstructive Hand Surgery**, 30. 1996: 257-266;

ARANA-CHAVEZ V.E.; BRADASCHIA-CORREA, V. Clastic cells: mineralized tissue resorption in health and disease. **Int J Biochem Cell Biol**. 2009;41:446-50;

ARROTEIA, Kelen Fabíola; PEREIRA, Luis A.V. **Osteoblastos. Células-Uma abordagem multidisciplinar**. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 34-49;

ARTZI Z.; KOZLOVSKY A.; NEMCOVSKY C.E.; WEINREB M. The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. **J. Clin Periodontol**. 2005; 32 (2):193-9;

AVOLIO, Glacio et al. O papel da vitamina D3 e da osteocalcina no metabolismo ósseo: uma análise necessária para se otimizar a osseointegração. The role of vitamin D3 and osteocalcin in the bone metabolism: a necessary analysis to optimize the osteointegration. **J. Health Sci. Inst.**, v. 26, n. 3, p. 347-350, 2008;

BARON R. Anatomy and ultrastructure of bone – histogenesis, growth and remodeling. In: De Groot L.J.; Beck-Peccoz P.; Chrousos G.; Dungan K.; Grossman A.; Hershman J.M. et al. editors. **Endotext** (internet). South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2008 May 13;

BARRY F.P.; MURPHY J.M. Mesenchymal stem cells: Clinical applications and biological characterization. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. 05/2004; 36:568-84;

BENOIST B.; MCLEAN E.; EGLI I. Cogswell M (eds). Worldwide prevalence of anemia. 1993-2005. **World Health Organization, 2008**;

BESSA P.C.; CASAL M.; REIS R.L. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). **J Tissue Eng Regen Med**. 2008; 2 (2-3): 81-96;

BOTTINO, Marco Cícero (entrevista).BIOMATERIAIS: A Revolução está só começando. **Revista Prótese News**. v. 4, n.2, p. 210-13: 2017;

CARVALHO, Paulo Sérgio Perri et al. **Gerenciando os riscos e complicações em implantodontia**. São Paulo: Santos Editora, 2007. Cap 11, p . 127-139;

CARVALHO, Paulo Sergio Perri et al. Biomateriais Aplicados à Implantodontia. **Revista ImplantNews**, v.7, n.3 , PBA, p. 56-65: 2010;

CHEN, N.T.; GLOWACKI, J.; BUCKY, L.P.; HONG, H.Z.; KIM, W.K. & YAREMCHUK, M.J. The roles of revascularization and resorption on endurance of craniofacial onlay bone grafts in the rabbit. **Plastic and Reconstructive Surgery** 93. p. 714-722: 1994;

CLAVERO, Jaime; LUNDGREN, Stefan. Ramus or Chin Grafts for Maxillary Sinus Inlay and Local Onlay Augmentation: Comparison of Donor Site Morbidity and Complications. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**. V.5, i. 3, p. 154-160:2003;

CONSENSO 2015 – 3º Simpósio sobre biomateriais em Implantodontia e Periodontia. **Revista ImplantNews**, v. 12, n. 3: 370-78;

CORREA, Vivian Bradaschia. **Estudo da Osteoclastogênese e da Remodelação Óssea durante a Formação e Erupção de Molares de Ratos Tratados com Bisfosfonatos**. 2011. 135 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2011;

COSTA, C. E. S. et al. O aspirado de medula óssea melhora a regeneração no alvéolo de extração e os resultados com o uso de blocos ósseos frescos congelados homogêneos. Um estudo clínico randomizado com tomografia computadorizada feixe cônico e histomorfométrico. **Revista ImplantNews**. v. 10, n. 6, p. 801-813: 2013;

CUNHA FILHO, J.J.; OLIVEIRA, M.G.; CAUDURO, F.S.; FRANCIOSI, L.F.N. Colocação de Implantes osseointegrados em enxerto autógeno microvascularizado

de fíbula para reconstrução mandibular: relato de caso clínico. **RBP: Rev. Bras. Implantod. Prót. s/ Impl.** Curitiba, v. 11, n. 42, p. 95-100: 2004;

DADO, Diane V.; IZQUIERDO, Ricardo. Absorption of Onlay Bone Grafts in Immature Rabbits: Membranous versus Enchondral Bone and Bone struts versus paste. **Annals of Plastic Surgery**. v. 23, n. 1, p. 39-48:1989;

DANTAS, Felipe Torres et al. Substitutos Ósseos Sintéticos na Implantodontia: Revisão da Literatura. **Revista ImplantNewsPerio**, v. 1, n.1, p. 97-103: 2016;

DONOVAN, C.M.G.; DICKERSON, L.N.C.; HELLSTEIN, M.J.W. & HANSON, M.L.J. Autologous calvarial and iliac onlay bone grafts in miniature swine. **Journal Oral Maxillofacial Surgery** 51. p. 898-903: 1993;

FARDIN, Angélica Cristiane et al. Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura. **Innovations Implant Journal**. v. 5, n. 3, p. 48-52: 2010;

FILHO J.A.; HOLLAND R.; DE SOUZA V.; NERY M.J.; BERNABE P.F.; JUNIOR E.D. **J Endod**. 2001 Apr;27(4):281-4;

FRANZEN A.; HEINEGARD D. Isolation and characterization of two sialoproteins presente only in bone calcified matrix. **Biochemical Journal** Dec 15, 1985; 232(3): 715-724;

HALLMAN M.; LUNDGREN S.; SENNERBY L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. **Clin Implant Dent Relat Res**, 2001;3(2):87-96;

HARDESTY, R.A. & MARSH, J.L. Craniofacial onlay bone grafting: a prospective evaluation of Graft morphology, orientation and embryonic origin. **Plastic and Reconstructive Surgery** 85, p. 5-14: 1990;

HUANG H.H.; CHEN J.Y.; LIN M.C.; WANG Y.T.; LEE T.L.; CHEN L.K. Blood responses to titanio surfase TiO₂ nano-mesh structure. **Clin Oral Implants Res**. 2012;23:379-83;

IRINAKIS Tassos, DABULEANU Valentin e ALDAHLAWI Salwa. Complications During Maxillary Sinus Augmentation Associated with Interfering Septa: A New Classification of Septa. **The Open Dentistry Journal**, 2017, 11: 140-150;

KATCHBURIAN E.; ARANA-CHAVEZ V.E. **Histologia e embriologia oral: texto-atlas-correlações clínicas**. 2. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. 372 p.

KUABARA, M.R.; VASCONCELOS, L.W.; CARVALHO, P.S.P. Técnicas cirúrgicas para obtenção de enxerto ósseo. **UNIMEP**. v.12, n.1 e 2, jan/dez 2000;

KUSIAK, J.P.; ZINS, J.E. & WHITAKER, L.A. The early revascularization of membranous bone. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 1985, 76: 510-514;

LEAO, Moira Pedrosa; OLIVEIRA, Leonel Alves. Concentrados Sanguíneos. **Revista ImplantNewsPerio International Journal**. v. 1, n. 1, 2016: 174-7;

LIZUCA, T.; SMOLKA, W.; HALLERMANN, W. & MERICAKE-STERN, R. Extensive augmentation of the alveolar ridge using autogenous calvarial split bone grafts for dental rehabilitation. **Clinical Oral Implants Research**, 2004, 15: 607-615;

MACEDO R.M. et al. Bone Integration Behavior of Hydroxyapatite/b-Tricalcium Phosphate Graft Implanted in Dental Alveolus: A Histomorphometric and Scanning Electron Microscopy Study. **Implant Dentistry Baltimore**. 2014; 23(6): 710-15;

MAGINI, Ricardo de Souza et al. Pesquisa a Serviço da Sociedade: área de concentração de Implantodontia do PPGO/UFSC. **Revista ImplantNews**, v.12, n.5, p. 603-6: 2015;

MELLO, Bruno Freitas et al. Reabsorção de Enxerto Homógeno em Reconstrução de Maxila após 12 anos de Acompanhamento – Análise Clínica, Histológica e Tomográfica. **Revista ImplantNewsPerio**. v. 1, n. 6, p. 1100-08: 2016;

MELO, Eudécio et al. Sutura: as escolhas certas fazem a diferença. **Revista ImplantNewsPerio**, v. 2, n. 2, p. 378-381: 2017;

MISCH C.M. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 1997 Nov-Dec;12(6):767-76;

MISCH, CM. **Implantes Dentários Contemporâneos**. 2 ed. São Paulo: Editora Santos, 2000, p. 452-455;

MISCH C.M. **Implantes dentais contemporâneos**. São Paulo: Mosby, 2008;

MONTENEGRO M.R.; FRANCO M. **Patologia**. Processos Gerais. São Paulo: Atheneu, 1999;

OLIVEIRA JUNIOR, P.A; FABER, P.A.; MENDES, J.P. Reconstruções mandibulares com enxerto livre de fíbula: relato de caso clínico. **Rev. Bras. Cir. e Implant.** v. 9, n. 33, 2002: 59-65;

ORSINI, G. et al. Histologic evaluation of autogenous calvarial bone in maxillary onlay bone grafts: A report of 2 cases. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 18, n. 4, p. 594-8, July-Aug. 2003;

OZAKI, W. & BUCHMAN, S.R. Volume maintenance of onlay bone grafts in the craniofacial skeleton: micro-architecture versus embryologic origin. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 1998, 102: 291-299;

PEDROSA, Wagner Fernandes et al. Immunohistochemical, Tomographic and Histological Study on Onlay Bone Graft Remodeling. Part II: Calvarial bone. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, n.11, p. 1254-1264: 2009;

PITTENGER M.F.; MACKAY A.M.; BECK S.C.; JAISWAL R.K.; DOUGLAS R.; MOSCA J.D. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**. 1999; 284: 143-7;

PRINCE C.W.; OSAWA T.; BUTLER W.T.; TOMANA M.; BHOWN A.S.; BHOWN M. et al. Isolation, characterization and biosynthesis of a phosphorylated glycoprotein from rat bone. **J. Biol Chem**. 1987;262:2900-6;

ROSSETTI, P.H.; BONACHELA, W.C. **50 Anos de Osseointegração**: Reflexões e Perspectivas. São Paulo: VM Cultural, 2015. 292 p.;

ROSSETTI, P.; NAPIMOGA, M. Osteoimunologia: O Papel do Sistema Imunológico no Tecido Ósseo. **Revista ImplantNews**, v.12, n.3, p.284-91:2015;

SAKAI K.; YAMAMOTO A.; MATSUBARA K. et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. **J Clin Invest**. 2012;122(1):80-90;

SCHEPERS E.J., DUCHEYNE P. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: A 1-24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges. **J of Oral Rehabilitation**. 1997; 24: 171-81;

SHIBLI et al. **Regeneração Tecidual: O que Realmente Sabemos?** São Paulo: VM Cultural, 2016. 304 p.;

SHIBLI, Jamil A. Enxertos Homógenos em Bloco: Ainda vale a pena utilizar? Entrevista. **Revista ImplantNewsPerio International Journal**. v. 2, n. 2, 2017: 362-3;

SILVEIRA, B.M.; UHLENDORF, J.; UHLENDORF, Y.; CORPAS, L.S.; PADOVAN, L.E.M. Aplicabilidade dos enxertos em bloco de origem xenógena nas reconstruções ósseas: relato de caso clínico com avaliação tomográfica e histológica após seis meses. **Revista ImplantNews**. v. 11, n. 2, 2014: 176-83;

SILVEIRA, Juliana Maia et al. Análise Crítica de Estudos sobre biomateriais à base de fosfato de cálcio e HA, utilizados como enxertos ósseos em animais. **Revista ImplantNews**. v. 12, n. 5, p. 633-8: 2015;

SPIN-NETO R.; STAVROPOULOS A.; COLETTI F.L.; FAEDA R.S.; PEREIRA L.A.; MARCANTONIO J.R.E. Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogenic block bone grafts for lateral ridge augmentation. **Clin Oral Implants Res**, 2014; 25(2):226-33;

SMIESZEK-WILCZEWSKA, Joanna; KOSZOWSKI, Rafal; PAJAK, Jacek. Comparasion of postoperation bone defects healing of alveolar processes of maxilla and mandible with the use of Bio-Gen and Bio-Oss. **J. Clin Exp Dent**. 2010; 2(2): 60-6;

TORTORO-LUEBKE, T.; DOTTORI, R.H.G.; SENDYK, W.R. The combined use of tetracycline in a graft mixture contained DFDB and hydroxiapatite for maxillary sinus augmentation. **Academy of Osseointegration, 2004**. Annual Meeting, 2004.;

TRINDADE, Ricardo et al. Reação Imune a Corpo Estranho (entrevista). **Revista ImplantNewsPerio International Journal**. v. 1, n. 6, p. 1226-28: 2016;

TRIPLETT, R.G.; SCHOW, S.R. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 54, n. 4, 1996: 486-494;

VILLACA J.H., NOVAES JR. A.B., SOUZA S.L., TABA JR. M., MOLINA G.O., CARVALHO T.L. Bioactive glass efficacy in the periodontal healing of intrabony defects in monkeys. **Braz Dent J** 2005; 16(1): 67-74;

YAMAMOTO, Masaya; TAKAHASHI, Yoshitake; TABATA, Yasuhiko. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein. **Biomaterials**. v. 24, n. 24, 2003: 4375-4383;

YANO K.; YASUDA H.; TAKAOKA K.; TAKAHASHI M.; NAKAMURA H.; IMAI Y.; WAKITANI S. Fate, origin and roles of cells within free bone grafts. **J Orthopaedic Science**. 2015 Mar;20(2):390-6;

YARAK S.; OKAMOTO O.K. Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano: desafios atuais e perspectivas clínicas. **An Bras Dermatol**. 2010;85(5):647-56;

YOUNG M.F.; KERR J.M.; IBARAKI K.; HEEGARD A.M.; ROBEY P.G. Structure, expression and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. **Clin Orthop Relat Res**. 1991; 281:275-94;

ZINS, J.B. & WHITAKER, L.A. Membranous versus endochondral bone: implications for craniofacial reconstruction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 1983, 72: 778-785.0