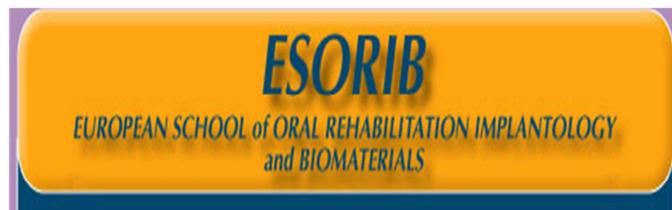


Curso de Implantologia e Reabilitação Oral

Enxertos Ósseos

Dr.^a Inês de Nina Santos

Setembro de 2011



Índice

Índice	1
1. Introdução	3
2. Tecido ósseo	5
2.1 Estrutura e função do tecido ósseo	5
2.2 Diferenciação histológica dos vários tipos de osso	6
2.3 Remodelação óssea	9
2.4 Factores de crescimento ósseo.....	10
2.5 Processos de ossificação	11
2.6 Regeneração óssea	13
2.7 Classificação das diferentes densidades ósseas	14
3. Enxertos	15
3.1 Biomateriais	15
3.2 Propriedades dos enxertos ósseos	16
3.2.1 Osteogénese.....	16
3.2.2 Osteoindução	16
3.2.3 Osteocondução	16
3.2.4 Sustentação mecânica.....	16
3.3 Classificação dos enxertos ósseos em função das suas propriedades	17
3.3.1 Materiais osteogénicos	17
3.3.2 Materiais osteocondutores	19
3.3.3 Materiais Osteoindutores	20
4. Resultados comprovados por estudos	25
4.1 Factores de crescimento ósseo.....	25

4.2. Enxertos ósseos (autólogos, aloenxertos e xenoenxertos, materiais osteocondutores).....	27
5. ROG-Regeneração óssea guiada.....	31
5.1 Aplicabilidade da ROG.....	31
5.2 Membranas.....	31
5.2.1 Membranas Não Reabsorvíveis.....	32
5.2.2 Membranas Reabsorvíveis.....	33
6. Áreas dadoras para enxertos de osso autólogo.....	35
6.1 Áreas dadoras intra-orais.....	35
6.1.1 Mento.....	35
6.1.2 Ramo da mandíbula e espaço retro-molar.....	36
6.1.3 Tuberosidade Maxilar.....	37
6.1.4 Tórus e exostoses.....	38
6.2 Áreas dadoras extra-orais.....	38
6.2.1 Calota craniana.....	38
6.2.2 Osso ílaco.....	38
6.2.3 Costela e tíbia.....	39
6.3 Instruções operatórias.....	39
7. Conclusões.....	43
8. Bibliografia.....	47

1. Introdução

A procura de soluções para a reabilitação oral de pacientes com maxilares atróficos tem sido tema de inúmeras pesquisas que visam solucionar as tão variadas queixas dos pacientes, assim como a deficiência mastigatória por perdas dentárias, o comprometimento estético, o desconforto causado pelo uso das próteses removíveis, entre outros.

A engenharia de tecidos, os procedimentos que envolvem enxertos, regeneração e remodelação tecidular são modalidades terapêuticas em franco desenvolvimento e grandemente valorizadas, mas estas modalidades regenerativas não são tão eficientes nem previsíveis como os médicos e os seus pacientes gostariam.

Neste trabalho é feita uma revisão bibliográfica que nos dá a conhecer primeiramente a função e estrutura do tecido ósseo assim como os processos de remodelação e regeneração óssea que lhe são característicos.

Numa segunda abordagem evidenciam-se as propriedades dos enxertos ósseos e a forma como estas são determinantes nos processos de remodelação e regeneração óssea que se desencadeiam após a colocação de cada tipo de enxerto no leito receptor.

São apresentados alguns resultados, comprovados por estudos, em que se demonstra a influência do uso de factores de crescimento ósseo quando associados a enxertos ósseos, bem como os diferentes resultados obtidos consoante o ou os tipos de enxertos empregues.

Ainda dentro do mesmo contexto, motivo pelo qual não podia deixar de ser mencionada, temos a regeneração óssea guiada como técnica que através do uso de membranas promove a neoformação óssea.

2. Tecido ósseo

2.1 Estrutura e função do tecido ósseo

O tecido ósseo é uma forma especializada de tecido conjuntivo, que tem como funções primárias o suporte estrutural e o metabolismo do cálcio, outra das suas funções, não menos importante, é o alojamento da medula óssea formadora de células sanguíneas.

Tal como outros tecidos conjuntivos de sustentação, o osso é composto por células e uma matriz extracelular orgânica (30%) fundamentalmente constituída por proteoglicanos (sulfato de condroitina e ácido hialurónico) e fibras de colagénio (quase exclusivamente na forma de fibras tipo 1). Os sais inorgânicos (70%) que constituem o componente mineral da **matriz óssea** são predominantemente hidroxiapatita cálcica.

As células presentes no tecido ósseo são:

1-Os **osteócitos** que se situam em cavidades ou lacunas no interior da matriz;

2-Os **osteoblastos** que produzem a parte orgânica da matriz - **osteóide** - matriz óssea recém formada que não se encontra ainda calcificada mas que rapidamente vai sofrer mineralização, os osteoblastos ficam aprisionados dentro dessa matriz como osteócitos;

3-Os **osteoclastos** que são células gigantes multinucleadas, com mobilidade e que participam no processo de remodelação óssea reabsorvendo o tecido ósseo.

Os dois primeiros tipos celulares são derivados das células mesenquimais osteoprogenitoras enquanto que os osteoclastos são derivados do sistema macrófago-monócito.

4-Células **pré-osteoblásticas**, derivadas das células mesenquimais indiferenciadas.

As células mesenquimais indiferenciadas presentes em todas as superfícies não reabsorvidas (periósteo e endósteo) são provenientes da medula óssea e dos vasos sanguíneos e diferenciam-se em células osteogénicas por acção do estímulo de factores de crescimento: factor de crescimento transformador –beta e proteína óssea morfogenética-2.

As células pré-osteoblásticas caracterizam-se por possuírem a capacidade de se diferenciar em osteoblastos. Estas células desempenham ainda outro papel que é o da

secreção de proteínas colagénicas, não colagénicas, proteoglicanos, entre outras, da matriz óssea.

As superfícies ósseas são revestidas pelo perióstio ou pelo endóstio.

O *perióstio* é formado por tecido conjuntivo denso, muito fibroso na porção externa e mais rico em vasos sanguíneos na porção interna, junto ao tecido ósseo; algumas fibras do perióstio são contínuas com as fibras de colagénio do tecido ósseo e recebem o nome de *fibras de Sharpey*, estas fibras unem firmemente o perióstio ao tecido ósseo. Os vasos sanguíneos do perióstio ramificam-se e penetram no osso através dos canais da matriz.

O *endóstio* é constituído por uma camada de células osteogénicas achatadas que revestem as cavidades do osso esponjoso, o canal medular, os canais de Havers e os canais de Volkmann.

2.2 Diferenciação histológica dos vários tipos de osso

Histologicamente podemos encontrar 2 tipos de osso, primário e secundário ou lamelar:

Ossos primário ou imaturo, formado por células embrionárias com elevada capacidade de formação óssea, ainda fracamente mineralizado, apresentando fibras de colagénio com orientação dispersa. A sua capacidade de resistência a forças é muito limitada.

Este tipo de osso desempenha um papel fundamental na estabilidade inicial dos implantes endósseos uma vez que devido à sua peculiar característica de flexibilidade se opõe aos micromovimentos.

Ossos lamelares, secundário ou maduro, é o principal tecido de sustentação do esqueleto adulto, sendo composto predominantemente por osso cortical maduro e osso trabecular. Apresenta uma estrutura altamente organizada e densamente mineralizada. É caracterizado por apresentar 3 a 5 camadas de fibras de colagénio paralelas e que mudam de orientação de lamela para lamela.

O osso lamelar pode ser formado por uma massa sólida, quando é descrito como *osso compacto*, ou pode ser disposto de forma aberta, semelhante a uma esponja, descrita como *osso esponjoso ou trabecular*.

O *osso compacto* é formado por colunas ósseas paralelas que, em ossos longos, são dispostas paralelamente ao eixo longo. Cada coluna é constituída por lâminas ósseas ou lamelas concêntricas dispostas ao redor de um canal central contendo vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Estes canais neurovasculares são conhecidos como *canais de Havers*, juntamente com as lamelas concêntricas formam os *sistemas de*

Havers. Os feixes neurovasculares interconectam-se entre si, com o periósteo e o endósteo através dos *canais de Volkmann* que perfuram as colunas perpendicularmente ou obliquamente até aos canais de Havers.

Cada sistema de Havers começa com um canal largo na periferia do qual os osteoblastos depositam lamelas de osso. Com a deposição de lamelas sucessivas o seu diâmetro diminui e os osteoblastos são aprisionados como osteócitos em espaços denominados *lacunas*. Entre as lacunas adjacentes e o canal central há numerosos pequenos canais que se interconectam denominados canalículos e que contém delgadas extensões citoplasmáticas dos osteócitos.

Em consequência da contínua reabsorção e deposição óssea, sistemas de Havers completos recentemente formados são dispostos entre sistemas parcialmente reabsorvidos. Os remanescentes das lamelas que não circundam mais os canais de Havers formam *sistemas intersticiais* irregulares.

A distinção entre osso compacto e *osso esponjoso* é macroscópica e não histológica uma vez que o tecido compacto e os tabiques que separam a estrutura trabecular têm a mesma estrutura histológica básica.

O osso trabecular ou esponjoso é formado por uma rede de trabeculado ósseo em que os espaços interconectados contém medula óssea.

As trabéculas são delgadas e compostas por lamelas irregulares de osso com lacunas contendo osteócitos. O osso esponjoso geralmente não contém sistemas de Havers. Os osteócitos trocam metabólitos através de canalículos com sinusóides sanguíneos da medula óssea.

As cavidades do osso esponjoso assim como o canal medular da diáfise dos ossos longos são ocupados por medula óssea. *Medula óssea hematogena*, com cor vermelha devido ao alto teor de hemácias, encontrada no recém nascido e muito activa na produção de células sanguíneas ; pouco a pouco com a idade vai sendo infiltrada por tecido adiposo com consequente diminuição da sua actividade hematopoiética, temos então a *Medula óssea amarela*.

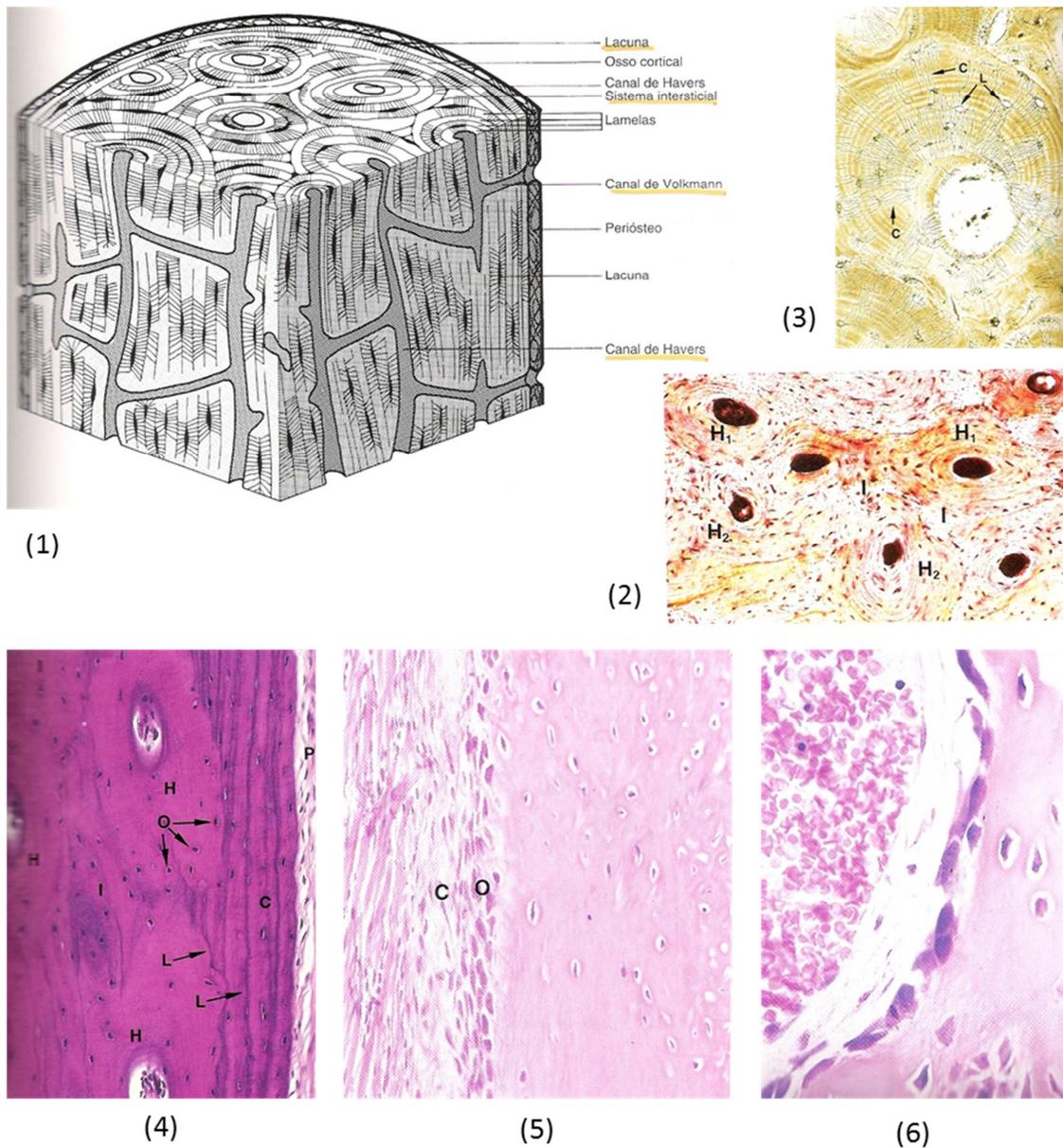


Figura 1: (1) Esquema da estrutura do osso; (2) Sistemas de Havers recentemente formados H1, sistemas de Havers parcialmente reabsorvidos H2 e sistemas intersticiais I; (3) Um único sistema de havers com as lacunas L onde estariam alojados os osteócitos); (4) Osso compacto, P-periosteio, C-lamelas de osso cortical, L-linhas de cimento basófilo rico em proteoglicanos, O-osteócitos, H-sistemas de Havers; (5) Periosteio activo, C-tecido conjuntivo frouxo, O-osteoblastos); (6) Osteoblastos e osteoide

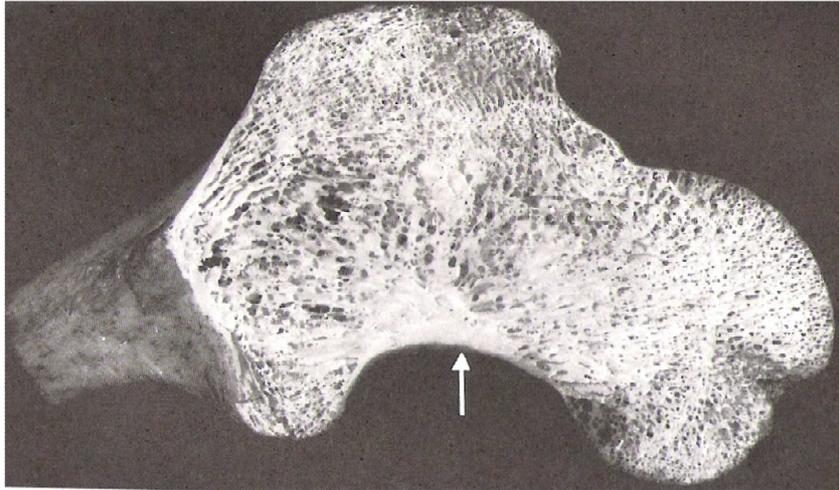


Figura 2: Corte da cabeça do fémur onde se pode visualizar osso esponjoso e (seta) osso compacto

Roberts & Garetto, em 1999, distinguem ainda mais 2 tipos de osso:

Ossos fibrosos que é caracterizado por apresentar uma superfície de formação óssea ao longo da superfície óssea pré-existente.

Ossos maduros, que é osso lamelar depositado sobre a matriz do osso primário, as fibras de colagénio dispõem-se paralelamente à superfície, mas não são organizadas de modo lamelar.

2.3 Remodelação óssea

A remodelação óssea, presente durante toda a vida deve-se à actividade simultânea dos osteoclastos e dos osteoblastos. A consciencialização de que o que permite o crescimento ósseo, uma vez que se trata de um tecido mineralizado, é a constante remodelação do mesmo.

Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, são frequentemente observados em depressões reabsorvidas da superfície óssea denominadas *lacunas de Howship*. Actuam segregando ácidos orgânicos que dissolvem a componente mineral da matriz óssea, enquanto que as enzimas proteolíticas lisossômicas destroem a matriz orgânica.

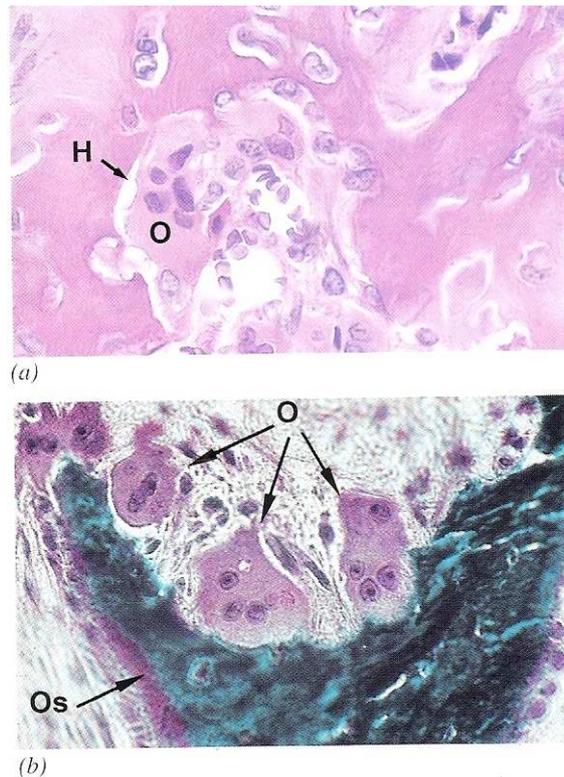


Figura 3: Reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos (células multinucleadas); O – Osteoclastos, H – lacunas de Howship

Os osteoclastos também participam na manutenção a longo prazo da homeostase do cálcio no sangue, como resposta á acção da paratormona e da calcitonina. A paratormona estimula a reabsorção osteoclástica e a libertação de iões de cálcio do osso, enquanto a calcitonina inibe a actividade osteoclástica.

2.4 Factores de crescimento ósseo

Os factores homeostáticos que regulam a actividade dos osteoblastos e dos osteoclastos são de 2 tipos:

Sistémicos, através das **hormonas paratormona** (estimula a actividade osteoclástica aumentando os níveis de cálcio no sangue) e **calcitonina** (inibe a actividade osteoclástica);

Locais, através de **factores de crescimento**. A matriz óssea contém numerosos factores de crescimento com diversas formas de actuação:

BMP (Bone Morphogenic Proteins), são indutoras da osteogénese por se fixarem às células mesenquimatosas e induzirem a sua diferenciação em condrócitos e

osteoblastos. Desencadeia-se então uma cascata de osteogénese em 3 passos: quimiotaxia e mitose, diferenciação em cartilagem e substituição por osso.

Existem mais de 20 tipos de BMP, mas as mais activas são a 2, 4 e 7 .

TGF-Beta (Transforming Growth Factor-Beta), apresenta 3 isoformas sendo a TGF-Beta 1 a mais abundante no tecido ósseo. Em contraste com as BMP é incapaz de induzir a osteogénese a partir de células mesenquimatosas pluripotenciais, mas uma vez desencadeado o processo, aumenta a “pool” de células osteoprogenitoras por indução da quimiotaxia e proliferação.

PDGF (Platelet Derived Growth Factor), produzido por plaquetas, macrófagos, monócitos e células endoteliais. Actua exclusivamente na replicação mas não interfere nas funções dos osteoblastos.

IGF-1 e 2 (Insulin-like Factor 1 e 2), está há muito descrita a forma como o eixo hipotálamo-hipofisário actua libertando hormonas de crescimento que se ligam a receptores específicos da placa de crescimento que libertam IGF-1. Há depois um feedback negativo sobre estas glândulas que regula a sua produção. Para além deste efeito sobre o crescimento, actua também na reparação óssea, pelo que alguns investigadores colocaram a hipótese das hormonas de crescimento poderem assim interferir na consolidação de fracturas, o que não se veio posteriormente a confirmar. O IGF-2 é dos factores de crescimento mais abundantes do osso, tem uma grande semelhança química e biológica com o IGF-1, muito provavelmente porque a transdução para a célula alvo ocorre através do mesmo receptor de superfície.

FGF (Fibroblast Growth Factor), quer a FGF-1 como a FGF-2(básica), actuam na regulação de células ósseas e cartilagíneas. A injeção local de FGF-1 num foco de fractura de um rato levou a um aumento significativo do calo ósseo. Em relação à FGF-2, verificou-se que há um aumento da sua concentração em redor de uma fractura de um rato são, mas o contrário acontece em ratos diabéticos.

A sua acção é complexa e pode ter efeitos antagonistas em função da dose ministrada.

2.5 Processos de ossificação

Sobre o desenvolvimento e crescimento ósseo é ainda fundamental distinguir os 2 processos de ossificação que estão presentes :

Ossificação intramembranosa presente nos ossos membranosos como o frontal, o parietal, partes do occipital, do temporal, da maxila e da mandíbula. Contribui ainda para o crescimento dos ossos curtos e para o crescimento em espessura dos ossos longos.

Caracteriza-se por surgir no interior de membranas de natureza conjuntiva, o ponto inicial da ossificação designa-se por *centro de ossificação primária*. O processo tem início pela diferenciação de células mesenquimatosas que se transformam em grupos de osteoblastos, que por sua vez sintetizam osteóide que logo se mineraliza englobando os osteoblastos, agora osteócitos. Entre as traves ósseas recém formadas formam-se cavidades que são penetradas por vasos sanguíneos. Células mesenquimatosas indiferenciadas irão dar origem à medula óssea. A parte da membrana conjuntiva que não sofre ossificação passa a constituir o endóstio e o perióstio.

Ossificação endocondral presente nos ossos cartilagosos como os ossos longos, vértebras, ílaco e ossos da base do crânio, que são precedidos pela formação de um modelo cartilaginoso de cartilagem hialina, que é progressivamente substituído por osso. A cartilagem hialina sofre modificações, havendo hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa, sua mineralização e consequente morte dos condrócitos. As cavidades previamente ocupadas por condrócitos são invadidas por capilares sanguíneos e células osteogénicas vindas do tecido conjuntivo adjacente e que se vão diferenciar em osteoblastos que vão por sua vez depositar matriz óssea sobre os tabiques de cartilagem calcificada. Deste modo aparece tecido ósseo onde antes havia tecido cartilaginoso sem que haja transformação de um no outro.

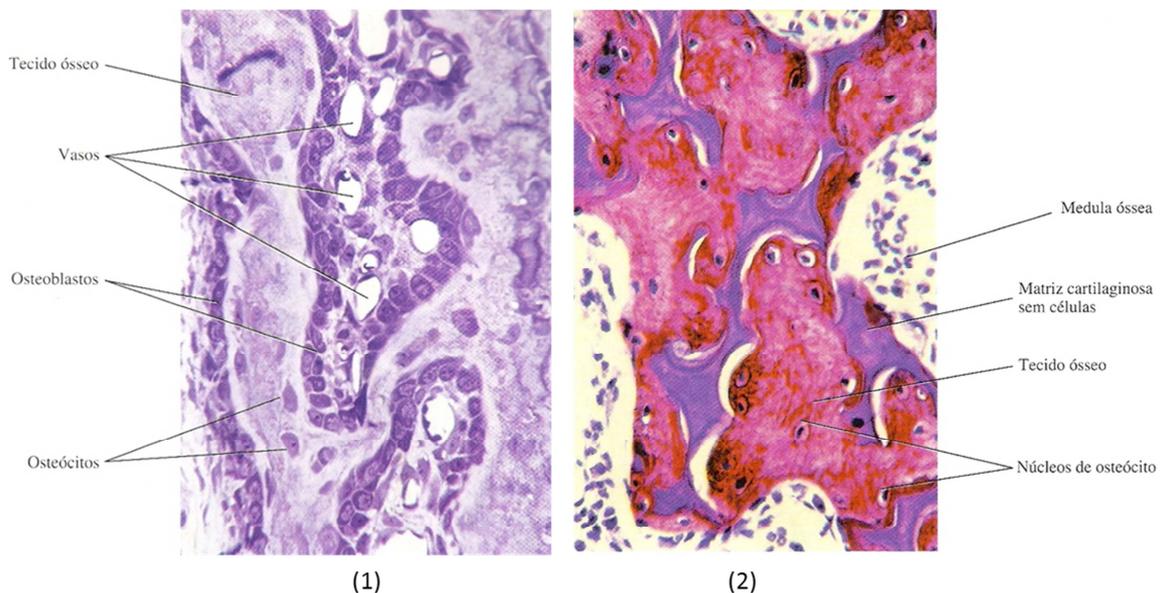


Figura 4: (1) Ossificação intramembranosa, (2) Ossificação endocondral

2.6 Regeneração óssea

O processo de reparação tecidual pode ocorrer por regeneração ou por cicatrização. A regeneração caracteriza-se por um processo de reparação que resulta no restabelecimento integral da forma e função original enquanto que na cicatrização o restabelecimento é parcial. O tecido ósseo geralmente sofre reparação por regeneração.

Algumas lesões ósseas (fracturas, defeitos ósseos, inserção de implantes endósseos, interrupção do suprimento sanguíneo) activam a regeneração óssea local e libertam factores de crescimento e indutores da formação óssea. As plaquetas são pequenas células anucleadas, de forma irregular e com um tempo de vida útil de 8 a 12 dias. Apresentam um papel fundamental na hemostase e servem de fonte natural de factores de crescimento (PDGF- factores de crescimento derivados das plaquetas; IGF- factores de crescimento insulino dependentes, TGF-factor de crescimento transformador, factores angiogénicos derivados das plaquetas).

Vejamos agora o processo que se desencadeia aquando de uma fractura óssea: Nas fracturas ocorre sempre hemorragia local, tanto pela lesão dos vasos sanguíneos do osso como do periósteo. Ocorre também destruição da matriz e morte de células ósseas no local da fractura.

As plaquetas quando activadas libertam o conteúdo dos grânulos (PDGF, TGF, IGF).

O PDGF estimula a mitogénese de células mesenquimatosas e a angiogénese por indução da mitose das células endoteliais.

O TGF activa os pré-osteoblastos para iniciar a diferenciação em osteoblastos.

O IGF actua nos osteoblastos endostais.

Para que a reparação se inicie o coágulo sanguíneo e os restos celulares e da matriz têm de ser removidos pelos macrófagos que foram atraídos pelo PDGF. Por sua vez o periósteo e o endósteo próximos à área fracturada respondem com uma intensa proliferação de células osteogénicas. As células mesenquimais secretam TGF e IGF que mantêm o estímulo para a formação óssea. Surge um tecido ósseo imaturo tanto pela ossificação endocondral de pequenos pedaços de cartilagem que ali se formam, como também por ossificação intramembranosa. Temos assim no local de reparação áreas de cartilagem, áreas de ossificação intramembranosa e áreas de ossificação endocondral. Este processo evolui de forma a aparecer dentro de algum tempo um calo ósseo que com a volta do osso à sua actividade, tracção e pressão normais vão determinar a remodelação óssea e gradualmente o tecido ósseo primário vai sendo reabsorvido e substituído por osso lamelar.

2.7 Classificação das diferentes densidades ósseas

Existem classificadas por Mish em 1988 4 tipos de densidades ósseas:

O **osso tipo D1** que possui uma cortical compacta e um trabeculado denso, este tipo de osso é fundamentalmente encontrado na zona anterior da mandíbula.

É um osso que é composto por osso lamelar histológico, altamente mineralizado e capaz de suportar grandes cargas. O osso compacto denso apresenta contudo algumas desvantagens, uma é a que devido à sua densidade se torna mais difícil de preparar para receber implantes correndo o risco de gerar sobreaquecimento, a outra prende-se com o facto de apresentar uma vascularização menos rica e que o torna dependente do perióstio para um aporte sanguíneo eficaz.

O **osso tipo D2** possui uma cortical densa a porosa e um trabeculado fino. Frequentemente encontrado na mandíbula em 2/3 dos casos na região anterior; 1/2 dos pacientes apresenta esta densidade na porção posterior da mandíbula, muito comum também em zonas parciais desdentadas anteriores e na região de pré-molares, é o tipo de osso encontrado nos espaços desdentados unitários ou duplos e na zona anterior da maxila.

Oferece uma interface inicial, com o implante, rígida. O osso cortical e o osso trabecular oferecem um bom suprimento sanguíneo. Estas duas características permitem uma cicatrização óssea adequada em 4 meses sendo a osteointegração bastante previsível.

O **osso tipo D3** apresenta uma cortical fina e porosa e um trabeculado fino. É o tipo de densidade óssea mais frequentemente encontrada na maxila, 65% na região anterior, 50% na região posterior. 50% das vezes na região posterior da mandíbulas e em 25% dos casos na região anterior da mesma.

O tempo de osteotomia é reduzido e o seu suprimento sanguíneo é excelente. Uma das desvantagens é a delicadeza de manipulação a que obriga para que não se corra o risco de perfuração da cortical óssea, ou alargamentos excessivos do preparo ou até mesmo preparos elípticos.

O **osso tipo D4** tem uma cortical fina a inexistente e um trabeculado fino. Comum na região posterior da maxila.

É neste tipo de osso que se encontra as maiores dificuldades em se obter estabilidade primária, o tempo de cicatrização deve ultrapassar os 6 meses.

O **osso D5** é o osso imaturo não mineralizado (osteóide).

3. Enxertos

Rebordos alveolares severamente reabsorvidos têm sido um grande problema na recuperação estético-funcional do paciente, impossibilitando a colocação de implantes. A necessidade de correcção de pequenos ou grandes defeitos ósseos que permitam posteriormente uma reabilitação com implantes veio determinar o desenvolvimento de técnicas de enxertos ósseos bem como pesquisas sobre as diferentes possibilidades de materiais disponíveis.

3.1 Biomateriais

São os materiais destinados a contactar com sistemas biológicos para tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do organismo. Chester 1991.

Podem ser classificados segundo 2 vertentes: a sua composição química e o seu comportamento biológico.

Composição química : Metais e ligas metálicas

Cerâmicos

Polímeros

Compósitos

Comportamento biológico:

Bioinertes - não desencadeiam reacção de corpo estranho no organismo, ligam-se directamente ao tecido receptor. Alguns exemplos: Titânio, Zircónia e Alumina.

Biotolerados - têm uma aceitação moderada por parte do tecido receptor, sendo geralmente envolvidos por uma cápsula fibrosa. Alguns exemplos: Aço inoxidável, ligas de crómio-cobalto e o PMMA (polimetilmetacrilato).

Bioactivos - têm uma ligação directa aos tecidos vivos. No caso dos substitutos ósseos que têm na sua composição iões de cálcio e, ou fósforo estabelece-se uma ponte química com o osso envolvente. Exemplos: Hidroxiapatite, Vidros bioactivos.

Reabsorvíveis – Vão sendo gradualmente degradados e substituídos pelos tecidos onde são implantados. Exemplos: Fosfato tricálcico, Vidros bioactivos.

3.2 Propriedades dos enxertos ósseos

Para ocorrer regeneração tecidual é necessária a presença de células capazes de formar novo tecido ósseo (osteogénese), estas têm de conseguir aderir, crescer e atravessar todo o material (osteocondução) e são necessários factores que estimulem a diferenciação fenotípica em osteoblastos (osteoindução).

3.2.1 Osteogénese

A osteogénese é da responsabilidade dos elementos celulares do enxerto que sobreviveram ao transplante e que estão activamente a produzir osso novo, mas não exclusivamente, segundo Weigel (1996) embora algumas células do enxerto possam sobreviver à transferência as principais fontes de células para esta fase são as células osteogénicas e osteoprogenitoras do hospedeiro.

3.2.2 Osteoindução

A osteoindução é uma das principais propriedades dos tecidos ósseos. É o processo pelo qual as células mesenquimais do hospedeiro, são induzidas à diferenciação em células da linhagem osteogénica. As células mesenquimais são estimuladas a transformarem-se em condroblastos e osteoblastos por acção de diferentes factores dos quais proteínas morfogénicas do osso (BMP), presentes tanto na matriz do osso cortical como do osso esponjoso.

3.2.3 Osteocondução

É o processo em que o enxerto serve passivamente como arcabouço para a migração de vasos sanguíneos e deposição de osso novo, segundo Alexander (1987).

3.2.4 Sustentação mecânica

Quando os enxertos funcionam como ocupadores de espaço ou estruturas de sustentação de peso, resultantes de serem aplicados após traumatismos ou de ressecção em blocos de osso neoplásico. E que vão funcionar como suporte para crescimento de novo osso no hospedeiro (osteocondução).

3.3 Classificação dos enxertos ósseos em função das suas propriedades

3.3.1 Materiais osteogénicos

Biomateriais que contém células vivas com capacidade de se diferenciarem em tecido ósseo. Estas células encontram-se não só na medula óssea, mas também no perióstio e nos tecidos moles peritrabeculares.

Ossos esponjosos autólogos

Tem origem no próprio indivíduo factor que anula os riscos de rejeição ou de transmissão de doenças.

O seu sucesso resulta do facto de possuir 3 características: células osteogénicas, proteínas osteo-indutoras e uma matriz osteo-condutora.

As desvantagens deste tipo de enxerto prendem-se com: taxa de morbilidade de 10%; algumas complicações como perda de sangue, lesões nervosas, hematomas, infecção pós-operatória, formação de hérnias, além da comumente referida dor crónica no local da colheita. Outra desvantagem importante é o facto do tempo operatório aumentar ou até mesmo a necessidade de 2 tempos operatórios.

Ossos corticais autólogos

Tem como grande vantagem a sua resistência mecânica que lhe permite suportar cargas imediatas, pelo que tem uma aplicabilidade específica, nomeadamente na coluna vertebral.

Contudo a sua revascularização é demorada e a sua remodelação é lenta, tendo em conta a taxa de morbilidade dá-se habitualmente preferência ao aloenxerto de osso cortical.

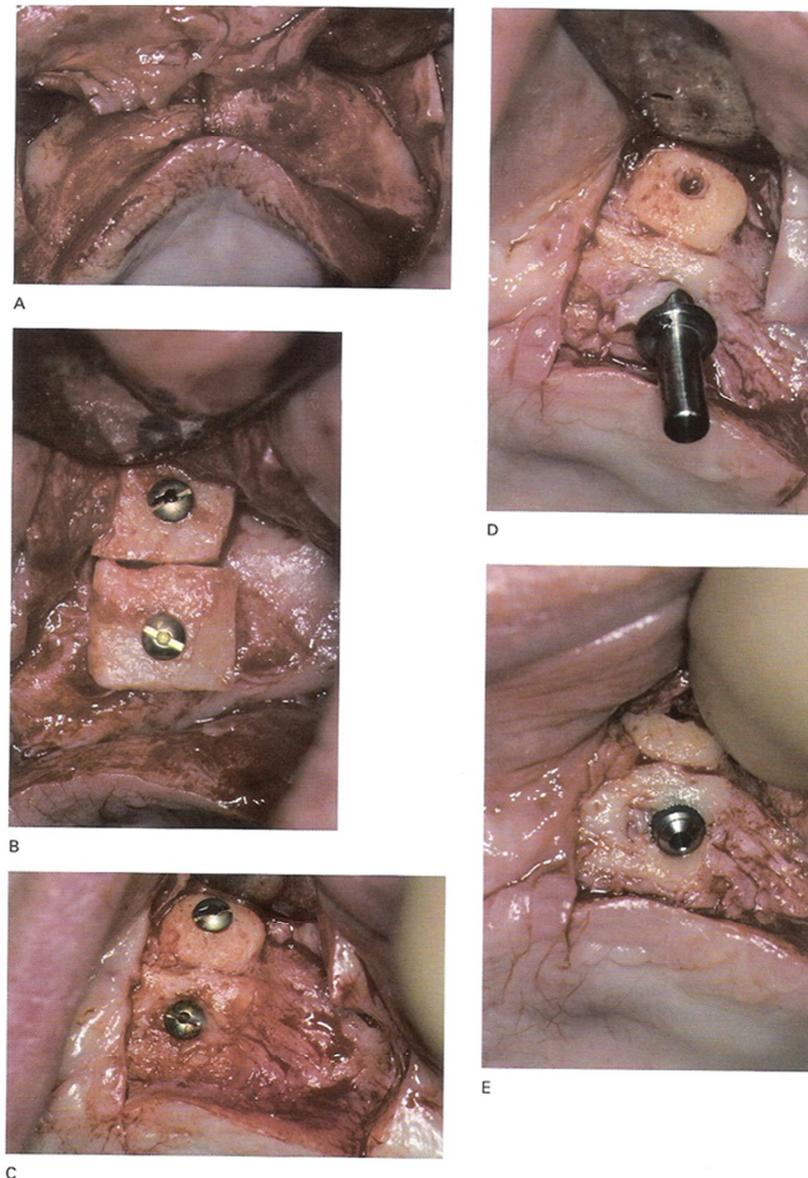


Figura 5: Procedimentos na colocação de um auto-enxerto cortico-esponjoso na zona do canino, sua estabilização com parafusos de titânio, seguida da colocação do implante.

Osso autólogo vascularizado

Neste caso a colheita do enxerto é feita incluindo o seu pedículo vascular com o objectivo de o anastomosar ao leito receptor. A destreza cirúrgica requer maior tempo operatório assim como recurso à microcirurgia o que dificulta o uso dos mesmos.

Uma vez que o seu sucesso é praticamente garantido, já que devido ao facto do suprimento sanguíneo não ter sido interrompido a sua incorporação é muito rápida, reserva-se este tipo de enxerto para defeitos ósseos superiores a 12cm.

3.3.2 Materiais osteocondutores

Biomaterial que vai servir de estrutura primária em redor da qual o osso neoformado se vai depositar.

Materiais cerâmicos, podem ser metálicos ou não metálicos, de origem sintética ou natural.

Têm como grandes vantagens o facto de não terem limitações em termos de quantidade disponível, e de não haver necessidade de qualquer procedimento cirúrgico para colheita.

Já como desvantagens salienta-se a sua inexistente actividade osteogénica e osteoindutiva, bem como o seu fraco desempenho mecânico.

- **Sulfato de Cálcio**, vulgarmente conhecido por gesso, já foi utilizado no preenchimento de cavidades secundárias à osteomielite tuberculosa.

- **Vidros bioactivos**, cuja característica é a sua ligação química ao osso através de uma interface apatítica. A constituição dos vidros é essencialmente à base de sílica, vidros **silicatados**, ou à base de fósforo os vidros **fosfatados** mas que são mais instáveis.

Em termos de aplicação clínica, o vidro silicatado mais utilizado é o Bioglass45s5, sobre ele existem estudos que provam conduzir a uma formação óssea mais rápida do que a hidroxiapatite. Contudo a sua fraca resistência mecânica não permite a sua aplicação em zonas de carga.

-Materiais cerâmicos á base de fosfato de cálcio(TCP)

Existem 2 formas alotrópicas: alfa e beta.

O seu mecanismo de acção depende da alta concentração de cálcio e fósforo à superfície, que vai potenciar a sua osteointegração, estimula os osteoclastos e induz a diferenciação de células osteogénicas.

Das 3 formas disponíveis, gel, macroporosa e granular, a última é a mais eficiente.

A sua grande desvantagem, comparativamente com a hidroxiapatite, prende-se com a falta de suporte estrutural em virtude da rápida reabsorção.

Hidroxiapatite (HA)

A hidroxiapatite é um fosfato de cálcio.

A grande semelhança entre a sua forma sintetizada e a forma natural no que diz respeito à sua composição química e comportamento “in vivo” determinou a generalização do seu uso.

Apresenta uma lenta reabsorção e remodelação óssea o que levou à necessidade de criar compósitos e pastas com características de biofuncionalidade superiores.

Compósitos à base de fosfato de cálcio

Os fosfatos de cálcio bifásicos são compósitos de hidroxiapatite e TCP, na proporção de 2/3 para 1/3. Os seus resultados na capacidade de formação de um novo tecido ósseo são bastantes superiores aos encontrados com a HA convencional.

Cimentos de cerâmica injectáveis

São substitutos sintéticos do fosfato dicálcico-tricálcico e foram desenvolvidos por forma a serem aplicados a forma líquida, ao serem aquecidos à temperatura corporal sofrem através de uma reacção endotérmica um processo de endurecimento.

São usados com sucesso no tratamento das fracturas distais do radio e para prevenir o colapso ósseo em doentes com osteoporose.

Colagénio

A proteína mais abundante da matriz óssea extracelular e como tal um excelente veículo de transporte para outros enxertos sintéticos, para BMP e para células osteogénicas.

Contudo estudos efectuados apresentam resultados controversos.

Em modelos caninos os resultados obtidos na obtenção de fusões vertebrais, usando : um autoenxerto associado a um compósito e colagénio, nuns casos e apenas o autoenxerto noutros, foram biologicamente inferiores para os primeiros.

Outro estudo efectuado com compósito colagénio-TCP vs medula óssea no tratamento de fracturas em ossos longos revelaram taxas de consolidação sem diferenças estatisticamente significativas.

Um compósito de origem bovina aprovado pela FDA, o Collagraft, revelou óptimos resultados quando associado a células da medula.

3.3.3 Materiais Osteoindutores

Biomateriais que induzem as células progenitoras do receptor a diferenciarem-se em células osteogénicas.

Aloenxerto

Proveniente de um dador da mesma espécie. Requer uma preparação prévia à sua utilização para controlo da transmissão de doenças e diminuição da resposta inflamatória.

→ **Congelado/ Fresh-frozen** preparado através de uma técnica em que se faz primeiramente uma lavagem com antibiótico e depois é congelado a -70°C .

Quando conservado a -70°C a destruição dos tecidos é mínima e pode ser mantido por 5 anos, mas se for conservado a uma temperatura entre -5°C a -20°C , algumas enzimas mantêm-se activas e ocorre destruição tecidual, neste caso a sua conservação só é eficaz pelo período de 1 ano.

→ **Liofilizado / Freeze-dried**

A sua preparação consiste numa dupla lavagem com antibiótico, congelação a -70°C e secagem até ficar com conteúdo de água de 5%.

O custo do equipamento de liofilização limita o emprego desta técnica.

Embora mais bem sucedidos do que os aloenxertos a fresco, resultam num número mais elevado de não uniões do que os autoenxertos.

Apresentam algumas grandes desvantagens como a sua inexistente capacidade osteogénica, problemas imunogénicos e infecciosos, a variabilidade de resultados clínicos e o seu elevado custo.

Como grande vantagem temos a quantidade disponível e a possibilidade de ser conformado em função da forma do leito receptor. Daí que nos últimos anos se tenham feito inúmeros esforços para melhorar a sua integração e remodelação através de alterações físico-químicas.

As modificações físicas prendem-se com a sua conformação às necessidades do leito receptor empregando instrumentos de corte, seguida de desmineralização da superfície para melhorar a revascularização.

As modificações químicas passam pela conjugação com factores de crescimento, BMP-2 e BMP-7, que vão estimular o crescimento ósseo.

→ **Matriz óssea desmineralizada**

Produzido colocando o aloenxerto num meio ácido, geralmente o ácido clorídrico que promove uma desmineralização eficaz e mantém o potencial osteoindutor da matriz óssea. Consegue-se reter o colagénio bem como as proteínas não colagénicas, a maior parte do componente mineral é eliminado.

Como grande vantagem tem a eliminação do risco de transmissão de doenças infecciosas, mas como desvantagem tem a fraca resistência estrutural que limita a sua utilização nas situações em que há carga.

Resultados comprovados por estudos:

Comparações clínicas directas do sucesso do tratamento usando aloenxertos mineralizados e desmineralizados produzem resultados similares, embora o padrão do primeiro seja osteocondutor enquanto o desmineralizado é considerado osteoindutor.

→ **Autoclavados**

Neste processo o aloenxerto é sujeito durante 15 minutos a 127°C.

A autoclavagem com o propósito de esterilização leva à coagulação sanguínea e à desnaturação das proteínas e do colagénio, consequentemente impedindo a revascularização e perdendo o potencial osteoindutor.

A sua consolidação óssea é muito lenta.

→ **Xenoenxerto**

Estes enxertos são provenientes de outras espécies animais o que obriga a procedimentos prévios: tratamento antigénico, deslipidização e de desproteinização, o que lhe reduz concomitantemente o seu potencial osteoindutor.

Para compensar a perda da capacidade osteoindutora os xenoenxertos são impregnados com células da medula óssea humana.

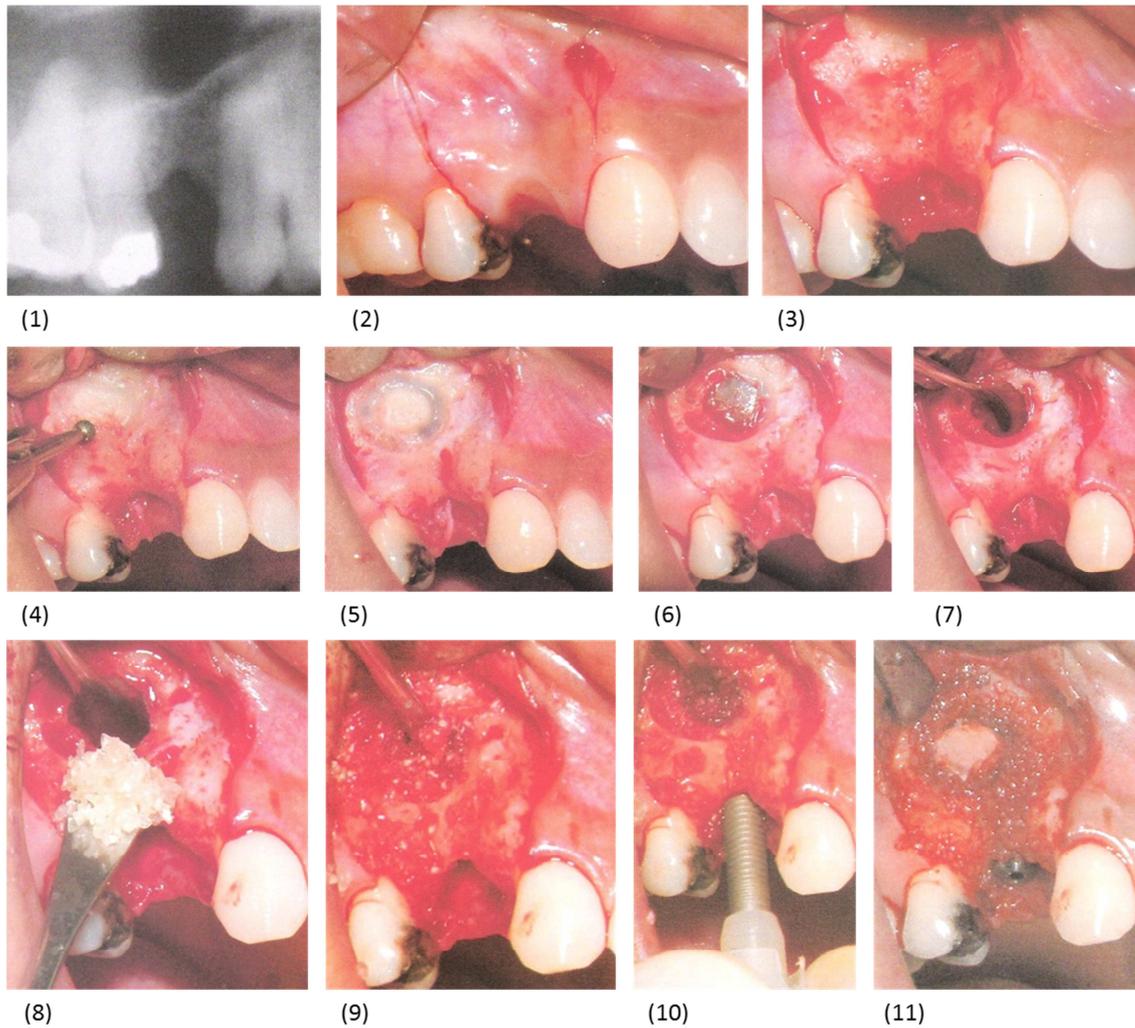


Figura 6: Sequência cirúrgica da elevação do seio maxilar pela técnica directa, usando um xenoenxerto associado a plasma rico em factores de crescimento, seguido da colocação do implante.

4. Resultados comprovados por estudos

4.1 Factores de crescimento ósseo

- ➔ A taxa de libertação da factores de crescimento depende de activadores específicos das plaquetas. A **trombina** induz uma libertação imediata de factores de crescimento, enquanto o **colagénio** induz um padrão de libertação mais prolongado. O uso de trombina como activador resultou na libertação imediata de TGF-beta 1 e PDGF-AB. Usando uma concentração plaquetar 3 vezes superior à encontrada no sangue sistémico obtiveram-se os seguintes resultados: triplicou a libertação de TGF-beta 1; aumentou 1,2 vezes mais a libertação de PDGF e 5 vezes mais a libertação de VEGF(vascular endothelial growth factor) .O uso do colagénio como activador resultou num aumento acumulado de TGF-beta 1 de 80% durante 7 dias.
- ➔ **O plasma rico em plaquetas (PRP)** funciona como um agente osteocondutor que contém factores de crescimento.

O PRP contribui potencialmente para o recrutamento de células endoteliais e na indução da expressão do mRNA para a angiogénese, dando assim início à regeneração óssea.

Pode ser usado no tratamento das não- uniões atróficas dos ossos longos.

A **fibrina rica em plaquetas (PRF)** difere do plasma rico em plaquetas (PRP) apenas no facto de ser manipulada quimicamente com citrato de sódio o que por sua vez lhe confere uma consistência ainda mais gelatinosa. Este processo determina algumas diferenças nos resultados obtidos, como se pode comprovar pelos resultados apresentados neste trabalho de alguns estudos clínicos realizados.

Foi demonstrado que o uso de PRP aumentava a expressão de factores de crescimento como o PDGF, bFGF e o TGF-b, quando associado a enxertos ósseos autógenos em pacientes com reduzida vascularização óssea, como é o caso de pacientes **irradiados na cabeça e no pescoço**, doentes **diabéticos** e em **fumadores**.

Um estudo comparativo para a libertação de factores de crescimento, entre o uso de **PRP** (plasma rico em plaquetas) e **PRF (fibrina rica em plaquetas)**

conduziu à seguinte conclusão: PRP aplicado em culturas de células levou à obtenção de um maior nível de factores de crescimento do que a PRF, in vitro.

Noutro estudo pode comparar-se o efeito do PRP e da PRF na diferenciação e proliferação dos osteoblastos in vitro, sendo que os resultados obtidos foram mais efectivos e duradouros no caso das PRF.

O uso combinado da PRF (platelet rich-fibrine) com um aloenxerto liofilizado (FDBA) (Phoenix; TBF, France) na elevação do seio maxilar levou a uma redução do tempo de cura prévio à colocação dos implantes, que, ficou provado histologicamente, pode ser reduzido a 4 meses.

Contudo a facilidade com que se obtém PRP do sangue autólogo é um factor a ter em conta aquando da escolha do PRP ou da PRF já que esta última requer manipulação química.

- ➔ De todos os factores de crescimento estudados, as **BMPs**, descobertas por Urist em 1965, mostraram ser os mais efectivos na indução do início do crescimento ósseo em situações como a cura de fracturas ósseas.

Nalguns casos as BMPs mostraram ser superiores ao autoenxerto ósseo da crista ílica (ICBG).A sua vantagem sobre os mesmos advém da sua osteoindutividade.

As BMPs também ajudam a evitar a morbilidade associada aos autoenxertos.

São efectivamente os únicos factores osteoindutores, uma vez que actuam directamente no núcleo celular ao nível dos genes determinando a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos.

Apenas algumas BMPs formam osso ectópico. As mais osteoindutivas são a BMP-2, 6 e 9.As que possuem capacidade osteoindutiva intermédia são as BMP-4 e 7. As BMPs aprovadas pela FDA são a BMP-2 (INFUSE Bone Graft; Medtronic) e BMP-7 (OP-1 Implant; Stryker Biotech).

Num estudo comparativo entre a influência da rhBMP-2 e do TGF-beta2 (transforming growth factor-beta2) na osteointegração de implantes obtiveram-se os seguintes resultados: não houve diferenças significativas entre o uso da BMP-2 individualmente e o uso combinado da BMP-2 com o TGF-beta2. Contudo os resultados deste estudo confirmaram os resultados de outros estudos efectuados no que diz respeito à importância do revestimento dos implantes com factores de crescimento que se traduz num incremento do crescimento ósseo intra-implantar e na ancoragem implantar.

Num estudo comparativo entre a osteoindutividade da rhBMP-2 e da rhBMP-7 os resultados indicam que com a última se obtém um maior volume ósseo e que ambas levam à formação de osso com qualidade equivalente.

Os efeitos colaterais ao uso das BMPs são o edema, a formação de osso numa zona indesejada e o cancelamento transitório da reabsorção óssea.

- Substâncias biológicas osteopromotoras, como **VEGF** (vascular endothelial growth factor), **FGF** (fibroblast growth factor) e **PDGF** (platelet-derived growth factor) ajudam potenciando a formação óssea uma vez que o processo já tenha tido início, mas sozinhas são incapazes de desencadear o início da mesma.

Estudos com animais e trabalhos com humanos mostraram que o seu uso obteve resultados de melhor cura óssea do que usando um material osteocondutivo individualmente.

O uso de PDGF, segundo Boden, atrai células progenitoras potenciando a osteogénese, mas não consegue induzir a sua diferenciação.

4.2. Enxertos ósseos (autólogos, aloenxertos e xenoenxertos, materiais osteocondutores)

- **Autoenxertos**, **aloenxertos** e **xenoenxertos**, vascularizados e não vascularizados, foram colocados dentro de defeitos na tibia de ratos. Os autoenxertos fundiram-se mais rapidamente que os outros 2, sendo que a maioria dos enxertos vascularizados para qualquer um dos 3 tipos foram completamente incorporados.
- O uso de **autoenxerto** proveniente da crista íliaca tem sido o tratamento de eleição nas não-uniões atróficas dos ossos longos, apesar da sua morbilidade.
- Um estudo avaliando a segurança e efectividade no uso de rhBMP-2 numa esponja de colagénio e a segurança e efectividade no uso de um enxerto autólogo, assim como a comparação entre ambos (para o aumento do seio maxilar), demonstrou-se que os implantes colocados nos 2 tipos de enxertos tiveram uma performance semelhante após carga funcional.
- Para que um material conseguisse replicar as 3 características essenciais do enxerto autólogo (o enxerto de eleição): suporte para a osteocondutividade, factores de crescimento para a osteoindutividade e células progenitoras para a osteogénese, foi feita uma associação entre um **compósito** (beta-tricalcium phosphate beta-TCP, Vitoss, Malvern, Pennsylvania) e células osteoprogenitoras provenientes de **aspirado de medula óssea autóloga (BMA)**.

Para o tratamento de lesões cavitárias esta associação mostrou-se segura e efectiva.

- Nalguns casos descritos de colocação de implantes unitários após levantamento do seio maxilar com uma mistura de aloenxerto liofilizado e desmineralizado + osso autólogo obtiveram-se resultados positivos ao fim de 3 anos, sem perda óssea cervical.
- A **matriz óssea desmineralizada(aloenxerto)** tem potencial osteoindutivo e osteocondutivo e é frequentemente usada em cirurgia ortopédica para induzir a formação de osso, a sua osteoindutividade é potenciada quando associada ao plasma rico em plaquetas (PRP) quando usado sem a activação da trombina.
- O sucesso a longo prazo de implantes dentários foi demonstrado aquando do aumento do seio maxilar, quer os implantes sejam imediatos ou colocados num 2º tempo operatório. Para estes casos ficou demonstrado que o uso de um **aloenxerto** contendo uma **matriz celular de células mesenquimais** e osteoprogenitoras induz uma osteointegração do implante, mais rápida do que um aloenxerto convencional.
- Comparando duas formas de apresentação de um aloenxerto, uma injectável e outra particulada para o procedimento cirúrgico sinus lift com colocação simultânea de implantes, verificou-se que a forma injectável é uma alternativa aceitável em relação à forma particulada e que o seu uso diminui o tempo operatório.
- O uso de um aloenxerto humano mineralizado, preservado por solvente mostrou resultados com sucesso para o sinus lift, resultados esses equivalentes aos obtidos para aloenxertos criopreservados. Os implantes, quer num caso quer no outro, sofreram osteointegração.
- Um estudo comparativo para a avaliação da reabsorção do enxerto ósseo ao nível do seio maxilar e a perda de osso marginal ao redor do implante quando se usa um **aloenxerto** (Regenaform) ou um **xenoenxerto** (Bio-Oss), não apresentaram diferenças significativas.
- Nalguns casos de aumento do seio maxilar foi feita a avaliação do sucesso dos implantes aí colocados e chegou-se à seguinte conclusão: os melhores resultados a longo prazo foram alcançados com o uso combinado de DFDBA (**aloenxerto liofilizado**)+ **AHA (hidroxiapatite absorvível)**+ **NHA (hidroxiapatite não-absorvível)**; em implantes com superfícies rugosas e que foram colocados tardiamente ao enxerto.
- Um estudo revelou que para o aumento do seio maxilar em que se usaram dois materiais diferentes, um aloenxerto de osso esponjoso mineralizado (Puros) e um xenoenxerto de matriz inorgânica de osso esponjoso bovino (Bio-Oss),

tanto num caso como no outro as partículas foram rodeadas por novo osso, osteóide e osteoblastos. Uma maior percentagem de novo osso foi observada envolvendo as partículas dos aloenxertos, do que as a quantidade de osso neoformado em redor das partículas dos xenoenxertos.

- A associação de enxertos mineralizados de osso, xenoenxertos e aloenxertos, com proteína óssea morfogénica humana recombinada (rhBMP) revelaram que a densidade óssea do enxerto aumentou, sendo maior a do xenoenxerto. Observou-se um aumento na formação óssea de 36% para 53% nos casos em que se usou aloenxertos.
- Implantes com superfície maquinada e coberta por plasma de titânio foram colocados em seios maxilares que foram aumentados com xenoenxerto ósseo bovino inorgânico e noutros com uma mistura de aloenxerto DFDBA(aloenxerto liofilizado) e osso bovino inorgânico. O uso individual do xenoenxerto mostrou ser eficaz para a colocação dos implantes, estes resultados foram comprovados após um período de carga de 6 a 9 anos, em que a taxa de sobrevivência dos implantes se equipara à obtida para a mistura com o aloenxerto.
- A combinação de Hidroxiapatite de origem bovina com o aloenxerto liofilizado(DFDBA) mostrou capacidade osteocondutiva e pode ser considerada uma alternativa válida ao uso de um autoenxerto, para o sinus lift .
- Estudos comprovam que o processo de mineralização após o aumento do seio maxilar com aloenxertos e xenoenxertos, está incompleto aos 6 meses pós-operatórios e que há um aumento da formação de novo osso até aos 12 meses pós-operatórios.
- A capacidade de um **xenoenxerto** de grânulos de osso esponjoso bovino para formar osso vital, numa zona não natural como o seio maxilar, foi comprovada através de resultados clínicos e histológicos.
- O uso de osso bovino desproteinado (xenoenxerto) misturado com PRP no aumento do seio maxilar em zonas posteriores da maxila que tinham sofrido uma severa reabsorção, e simultânea inserção de implantes dentários obteve resultados clínicos satisfatórios e efectivos.
- Noutro estudo o uso de xenoenxertos biocompatíveis como o osso bovino poroso desproteinado (PBBM), em que foram colocados implantes imediatos ou à posteriori, obtiveram-se resultados clínicos satisfatórios para o uso deste tipo de enxerto como material de preenchimento em casos de aumento ósseo.
- Embora o aumento do seio maxilar seja geralmente considerado um procedimento cirúrgico seguro, estão descritas **infecções pós-operatórias** que devem por isso ser consideradas. Os agentes causadores destas infecções podem ser bactérias, vírus e fungos.

- ➔ As infecções por fungos encontram-se pouco descritas em casos de aumento do seio maxilar. Num caso específico em que uma infecção por fungos teve lugar após a cirurgia de aumento do seio maxilar, o procedimento foi o seguinte: remoção da massa micótica e posterior aumento do seio usando de novo um aloenxerto. A formação de osso foi favorável e a colocação dos implantes num 3º tempo operatório decorreu com sucesso.

5. ROG-Regeneração óssea guiada

A regeneração óssea guiada (ROG) promove a neoformação óssea pela exclusão do tecido conjuntivo da área a reabilitar através do uso de membranas.

5.1 Aplicabilidade da ROG

Correcção de deiscências ou fenestrações

Aumento de cristas atróficas

Colocação de implantes imediatos à extracção dentária

Na redução de lesões ósseas verticais como bolsas periodontais

Regeneração óssea após exérese de quistos ou processos infecciosos

Elevação do seio maxilar

5.2 Membranas

Numa reparação de defeito ósseo os materiais de preenchimento podem actuar como materiais, osteogénicos, osteoindutivos ou osteocondutores .

Diferentes estudos demonstraram que independentemente das características do material usado para o enxerto ósseo, o factor determinante na ROG é a presença de uma membrana barreira, uma vez que na sua ausência, em maior ou menor medida, o material do enxerto será rodeado ou encapsulado por tecido conjuntivo, limitando o resultado final da regeneração.

No que diz respeito à cirurgia implantológica usam-se com o objectivo de promover uma regeneração óssea guiada prevenindo uma possível e indesejável fibrointegração dos implantes, que conduziria ao seu insucesso.

As membranas utilizadas na ROG devem reunir as seguintes características:

Biocompatibilidade, não desencadeie reacções adversas na área cirúrgica intervencionada;

Boa capacidade oclusiva, fazer um bom isolamento da área;

Permitir formação do coágulo, para que o processo de regeneração óssea tenha início;

Boa integração tecidual, permitindo o crescimento tecidual sobre a sua superfície o que conduz a uma maior estabilidade mecânica e consequente protecção do espaço a regenerar;

Maleabilidade, facilitando o seu manuseamento, adaptação, fixação e quando é caso disso, remoção.

As membranas podem ser de 2 tipos: reabsorvíveis e não reabsorvíveis.

5.2.1 Membranas Não Reabsorvíveis

Actualmente as membranas com melhores resultados clínicos, em casos de estudo com animais, são as de **PTFE-e (Gore-Tex)** (Politetrafluoroetileno expandido).

O 2º tempo cirúrgico é considerado a grande desvantagem das mesmas, embora permita ter a comprovação da regeneração óssea obtida.

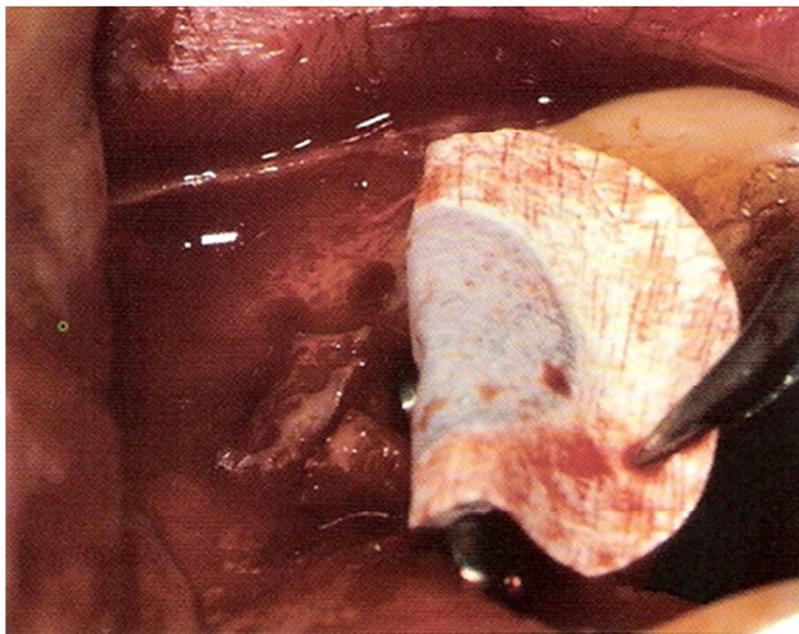


Figura 7: O uso de uma membrana de PTFE para estabilizar pequenos fragmentos de enxerto ósseo.

Materiais de fixação

Uma das causas do insucesso da ROG é o movimento da membrana pelo que a sua estabilização é determinante.

Inicialmente começaram por se usar pins de titânio, posteriormente apareceram parafusos. Mais recentemente surgiu um novo sistema de fixação reabsorvível (pins reabsorvíveis) (**Resorpins**).

5.2.2 Membranas Reabsorvíveis

Vantagens:

Não tem necessidade de 2º tempo cirúrgico;

Eliminação do risco de exposição prematura da membrana com consequente possibilidade de infecção e/ou trauma dos tecidos regenerados;

Não provocam recessão gengival;

Não requer sutura devido à aderência inicial da fibrina.

Desvantagens:

Desencadeiam maior resposta inflamatória do que as Não Reabsorvíveis

Escassa visibilidade ao humedecer-se;

Tendência ao colapso;

Reabsorção demasiado rápida;

Duração limitada do efeito barreira.

Classificação em função da composição:

Origem sintética: PGA ou PLA

Origem biológica: colagénio bovino, duramater

Colagénio (Periogen, Biomend), não estão indicadas para ROG uma vez que sofrem uma rápida reabsorção por fagocitose nos 10 dias seguintes à sua colocação.

Duramáter liofilizada (Tutoplas, Liodura), grande tendência ao colapso e reabsorção imprevisível. Técnica em desuso devido ao elevado risco de infecções cruzadas.

Poliglatina 910(Vicryl), material estável cuja reabsorção não ocorre antes de 8 semanas, por hidrólise.

Poliláctico (PLA)(Guidor), não provocam qualquer inflamação mas sofrem reabsorção em 2 semanas não permitindo um controlo eficaz da regeneração óssea a longo prazo.

Polímero de poliláctico-poliglicólico (PLA/PGA) (Resolut), os resultados obtidos em estudos revelam que estas são menos eficientes do que as membranas de PTFE-e.

Em 1997, Zitzmann realizou um estudo em que comparou Bio-Guide (membrana reabsorvível de colagénio) com Gore-Tex (não reabsorvível PTFE-e), usando o Bio.Oss como material de enxerto em ambos. Obteve uma taxa de sucesso de 92% com o Bio-Guide e 78% com o Gore-Tex.

O material reabsorvível ideal para a ROG seria o que conseguisse alcançar os efeitos das membranas não reabsorvíveis por um lado e por outro que eliminasse a necessidade de ser removido.

Com base nestas conclusões foi realizado um estudo por Fugazzoto et al,1996, em que foram utilizados **folhas de osso lamelar desmineralizado (DLBS) como membranas reabsorvíveis** no tratamento de defeitos peri-implantários e num aumento do rebordo ósseo. Os resultados obtidos foram excelentes demonstrando a utilidade deste material como membrana nos procedimentos de ROG.

6. Áreas dadoras para enxertos de osso autólogo

Um dos factores de escolha da área dadora prende-se com o volume ósseo necessário.

Áreas dadoras intra-orais: Mento;

Área retro-molar;

Tuberosidade da maxila

Áreas extra-orais: Osso ílíaco;

Calota craniana;

Tíbia;

Costela

6.1 Áreas dadoras intra-orais

6.1.1 Mento

O mento é uma das melhores áreas intra-orais para obtenção de osso uma vez que oferece uma boa quantidade e qualidade óssea cortical e medular.

Pode ser usado como enxerto tipo onlay (sobre o rebordo), inlay (dentro de uma cavidade), sandwich (dentro e fora do rebordo remanescente, geralmente no seio maxilar) ou triturado (para preencher espaços entre blocos ou pequenos defeitos, ou até dentro do seio maxilar).

As complicações observadas nesta área são hemorragia, hematomas e edema, parestesia labial e/ou dentária transitórias ou definitivas, apicectomia subsequente a desvitalização dentária.

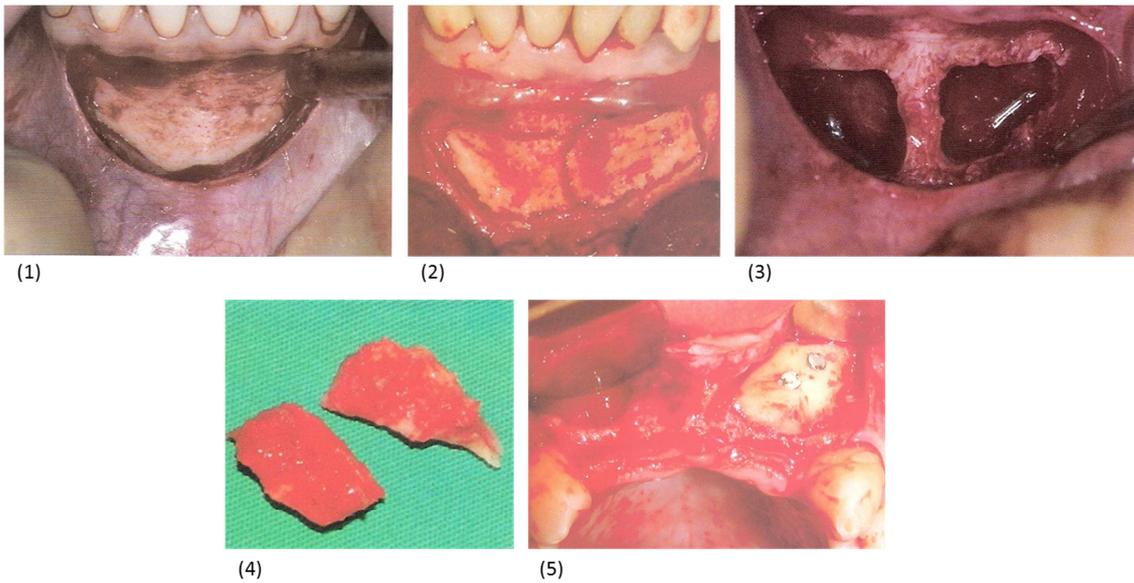


Figura 8: Imagens demonstrando a marcação e deslocamento da região dadora do mento (1, 2, 3) e colocação dos enxertos na área receptora (4, 5)

6.1.2 Ramo da mandíbula e espaço retro-molar

Nesta área dispomos de uma grande quantidade de osso cortical e pouca medular. Recomenda-se o seu uso em formato onlay, inlay ou veneer (sobreposto ao remanescente ósseo).

Os riscos cirúrgicos e possíveis complicações nesta área são a possibilidade do nervo alveolar inferior ser traumatizado ou seccionado pelo afastamento dos tecidos; ou a fractura da mandíbula aquando da remoção do enxerto.



Figura 9: Recolha de osso do espaço retro-molar

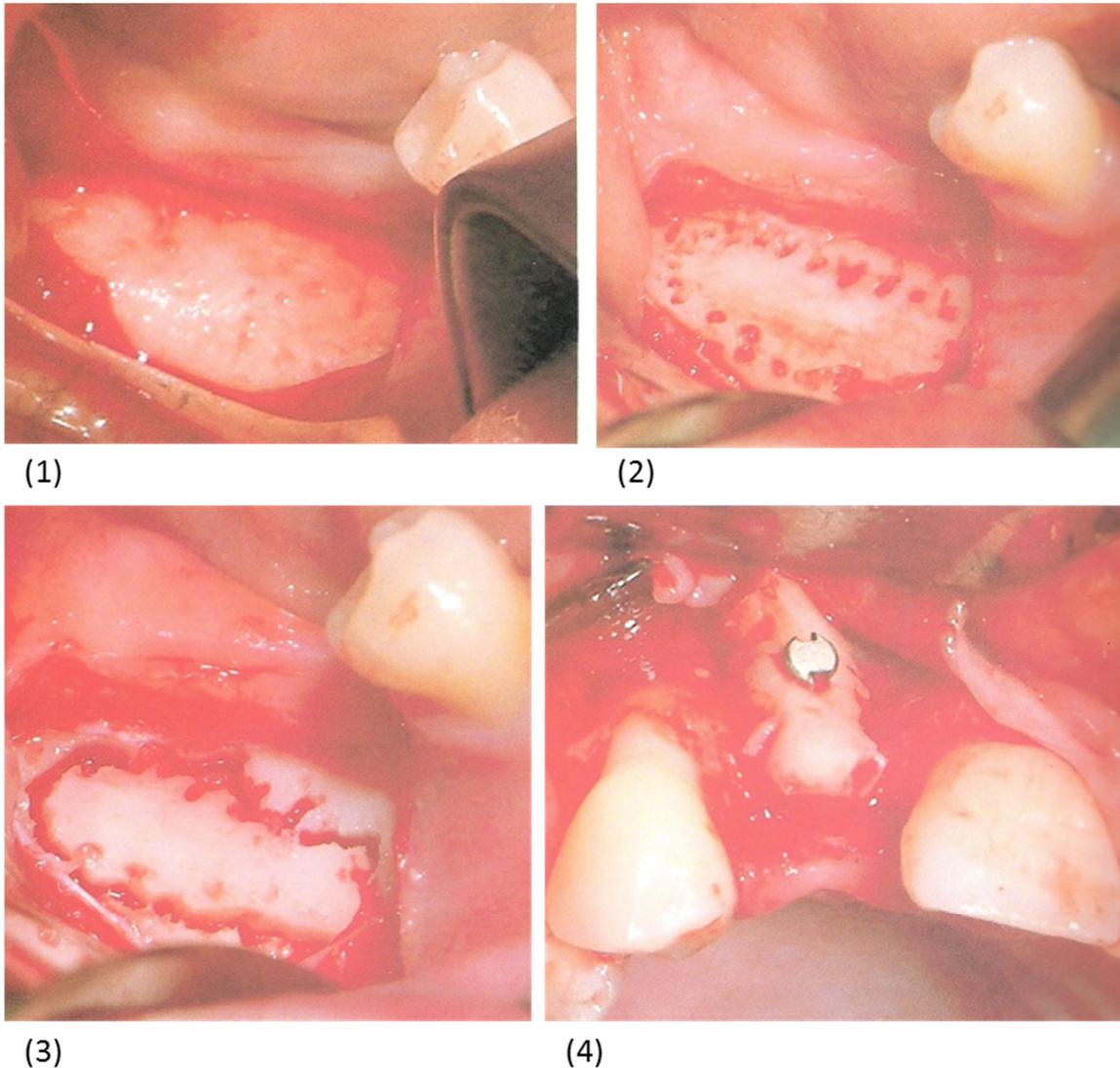


Figura 10: Colheita de enxerto ósseo do ramo da mandíbula e seu posicionamento na área receptora

6.1.3 Tuberosidade Maxilar

Esta é uma área basicamente composta por osso medular.

É geralmente usado no preenchimento de concavidades devido a perdas dentárias, pequenas fenestrações durante o preparo do leito implantar e em enxertos na elevação do seio maxilar.

É portanto um osso de preenchimento a ser utilizado na forma particulada.

Os riscos cirúrgicos e possíveis complicações relacionam-se com uma excessiva remoção de osso que leve à exposição do seio maxilar e possível fístula oro-antral, menos comum é o comprometimento dos dentes remanescentes.

6.1.4 Tórus e exostoses

São regiões de crescimento ósseo intra-oral e que podem ser utilizadas.

6.2 Áreas dadoras extra-orais

6.2.1 Calota craniana

É uma área caracterizada por osso cortical e pouca medular. Tem a mesma origem embrionária que a mandíbula (membranosa).

Está indicada quando se requer uma reconstrução ampla, permite que o enxerto seja esculpido em forma de U ou em blocos de tiras.

Obriga a anestesia geral e a internamento hospitalar, bem como a presença de um cirurgião geral ou de um cirurgião plástico.

A preparação do leito receptor é feita num 2º tempo cirúrgico.

Os principais riscos prendem-se com o facto de se poder seccionar o ramo parietal da artéria temporal superficial, surge uma hemorragia que é controlável; ou, mais grave, a penetração na cavidade craniana.

6.2.2 Osso ilíaco

Há mais de 40 anos que é a zona dadora de eleição em medicina devido tanto à quantidade óssea que disponibiliza, como à qualidade em termos de osso cortical e medular (em predominância).

A preparação do leito receptor é feita no mesmo tempo cirúrgico e requer anestesia local.

As complicações mais frequentes são hematoma, edema e dor. Os riscos são o de penetração na área abdominal, lesões do intestino, ruptura do nervo lateral femoral cutâneo com conseqüente parestesia da parte lateral da coxa e dificuldade de locomoção. Quando a intervenção é feita na porção posterior da crista ilíaca corre-se o risco de seccionar a artéria glútea superior incorrendo numa séria hemorragia.

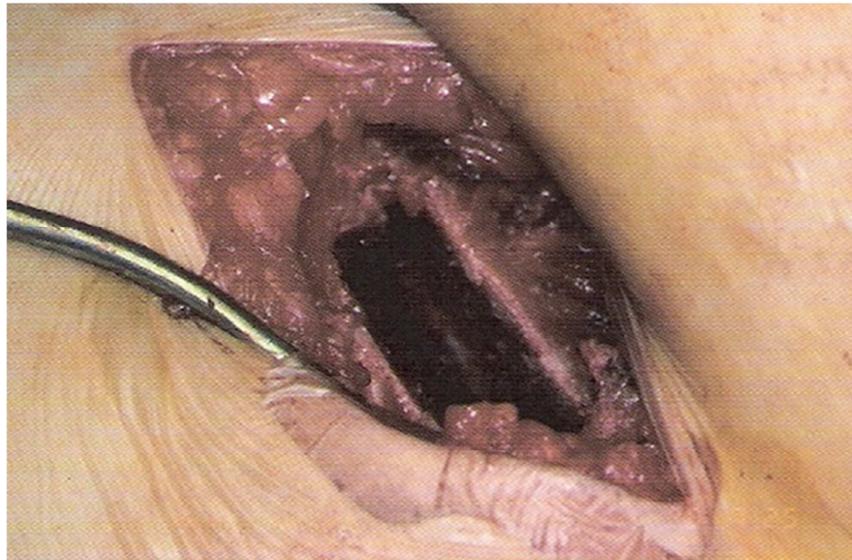


Figura 11: Colheita de enxerto da crista íliaca.

6.2.3 Costela e tibia

Estas regiões apresentam menos vantagens em relação a outras regiões extra-orais, daí que sejam menos utilizadas.

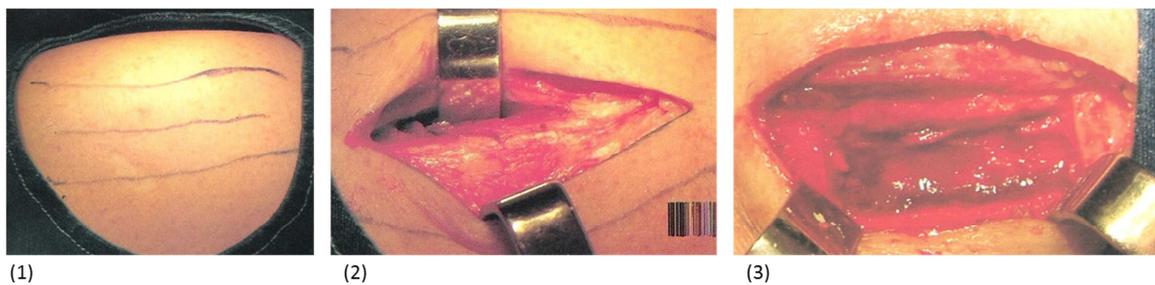


Figura 12: Colheita de enxerto ósseo da tibia

6.3 Instruções operatórias

Anamnese cuidadosa, tendo em atenção algumas patologias e hábitos como a diabetes, pacientes que sofreram tratamentos com radiação, a toma de bifosfanatos e os fumadores.

Exames complementares de diagnóstico, como a ortopantomografia, radiografias apicais e tomografia axial computadorizada (TAC).

Medicação pré e pós operatória: actualmente preconiza-se o uso de antibiótico sempre que se prevê exposição apesar da sutura; analgésicos; anti-inflamatórios; bochechos com clorhexidina, bem como a colocação de frio nas zonas intervencionadas.

A **conservação do enxerto** deve ser em soro fisiológico gelado (4°C); ou em soro fisiológico à temperatura ambiente; ou numa solução composta por sangue do paciente, soro fisiológico e gentamicina 80mg; ou até numa gaze embebida em sangue autógeno.

A **preparação do leito receptor** deve ser feita com brocas que perfuram a sua superfície de forma a permitir o contacto entre o osso medular da área receptora e o osso medular do enxerto bem como o estímulo à hemorragia que permite o início precoce da revascularização e do processo de osteointegração.

A **imobilização dos enxertos ósseos** é um factor decisivo para a cicatrização dos mesmos. Faz-se com o objectivo de não permitir a formação de tecido conjuntivo fibroso entre o bloco ósseo e o leito receptor . A falta de adaptação do bloco ósseo ao leito receptor pode também levar ao aparecimento de tecido fibroso pelo que se preconiza o preenchimento destes gaps com osso autógeno fragmentado ou biomaterial.

A fixação com parafusos de titânio mostrou melhores resultados do que a fixação por fios, os parafusos por sua vez devem ser em número de 2 para evitar a rotação.

Recomenda-se a manutenção da membrana e dos fixadores o máximo de tempo possível, idealmente 9 a 12 meses de cicatrização e maturação óssea.

A **utilização de membranas** pode ser usada como meio físico de protecção que previne a migração das células do tecido conjuntivo (fibroblastos), permitindo o desenvolvimento e proliferação das células osteogénicas.

Porém o seu uso é desencorajado por alguns autores que dizem não haver fundamentação biológica no caso de enxertos autógenos em bloco já que a reabsorção dos blocos ósseos é mínima quando não se usam as membranas; mas podem ser usadas quando se usa osso particulado para preencher gaps nas situações em que o bloco tem tamanho e forma desadequados, para estabilizar o enxerto particulado, Misch 1996.

A **sutura** deve ser efectuada sem tensão diminuindo a probabilidade de deiscência da sutura, uma complicação muito frequente, particularmente indesejável nas primeiras 2 semanas quando o enxerto ainda não se encontra completamente revascularizado e da qual pode advir a reabsorção parcial ou total do enxerto.

O **uso de próteses** está limitado.

No caso de prótese fixa deve apoiar em pilares naturais e estar aliviada na zona do enxerto.

No caso de prótese removível envolvendo áreas estéticas, esta poderá ser usada pelo paciente mas terá de ser aliviada na zona do enxerto e 2 semanas depois rebasada com condicionador de tecidos e novamente aliviada na zona da intervenção.

O **tempo de cicatrização** vai de 4 a 6 meses mas tem de se ter em conta que durante este período esta zona não pode sofrer cargas oclusais geradas por próteses provisórias.

A **colocação de implantes** não deve ocorrer nos limites da zona de união do enxerto com o leito receptor. Por outro lado o preparo e a colocação dos implantes também deve ter em conta que esta zona não pode sofrer forças de rotação excessivas correndo-se o risco de deslocação do enxerto.

7. Conclusões

A reabsorção óssea subsequente a uma extracção dentária é contínua e gera uma perda óssea à volta dos 40% entre o 1º e o 3º ano após a extracção.

Na tentativa de recuperar osso em quantidade suficiente que permita receber um ou mais implantes consoante a reabilitação oral pretendida, várias técnicas cirúrgicas e de regeneração óssea guiada têm sido empregues.

São utilizados **biomateriais** com o intuito de aumentar ou substituir o tecido ósseo e que podem ser classificados segundo 2 vertentes: a sua composição química e o seu comportamento biológico.

Os enxertos ósseos podem ser classificados em função das suas propriedades: osteogénese, osteocondução e osteoindução; ou em função da sua proveniência: **autoenxertos**, **aloenxertos**, **xenoenxertos** ou **materiais sintéticos**.

O critério para a selecção do material do enxerto é determinado pelas suas características: **osteogénese**, que se traduz na capacidade de produção óssea por proliferação celular de osteoblastos transplantados; **osteocondução** de células na superfície do enxerto; e na capacidade de induzir a diferenciação de células mesenquimais em células osteoprogenitoras que por sua vez vão formar novo osso, a **osteoindução**; também é preciso ter em conta a capacidade de manutenção do osso maduro ao longo do tempo sem perda após entrar em **função**; a viabilidade do enxerto para aceitar a colocação imediata ou num 2º tempo operatório dos **implantes**; **baixa taxa de infecção**; **baixa antigenicidade** e o **nível de fiabilidade**.

Por sua vez aos diferentes tipos de enxertos podemos também associar vários **factores de crescimento** como: **PRP** (platelet rich plasma), **PRF** (platelet rich fibrin), **BMPs** (bone morphogenic proteins), **TGF-beta** (transforming growth factor), substâncias ósseas osteopromotoras como o, **FGF** (fibroblast growth factor), **VEGF** (vascular endothelial growth factor) e **PDGF** (platelet derived growth factor), e que são usados no intuito de potenciar a regeneração óssea.

O uso de membranas na **regeneração óssea guiada (ROG)** tem um potencial enorme, esta baseia-se na criação de um espaço segregado para a invasão de vasos sanguíneos e células osteoprogenitoras, protegendo a regeneração óssea da invasão por células não osteogénicas que possuem maior velocidade de migração.

Tanto as **não-reabsorvíveis** como as **reabsorvíveis** são eficientes no processo de ROG (regeneração óssea guiada), desde de que sejam empregues seguindo um protocolo técnico adequado, com o intuito de minimizar as complicações, aumentando assim o sucesso da intervenção.

O uso de membranas como um acessório nas técnicas de enxerto ósseo promove uma maior previsibilidade do resultado que se pretende.

A revisão de alguns estudos mostrou que:

É a activação das plaquetas por activadores específicos (trombina e colagénio) que determina a taxa de libertação de factores de crescimento.

O plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (PRF) funcionam com agentes osteocondutores que contém factores de crescimento.

Num estudo comparativo para a libertação de factores de crescimento, entre o uso de PRP ou PRF chegou-se à seguinte conclusão: PRP aplicado em culturas de células levou à obtenção de um maior nível de factores de crescimento do que a PRF, enquanto que noutro estudo se pode comparar o efeito do PRP e da PRF na diferenciação e proliferação dos osteoblastos, sendo que os resultados obtidos foram mais efectivos e duradouros no caso das PRF.

As BMPs são efectivamente os únicos factores osteoindutores actuando no núcleo celular ao nível dos genes determinando a diferenciação celular das células mesenquimais em osteoblastos.

Apenas algumas BMPs formam osso ectópico. As mais osteoindutivas são a BMP-2, 6 e 9. As que possuem capacidade osteoindutiva intermédia são as BMP-4 e 7. As BMPs aprovadas pela FDA são a BMP-2 (INFUSE Bone Graft; Medtronic) e BMP-7 (OP-1 Implant; Stryker Biotech).

Num estudo comparativo entre a osteoindutividade da rhBMP-2 e da rhBMP-7 os resultados indicam que com a última se obtém um maior volume ósseo e que ambas levam à formação de osso com qualidade equivalente.

Substâncias biológicas osteopromotoras, como **VEGF** (vascular endotelial growth factor), **FGF** (fibroblast growth factor) e **PDGF** (platelet- derived growth factor) ajudam potenciando a formação óssea uma vez que o processo já tenha tido início, mas sozinhas são incapazes de desencadear o início da mesma.

O enxerto autólogo é o enxerto de eleição devido às características que reúne: de suporte para a osteocondutividade, possui factores de crescimento para a osteoindutividade e células progenitoras para a osteogénese.

Nalguns casos de aumento do seio maxilar foi feita a avaliação do sucesso dos implantes aí colocados e chegou-se à seguinte conclusão: os melhores resultados a longo prazo foram alcançados com o uso combinado de DFDBA (**aloenxerto liofilizado**) + **AHA (hidroxiapatite absorvível)** + **NHA (hidroxiapatite não-absorvível)**; em implantes com superfícies rugosas e que foram colocados tardiamente ao enxerto.

Alguns resultados de estudos apontam para a importância do revestimento dos implantes com factores de crescimento que se traduz num incremento do crescimento ósseo intra-implantar e na ancoragem implantar.

Os **autoenxertos** são considerados os enxertos de eleição pelas características que reúnem e que são fundamentais para a regeneração óssea (osteogénese, osteoindução e osteocondução), contudo estão associados a uma percentagem considerável de morbilidade, dor permanente no local da colheita, aumento da perda de sangue e do tempo operatório necessário para a intervenção no paciente. Nalguns casos requer um 2º tempo operatório quando a colheita não é feita no dia da colocação do enxerto, a disponibilidade de osso nestes casos é limitada pelas características da zona dadora tanto em quantidade como em qualidade.

Os procedimentos cirúrgicos de colheita envolvem riscos e complicações que devem ser tidos em conta aquando da selecção da área dadora.

As **áreas dadoras** podem ser **extra-orais** (osso ilíaco, calota craniana, tibia e costela) ou **intra-orais** (mento, área retro-molar, tuberosidade da maxila bem como tórus e exostoses quando existem). O osso que disponibilizam apresenta diferentes características morfológicas no que concerne às proporções de osso cortical e osso medular.

A **calote craniana e o osso ilíaco** são usados como áreas dadoras preferenciais para a correcção de grandes defeitos ósseos.

A **tuberosidade maxilar** disponibiliza osso essencialmente medular determinando que seja usado como osso de preenchimento na forma particulada.

O **mento** é considerado uma das melhores áreas intraorais para a obtenção de osso uma vez que oferece tanto em termos quantitativos como em termos qualitativos osso cortical e medular.

Os **aloenxertos** não são usados sem preparação prévia devido à resposta inflamatória que desencadeiam e ao risco de transmissão de doenças.

As modificações a que são sujeitos determinam o seu elevado custo mas muito mais importante é a perda da sua capacidade osteogénica, que por sua vez leva a que

tenham um número significativamente mais elevado de não-uniões quando comparados com os autoenxertos.

Uma modificação química dos aloenxertos na tentativa de melhorar as suas capacidades consiste na sua associação a factores de crescimento como a BMP-2 e BMP-7.

A sua quantidade disponível em relação ao enxerto autólogo é a sua maior vantagem.

Os **xenoenxertos** são provenientes de outras espécies animais e por esse motivo estão obrigados a sofrer tratamento antigénico de deslipidização e desproteínização que lhe reduzem concomitantemente as suas capacidades osteoindutoras e osteogénicas, por este motivo é considerado um agente osteocondutor que é geralmente impregnado com células de medula óssea humana.

Um estudo comparativo para a avaliação da reabsorção do enxerto ósseo ao nível do seio maxilar e a perda de osso marginal ao redor do implante quando se usa um **aloenxerto** (Regenaform) ou um **xenoenxerto** (Bio-Oss), não apresentaram diferenças significativas.

Pelos motivos apresentados muitos estudos e pesquisas têm sido desenvolvidas no intuito de se conseguir obter um enxerto que reúna as características essenciais dos autoenxertos mas sem os efeitos indesejáveis dos mesmos.

Em jeito de conclusão é preciso salientar que, como em qualquer intervenção cirúrgica, existem riscos e complicações associadas, é preciso elucidar o paciente quanto a estes factos bem como em não permitir que crie falsas expectativas em relação aos resultados que se pretende alcançar na sua reabilitação oral.

8. Bibliografia

Aghaloo T., A. Le, E. Freymiller, S. Avera, K. Shimizu, R. Nishimura, 2006, "Immunohistochemical analysis of cortical and cancellous bone after radiation and the effect of platelet-rich plasma on autogenous bone grafting.", *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21 (4): 535-542

Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K,, 2009, "The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature.", *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 91 (8): 987-996

Andrade, D., 2007, "Raspadores ósseos: avaliação estrutural e sua relação com a eficácia in vitro", Tese de Mestrado, Universidade do Grande Rio

Artzi Z, Nemcovsky CE, Tal H, 2001, "Efficacy of porous bovine bone mineral in various types of osseous deficiencies: clinical observations and literature review.", *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 21 (4): 394-405

Bachl N, Derman W, Engebretsen L, Goldspink G, Kinzlbauer M, Tschan H, Volpi P, Venter D, Wessner B, 2009, "Therapeutic use of growth factors in the musculoskeletal system in sports-related injuries.", *Journal of Sports Medicine & Physical Fitness*, 49 (4): 346-357

Baek, S.H., S. Kim, 2001, "Bone repair of experimently induced through-and-through defects by Gore-Tex, Guidor, and Vocryl in ferrets: a pilot study", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 91(6) 710 – 714

Barr T., A. McNamara, G. Sándor, C. Clokie, S. Peel, 2010, "Comparison of the osteoinductivity of bioimplants containing recombinant human bone morphogenetic proteins 2 (Infuse) and 7 (OP-1)." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 109 (4): 531-540

Boëck-Neto RJ, Artese L, Piattelli A, Shibli JA, Perrotti V, Piccirilli M, Marcantonio E Jr., 2009, VEGF and MVD expression in sinus augmentation with autologous bone and several graft materials... vascular endothelial growth factor...microvessel density.", *Oral Diseases*, 15 (2): 148-154

Boden, S., 2008, "Osteoinductive growth factors can aid bone growth in orthopedic procedures", *Orthopedics Today*

Boyan B., D. Ranly, Z. Schwartz, 2006, "Use of growth factors to modify osteoinductivity of demineralized bone allografts: lessons for tissue engineering of bone.", *Dental Clinics of North America*, 50 (2): 217-228

Brokenbrough, G., 2008, "New materials, conductive substrates among strategies used to re-grow bone.", *Orthopedics Today*, -(-), ---

Burkitt, H. G., B. Young, J. W. heath, 1994 *Histologia funcional*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil

Camilo, C., 2007, "Enxerto ósseo autógeno com área doadora intraoral: Revista da Literatura", Centro de Pós-graduação da Academia de Odontologia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

Carvalho, Caroline, Carina Medeiros da Silva, Felipe Corrêa Batista, Luis Eduardo Schneider, Ricardo Guilherme da Silva Krause, Ricardo Smidt, 2003, "Mandibular Bone Graft From Symphysis Region as a Resource

to Osseointegrated Implant: a Case Report", *Stomatos Canoas* 9(17), 43-48

Caúla, André Luis; Machado, Fernanda de Oliveira; Barboza, Eliane Porto, 2000, "Bone density in implant dentistry treatment planning", *BCI*, 7(25), 49-53,

Cenni E, Fotia C, Rustemi E, Yuasa K, Caltavuturo G, Giunti A, Baldini N, 2011, "Idiopathic and secondary osteonecrosis of the femoral head show different thrombophilic changes and normal or higher levels of platelet growth factors.", *Acta Orthopaedica*, 82 (1): 42-49

Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM, 2006, "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 101 (3): 299-303

DeCarlo A., J. Whitelock, 2006, "The role of heparan sulfate and perlecan in bone-regenerative procedures.", *Journal of Dental Research*, 85 (2): 122-132

De Sanctis, M., G. Zucchelli, 1996, "Guided tissue regeneration with a resorbable barrier membrane (Vicryl) for the management of buccal recession: a case report" *international Journal of Periodontics Restorative Dentistry* 13(1) 435 – 441

Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP,, 2006, "Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting.", *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 26 (6): 543-551

Fugazzotto, P. A., 1996, "The use of demineralized laminar bone sheets in guided bone regeneration: report of three cases" *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 11(2) 239 – 244

Gapski R, Neiva R, Oh T, Wang H, 2006, " Histologic analyses of human mineralized bone grafting material in sinus elevation procedures: a case series.", *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 26 (1): 58-69

Gassling VL, Açil Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J, 2009, "Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 108 (1): 48-55

Gehrke, S. A., 2006 *Bases Clínicas e Cirúrgicas em Implantologia*, Bioface, Santa Maria, Brasil

Gonshor, Aron, McAllister, Bradley S., Wallace, Stephen S., Prasad, Hari, 2011, "Histologic and Histomorphometric Evaluation of an Allograft Stem Cell-Based Matrix Sinus Augmentation Procedure." *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26 (1): 123-131

Gutierrez, M., A. Lopes, S. Hussain, T. Cabral, L. Almeida, D. Santos, 2006, "Substitutos ósseos conceitos gerais e estado actual", *Arquimed*, 19(4), 153-162

Han B, Woodell-May J, Ponticciello M, Yang Z, Nimni M, 2009, "The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity.", *Journal of Bone & Joint Surgery*, American Volume, 91 (6): 1459-1470

Hanisch O, Lozada JL, Holmes RE, Calhoun CJ, Kan JYK, Spiekermann H, 1999, "Maxillary sinus augmentation prior to placement of endosseous implants: a histomorphometric analysis.", *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 14 (3): 329-336

Harrison, S , Vavken, P , Kevy, S , Jacobson, M , Zurakowski, D , Murray, MM , 2011, "Platelet Activation by Collagen Provides Sustained Release of Anabolic Cytokines" *American Journal Of Sports*, 39(4), 729 – 734

He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H, 2009, "A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 108 (5): 707-713

Herrick J.,R. Baird, J. Halu, R. Lopez-Ben, P. Lander, 2008 , "The Outcome of Composite Bone Graft Substitute Used to Treat Cavitary Bone Defects", *Orthopedics*, 31(8), 754

Hu Z, Peel SA, Ho SK, Sándor GK, Clokie CM, 2009, "Platelet -rich plasma induces mRNA expression of VEGF and PDGF in rat bone marrow stromal cell differentiation.", *Oral*

Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology, 107 (1): 43-48

Huh J, B. Choi, S. Zhu, J. Jung, B. Kim, S. Lee, 2006, "The effect of platelet-enriched fibrin glue on bone regeneration in autogenous bone grafts.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 101 (4): 426-431

Irinakis T, 2011, "Efficacy of injectable demineralized bone matrix as graft material during sinus elevation surgery with simultaneous implant placement in the posterior maxilla: clinical evaluation of 49 sinuses.", *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 69 (1): 134-141

Junqueira, L. C., J. Carneiro, 1995 *Histologia Básica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil

Kim YK, Yun PY, Kim SG, Kim BS, Ong JL, 2009, "Evaluation of sinus bone resorption and marginal bone loss after sinus bone grafting and implant placement.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 107 (2): e21-28

Klassmann, Fábio André; Coró, Edivaldo Romano; Thomé, Geninho; Melo, Ana Cláudia Moreira; Sartori, Ivete Aparecida de Mattias., 2006, "Intraoral autogenous bone graft and interdisciplinary procedures achieving aesthetic and functional rehabilitation", *RGO (Porto Alegre)*;54(4):388-392

Kubara, R., W. Vasconcelos, P. Carvalho, 2000, "Surgical techniques for autogenous bone graft", *Rev Fac Odontol Lins*, 12(1/2), 44-51

Landi L, Pretel RW Jr., Hakimi NM, Setayesh R, 2000, "Maxillary sinus floor elevation using a combination of DFDBA and bovine-derived porous hydroxyapatite: a preliminary histologic and histomorphometric report.", *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 20 (6): 574-583

Lin, S., A. Cabezas, E. Breitbart, P. Maloof, 2011, "Application of platelet-rich plasma or bone marrow aspirate for stable nonunion.", *Techniques in Orthopaedics*, 26 (1): 32-36

Mao, C., J. Sato, M. Matsuura, et al., 1997, "Guided tissue regeneration around dental implants in immediate extraction sockets: comparison of resorbable and nonresorbable membranes" *Chinese Medical Science Journal* 12(3) 170 – 174

Mazor Z, Peleg M, Gross M, 1999 "Sinus augmentation for single-tooth replacement in the posterior maxilla: a 3-year follow-up clinical report.", *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 14 (1): 55-60

Moroni A, S. Larsson, A. Kim, L. Gelsomini, P. Giannoudis, 2009, "Can we improve fixation and outcomes? Use of bone substitutes.", *Journal of Orthopaedic Trauma*, 23 (6): 422-425

Nevins, Myron, Camelo, Marcelo, De Angelis, Nicola, Hanratty, James J., Khang, Wahn G., Kwon, Jong-Jin, Rasperini, Giulio, Rocchietta, Isabella, Schupbach, Peter, Kim, David M., 2011, "The Clinical and Histologic Efficacy of Xenograft Granules for Maxillary Sinus Floor Augmentation.", *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 31 (3): 226-235

Ozyurek A, G. Leblebicioglu, H. Bilgili, B. Kurum, G. Gedikoglu, T. Atasever, T. Tacal, M.N. Doral, 2008, "Effects of vascular bundle implantation on autograft, fresh-frozen allograft, and xenograft incorporation in a rabbit model.", *Orthopedics*. 31(2):135

Pacheco, D. 2008, "Distribuição de tensões em implantes dentários inclinados empregando o método dos elementos finitos", Dissertação de Mestrado, IME

Palmer, R., B. Smith, L. Howe, P. Palmer, 2002 *Implants in Clinical Dentistry*, Informa Healthcare, Abingdon, UK

Rocha, S., et al., "Análise histológica do reparo ósseo utilizando osso inorgânico bovino associado ao PRP em lesões de calvária de coelhos"

Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H, 2003, Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants.", *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 61 (2): 157-163

Siegel H., R. Baird III, J. Hall, R. Lopez-Ben, P. Lander, 2009, "The outcome of composite bone graft substitute used to treat cavitary bone defects." *Orthopedics*, 31 (8): 754

Simion, M., A. Scarano, L. Gionso, et al., 1996, "Guided bone regeneration using resorbable and nonresorbable membranes: a comparative histologic study in humans" *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 11(6) 735 – 742

Sohn DS, Lee JK, Shin HI, Choi BJ, An KM, 2009, "Fungal infection as a complication of sinus bone grafting and implants: a case report.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 107 (3): 375-380

Sotto Maior, S., F. Sotto Maior, G. Oliveira, "Enxerto ósseo autógeno em seio maxilar com implantes imediatos: uma alternativa terapêutica para maxilas atroficas"

Su CY, Kuo YP, Tseng YH, Su CH, Burnouf T, 2009, "In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF.", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology*, 108 (1): 56-61

Tarnow, D., S. Wallace, T. Testori, S. Froum, A. Motroni, H. Prasad, 2010, "Maxillary Sinus Augmentation Using Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2/Acellular Collagen Sponge in Combination with a Mineralized Bone Replacement Graft: A Report

of Three Cases”, *International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*, 30(2), 139-149

Thorey F., H. Menzel, C. Lorenz, G. Gross, A. Hoffmann, H. Windhage”, 2011”, Osseointegration by bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta2 coated titanium implants in femora of New Zealand white rabbits”, *Indian J Orthopedics*, 45(1): 57–62

Triplet RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, Boyne PJ, 2009, “Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation.”, *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 67 (9): 1947-1960

Valentini P, Abensur DJ, 2003, “Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results.”, *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18 (4): 556-560

Wang-Saegusa, A., R. Cugat, O. Ares, R. Seijas, X. Cuscó, M. Garcia-Balletbó, 2011, “Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life”, *Arch Orthop Trauma Surg*, 131, 311–317

Yamamichi N, Itose T, Neiva R, Wang H, 2008, “Long-term evaluation of implant survival in augmented sinuses: a case series.”, *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 28 (2): 162-169

Zitzmann N. U., R. Naef, P. Scharer, 1997, "Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration" *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 12(6) 844 – 852