



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS DE REGENERAÇÃO
ÓSSEA EXISTENTES EM PORTUGAL**

Trabalho submetido por
Tiago João Gonçalves Esteves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS DE REGENERAÇÃO ÓSSEA EXISTENTES EM PORTUGAL

Trabalho submetido por
Tiago João Gonçalves Esteves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Francisco Salvado e Silva

e coorientado por
Dr. José Maria Cardoso

Junho de 2014

DEDICATÓRIA

À minha mãe,

Ao meu pai,

À minha irmã,

Ao meu irmão,

Por terem sido sempre a minha base,

Por todo o apoio, que me permitiu alcançar este marco tão importante.

Ao meu avô que de certeza estaria muito orgulhoso.

À Inês, por todo apoio desde o início, pela pessoa que é e por tudo o que vamos alcançar juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Doutor Francisco Salvado e Silva por desde o início ter confiança no meu trabalho, por se demonstrar sempre disponível para me apoiar, bem como inculcar novas ideias para a realização do mesmo;

Agradeço ao meu co-orientador, Dr. José Maria Cardoso por toda a sua disponibilidade no decorrer do projeto, bem como toda a força que me transmitiu.

Agradeço a toda a minha família por se encontrarem presentes quando mais preciso;

Agradeço a todos os meus amigos por toda a paciência durante este percurso.

Agradeço à grande amiga Maria Manso por me ter acompanhado desde os tempos de secundário, por toda a sua amizade;

Agradeço ao André Gil, grande amigo e parceiro de box, que sempre esteve por perto;

Agradeço ao Ricardo Cachinho por toda a sua humildade e uma enorme amizade desde o início deste percurso;

Agradeço ao Nelson Parreira por toda a lição de vida que me transmitiu;

Agradeço ao José Cautela pela sua grande amizade e apoio;

RESUMO

A regeneração óssea é um tema atual, que traduz uma realidade resultante da evolução científica e médica associada a uma maior exigência por parte dos tratamentos médicos. O substituto ósseo de eleição é o osso autólogo, que deriva do próprio indivíduo, embora também sejam utilizadas outras fontes de materiais de regeneração óssea, como osso proveniente de outros indivíduos da mesma espécie – osso alógeno, osso proveniente de espécies diferentes – xenoenxerto, ou ainda substitutos ósseos sintéticos. Todos estes constituem um auxiliar de grande importância na prática clínica do cirurgião oral quando existe um déficit de tecido ósseo numa determinada região. Como tal, o conhecimento das suas características tem uma importância de relevo para a decisão de qual o material de enxerto mais adequado. A informação relativa a este assunto, evocando características como a origem, composição química, tamanho das partículas, porosidade, tamanho dos poros, força de compressão, módulo de Young, resistência à tração e força de cisalhamento encontra-se dispersa pelas várias casas comerciais bem como pela literatura. Assim é de interesse científico a síntese da mesma num trabalho que as evidencie de uma forma clara e objetiva, auxiliando os clínicos na escolha do material mais adequado para cada tipo de situação.

Palavras-chave

Regeneração óssea, Materiais de regeneração óssea, Substitutos ósseos, Enxertos ósseos.

ABSTRACT

Bone regeneration is a current issue, portraying a reality resultant from scientific and medical developments associated with a greater demand from medical treatments. The optimal bone substitute is autologous bone, which derives from the individual, although other sources of bone regeneration materials such as bone from other individuals of the same species are also used - allogenic bone; bone from different species – xenograft; or even synthetic bone substitutes. All these significantly aid in the oral surgeon's clinical practice in case of deficit of bone tissue in a certain region. For that reason, knowledge of the characteristics of the substitutes has a significant importance to decide what will be the most suitable graft material. The information on this subject, evoking characteristics such as origin, chemical composition, particle size, porosity, pore size, compressive strength, Young's modulus, tensile strength and shear force is dispersed among business houses as well as literature. Thus, the synthesis of those characteristics in a clear and objective document is of major scientific interest, helping clinicians to choose which material is the most suitable for each situation.

Keywords

Bone regeneration, Bone regeneration materials, Bone substitutes, Bone grafts.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|----|
| I. INTRODUÇÃO | 23 |
| II. DESENVOLVIMENTO | 25 |
| 1. Conceito de regeneração óssea | 25 |
| 2. Importância da regeneração óssea na Medicina Dentária | 29 |
| 2.1. Comunicações Oro-antrais | 29 |
| 2.2. Elevação de seio maxilar | 30 |
| 2.3. Cirurgia periodontal | 31 |
| 2.4. Preservação do rebordo alveolar após extração | 32 |
| 2.5. Regeneração óssea em colocação de implantes | 34 |
| 2.6. Regeneração de defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de segundos ou terceiros molares impactados | 35 |
| 2.7. Regeneração óssea em casos de ressecção tumoral | 35 |
| 2.8. Regeneração óssea em fenda alveolar | 35 |
| 2.9. Regeneração óssea em fraturas faciais | 37 |
| 3. Princípios cirúrgicos para procedimentos de regeneração óssea maxilo-facial | 38 |
| 4. Reações celulares aos materiais de regeneração óssea | 39 |
| 5. Regeneração Óssea Guiada (RBG) | 41 |
| 6. Tipos de materiais de regeneração óssea | 43 |
| 6.1. Osso Autólogo | 43 |
| 6.2. Osso Alógeno | 44 |
| 6.3. Xenoenxertos | 46 |
| 6.4. Materiais aloplásticos | 47 |
| 6.4.1. Polímeros | 48 |
| 6.4.2. Cerâmicas | 48 |
| 6.4.2.1. Fosfato de cálcio | 49 |

| | |
|--|----|
| 6.4.2.2. Hidroxiapatite..... | 50 |
| 6.4.2.3. Vidro Bioativo..... | 51 |
| 6.4.3. Sulfato de cálcio | 52 |
| 6.4.4. Metálicos | 52 |
| 6.4.5. Compósitos | 53 |
| 6.5. Fatores de crescimento – Proteínas morfogenéticas ósseas..... | 55 |
| 7. Características dos materiais de regeneração óssea..... | 57 |
| 7.1. Tamanho das partículas | 58 |
| 7.2. Tamanho dos poros | 59 |
| 7.3. Porosidade..... | 59 |
| 7.4. Interconectividade..... | 60 |
| 7.5. Propriedades biomecânicas | 61 |
| 7.6. Bioatividade, osteocondução e osteoindução | 62 |
| 7.7. Difusão de oxigénio e permeabilidade | 63 |
| 7.8. Topografia e rugosidade | 63 |
| 7.9. Biodegradação e bio reabsorção | 64 |
| 8. Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal | 66 |
| 8.1. Número de resultados obtidos em pesquisa no Pubmed..... | 67 |
| 8.2. Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal | 68 |
| 8.3. Características biomecânicas dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal | 74 |
| 8.4. Gráfico comparativo do tamanho das partículas (mm)..... | 76 |
| 8.5. Gráfico comparativo da porosidade (%) | 77 |
| 8.6. Gráfico comparativo do tamanho dos poros (μm) | 78 |
| 8.7. Gráfico comparativo da força de compressão (MPa) | 79 |
| 8.8. Gráfico comparativo do módulo de Young (GPa)..... | 80 |
| 8.9. Gráfico comparativo da força de cisalhamento (MPa)..... | 81 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 9. Discussão | 82 |
| III. CONCLUSÃO..... | 85 |
| IV. BIBLIOGRAFIA | 87 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Gráfico comparativo do tamanho das partículas (mm)..... | 76 |
| Gráfico 2 – Gráfico comparativo da porosidade (%) | 77 |
| Gráfico 3 – Gráfico comparativo do tamanho dos poros (μm) | 78 |
| Gráfico 4 – Gráfico comparativo da força de compressão(MPa)..... | 79 |
| Gráfico 5 – Gráfico comparativo do módulo de Young (GPa) | 80 |
| Gráfico 6 – Gráfico comparativo da força de cisalhamento (MPa)..... | 81 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Número de resultados obtidos em pesquisa no Pubmed..... | 67 |
| Tabela 2 - Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal . | 73 |
| Tabela 3 - Características biomecânicas dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal..... | 75 |

LISTA DE ABREVIATURAS

μm – Micrómetro

α -TCP – Fosfato tri-cálcico alfa

β -TCP – Fosfato tri-cálcico beta

B - Boro

BMP – Proteína óssea morfogenética

BSP – Sialoproteína óssea

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ – Hidroxiapatite

CaCO_3 . fosfato de mono-cálcio monohidratado

CaPs – Cerâmica de fosfato de cálcio

Co - Cobalto

CO_3^{2-} - Ião carbonato

CSH - hemidrato de sulfato de cálcio

DBBM – Matriz óssea bovina desmineralizada

DBM – Matriz óssea desmineralizada

DCPA - Fosfato-anidrato dicálcico

DFDBA – Aloenxerto ósseo desmineralizado liofilizado

e-PTFE – Politetrafluoretileno

F - Ião Fluoreto

FDF – Fator de crescimento fibroblástico

GBR – Regeneração óssea guiada

GF – Fator de crescimento

GPa - Gigapascal

GTR – Regeneração tecidual guiada

HA - Hidroxiapatite

HCL – Ácido clorídrico

IGF – Fator de crescimento insulínico

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

Mg - Magnésio

Mg²⁺ - Ião magnésio

Mm - Milímetro

MPa - Megapascal

MSC's – Células mesenquimais

Na₃PO₄ - Fosfato tri-sódico

Nm - Nanómetro

OC - Osteocalcina

P - Fósforo

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PMMA - Polimetilmetacrilato

PRP – Plasma rico em plaquetas

RhBMP-2 – Proteína recombinante humana da proteína óssea morfogenética

Si – Silício

Sr - Estrôncio

Sr²⁺ - Ião estrôncio

TNF- α - Interferão alfa

TGF- β - Fator de crescimento transformante beta

TTCP - Fosfato tetra-cálcico

V – Vanádio

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

Zn - Zinco

I. INTRODUÇÃO

O osso é o segundo tecido mais transplantado no mundo - a primeira posição é ocupada pelo sangue - reforçando assim a importância relativamente a este tema (Van Lieshout, Van Kralingen, El-Massoudi, Weinans, & Patka, 2011).

Desde o início dos anos 20 que os materiais de regeneração óssea despertaram grande interesse na comunidade médica e científica participando no restabelecimento de função e estética em áreas onde existe perda de osso. A regeneração óssea é o resultado de um processo fisiológico que ocorre no osso e que acontece quando há uma necessidade de regeneração do mesmo, devido a uma quantidade insuficiente na região. Quando a quantidade de osso perdida é substancial, como resultado de um trauma mais complexo, ressecção tumoral, infeção ou anormalidades estruturais do esqueleto, podemos recorrer a várias alternativas (Dimitriou, Jones, McGonagle & Giannoudis, 2011).

Existem métodos clínicos que promovem a regeneração óssea, entre os quais se incluem a distração osteogénica e os materiais de regeneração óssea, onde se encontram vários tipos: osso autólogo, osso alógeno, xenoenxertos, materiais aloplásticos e fatores de crescimento (Dimitriou *et al.*, 2011). O setor dos materiais de regeneração óssea utilizados em ortopedia, cirurgia oral e maxilo-facial representam uma grande parcela da indústria biomédica, cujo mercado ronda valores de cerca de 2,8 biliões de dólares, e cuja evolução está tecnologicamente avançada e em constante atualização, de modo a fazer face aos novos estilos de vida populacionais (Roffi, Filardo, Kon & Marcacci, 2013).

Na presente monografia, pretende realizar-se uma abordagem de todo o conceito de regeneração óssea, mecanismos subjacentes à mesma, assim como as características de todos os materiais de regeneração óssea existentes em Portugal no campo da cirurgia oral. A escolha dos materiais foi realizada com base na listagem de Dispositivos Médicos Classe III realizada pelo INFARMED. As características mencionadas incluem a origem, composição química, tamanho das partículas, porosidade, tamanho dos poros, força de compressão, módulo de Young, resistência à tração e força de cisalhamento. Pretende-se com estes resultados, obter informações que muitas vezes não estão disponíveis ou não estão explícitas e objetivas, que podem auxiliar os clínicos na escolha do material mais adequado a utilizar em cada situação, fornecendo um pequeno

contributo informativo para a comunidade médica. Foi também realizada uma análise na base de dados Pubmed relativamente ao número de artigos existentes sobre cada material de regeneração óssea mencionado.

Também serão abordadas as características e particularidades que se pretendem alcançar no futuro, de modo a otimizar o uso destes materiais, tendo como objetivo o melhor bio mimetismo que a evolução científica e tecnológica nos possa proporcionar.

Para a realização desta monografia foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE/Pubmed, que incluiu artigos entre 1967 e 2014, com as seguintes palavras-chave: bone regeneration, bone grafts, bone substitutes, bone graft substitutes, bone graft properties, bone graft biomechanical properties, bone graft characteristics, xenografts, allografts, autogenous graft, aloplastic graft.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Conceito de regeneração óssea

O osso é constituído por matriz extracelular rica em proteínas, células e uma porção mineral. A matriz extracelular está em íntimo contacto com o colagénio, que não apresenta potencial osteoindutivo. No entanto é importante porque proporciona uma estrutura para a matriz óssea, sendo o reservatório primário de glicoproteínas osteogénicas do osso (Heliotis *et al.*, 2009). A zona mais externa – cortical - é mais densa, comparando com o osso esponjoso ou trabecular. Por seu lado, a zona interna do osso, medula óssea, contém células progenitoras - células estaminais - que dão origem a células sanguíneas e ao crescimento de novo tecido conjuntivo, originando músculos, tendões, cartilagem e osso (Brydone, Meek, & Maclaine, 2010). O osso é uma estrutura que está em constante remodelação (processo de reabsorção/reparação), num conjunto de mecanismos em que os intervenientes são os osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, macrófagos e monócitos (Zhang *et al.*, 2012). Os osteoblastos apresentam um papel fundamental na regeneração óssea. Derivam de três fontes importantes: periósteo, endósteo e células mesenquimais (MSC's) (Miloro *et al.*, 2012). Para exercerem a sua função, criam uma matriz de colagénio tipo I, que depois é mineralizada com cristais de hidroxiapatite (Brydone *et al.*, 2010). Os osteoclastos são células que derivam dos monócitos e que têm a função de reabsorção óssea para que se reúnam as condições ideais para a formação óssea (Miloro *et al.*, 2012).

O osso apresenta como característica a sua remodelação constante, de forma a conseguir exercer da melhor forma as suas funções de proteção, suporte e sustentação. Este fator é notório no osso alveolar que, devido às constantes forças mastigatórias e migração dentária, apresenta uma elevada taxa de remodelação (Peres & Lamano, 2011).

O conceito de regeneração óssea assenta no conceito básico da osteoindução, que se descobriu nos anos 20 e que foi descrito originalmente como sendo “O mecanismo de diferenciação celular que tem como resultado final a formação de novo osso e que provém de um tecido, através de um efeito físico-químico ou através do contacto com outro tecido” (Urist, Silverman, Buring, Dubuc, & Rosenberg, 1967). Este

processo é descrito como sendo uma cascata multifatorial de eventos biológicos que são faseados em migração celular, proliferação, adesão, diferenciação, concomitantemente à neoformação vascular (Peres & Lamano, 2011). É o processo normal de regeneração óssea, responsável por grande parte de osso formado *de novo* (Roffi *et al.*, 2013). Tem tido um grande enfoque por parte dos cientistas, no sentido de se conseguir mimetizar tal função (Miron & Zhang, 2012).

A regeneração óssea (osteogénese) é conseguida através de uma rede osteocondutora concomitante com a existência de células osteoprogenitoras que provocam osteoindução (Schroeder & Mosheiff, 2011). A osteoindução pode dividir-se em três princípios: recrutamento de células mesenquimais, diferenciação de células mesenquimais para osteoblastos e formação ectópica de osso *in vivo* (Miron & Zhang, 2012). O recrutamento de células mesenquimais é obtido através de mensageiros, as chamadas proteínas ósseas morfogenéticas (BMP's), os fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), a sinalização pelo gene WNT ou a sinalização por encaixe (Knight & Hankenson, 2013). As BMP's são de extrema importância no processo de cicatrização óssea, nomeadamente os subtipos BMP-2 e BMP-7, uma vez que apresentam propriedades osteoindutivas inegáveis. A proteína humana recombinante da proteína BMP (RhBMP-2) está atualmente a ser alvo de estudos pelas suas características osteoindutivas (Miloró, Ghali, Larsen & Waite, 2012). Estas moléculas recrutam células mesenquimais pluripotenciais (MSC's), que são células estaminais que se encontram não só nos tecidos de origem mesodérmica, mas também nos tecidos de origem endodérmica, como é o caso do timo e do fígado, ou nos tecidos de origem ectodérmica, como por exemplo a polpa dentária, folículos capilares ou células dérmicas. As MSC's têm a capacidade de se diferenciar em condrócitos, fibroblastos, miofibroblastos, células epiteliais, células neuronais ou osteoblastos (Miron & Zhang, 2012). As células que promovem a formação óssea diretamente através das MSC's são os condrócitos e os osteoblastos. Estas células estaminais também têm a capacidade de promover a formação óssea indiretamente, através da secreção de citocinas, promovendo assim a angiogénese, imunomodulação e a distribuição genética (Knight & Hankenson, 2013). Quando há necessidade da existência de regeneração óssea num determinado local do osso, há afluência de MSC's para o local provenientes de quatro origens distintas: medula óssea, periósteo, endoósseo e sangue periférico. As três primeiras têm o papel mais relevante neste processo (Knight & Hankenson, 2013). A diferenciação de células mesenquimais em

osteoblastos é regulada pelo gene RUNX, que vai fazer com que uma MSC se transforme num pré-osteoblasto, que produz colagénio do tipo I e que a partir daqui começa a formar uma matriz, subsequentemente ocorrendo todo o processo de regeneração. Um marcador da diferenciação em osteoblastos é a expressão de fosfatase alcalina. A sialoproteína óssea (BSP) liga-se ao colagénio do tipo I e começa o processo de mineralização óssea. A osteocalcina (OC) também desempenha, juntamente com a BSP, um papel fundamental na formação óssea. O osteoblasto vai sendo envolvido pela sua própria matriz e por fim diferencia-se num osteócito (Miron & Zhang, 2012).

Quando existe uma fratura do osso, criam-se microfraturas que são de imediato preenchidas pelo sangue e pelos seus componentes, que começam por se dirigir para a zona com os fibroblastos (Brighton & Hunt, 1997). Inicialmente dá-se a afluência ao local de sinais inflamatórios (IL-1, IL-6 e TNF- α) e sinais de formação óssea (BMP's e WNT's) que vão recrutar células fagocíticas, que eliminam as células necróticas, promovem a neoformação vascular e potenciam o aporte de nutrientes e células que vão auxiliar o processo de regeneração (Schroeder & Mosheiff, 2011). Na porção distal da fratura, existe a afluência de osteoblastos, ao mesmo tempo que na porção proximal afluem condrócitos, ambos provenientes do perióstio. Dependendo deste tipo de células, ocorrem fenómenos distintos na neoformação óssea. Por um lado, os condrócitos produzem cartilagem que será substituída por osso endocondral, enquanto que na porção referente aos osteoblastos existe a neoformação de vasos que penetram na estrutura, co-existindo a progressão de osteoblastos para cavidades formadas por osteoclastos (Brydone *et al.*, 2010). Caso a fratura óssea seja superior a um milímetro, com separação dos bordos ósseos, a cicatrização dessa zona dá-se por segunda intenção, ou seja, há o preenchimento da zona por tecido inflamatório e tecido fibroso que depositam colagénio que posteriormente é calcificado, levando à formação de um conjunto de tecido desorganizado, que se dá o nome de *callus*. Este tecido que é produzido desproporcionalmente vai sendo reabsorvido por osteoclastos, enquanto que os osteoblastos vão repondo a estrutura óssea. Caso a fratura seja incompleta, ou seja, os bordos ósseos estejam em contacto, ou caso o médico reaproxime os bordos ósseos, dá-se então uma cicatrização por primeira intenção que é mais rápida, uma vez que existe menos ocorrência ao local de tecido fibroso. A cicatrização óssea requer essencialmente um bom aporte de nutrientes e oxigénio, naturalmente concedida por um aporte sanguíneo eficaz, bem como estabilização da zona da fratura. Caso o aporte sanguíneo não seja suficiente, o risco de insucesso aumenta, uma vez que inibe a ossificação,

formando-se tecido fibroso ou cartilágneo. Se não existe estabilização da fratura o aporte sanguíneo fica comprometido, verificando-se igualmente as consequências acima descritas, ou poderá ainda, caso a fratura esteja contaminada, conduzir a uma infeção da ferida (Hupp, Ellis III & Tucker, 2014).

Outra técnica para formação óssea é a distração osteogénica. Este procedimento é realizado entre dois segmentos ósseos que, por uma força de tração contínua se vão separando e desta forma promover a formação de osso. Enquanto os tecidos sofrem a tensão decorrente deste processo, ocorre a formação de tecidos duros e moles que são estimulados a regenerar-se e a multiplicar-se. Esta situação é baseada na lei da tensão-stress, que defende que uma força de tração gradual quando aplicada em tecidos vivos promove a sua constante multiplicação e crescimento. O crescimento do tecido ósseo é acompanhado pelo crescimento concomitante de músculos, perióstio, tecidos subcutâneos, pele e tendões. Todos eles crescem em conformidade com o osso, acompanhando-o, promovendo desta forma um melhor suporte ao crescimento ósseo. Desde 1980 que esta técnica tem sido aplicada à cirurgia maxilofacial, de onde se destacam aplicações em cirurgias ortognáticas, alterações condilares, fendas alveolares, obstrução respiratória neonatal associada a uma mandíbula atrofica, assimetrias pronunciadas da região maxilofacial, deficiências do rebordo alveolar, tratamento de craniosinostoses, alterações do terço superior da face, fraturas maxilares, tratamento de apneia do sono obstrutiva, microsomia hemifacial ou tratamento do síndrome de Treacher Collins. É uma técnica que apresenta as suas vantagens, mas é fundamental a experiência do cirurgião para saber até que ponto é ou não benéfica a sua utilização (Miloró *et al.*, 2012). Esta técnica na mandíbula pode resultar em formação de tecido cicatricial que é indesejável neste tipo de procedimentos (Rakhmatia, Ayukawa, Furuhashi, & Koyano, 2013).

2. Importância da regeneração óssea na Medicina Dentária

A regeneração óssea tem um papel fundamental não só em ortopedia, mas também no campo da cirurgia maxilo-facial e cirurgia oral. Nestas duas últimas, salientam-se alguns tratamentos que recorrem muitas vezes a materiais de regeneração óssea, como as comunicações oro-antrais, elevação de seio maxilar, em situações de cirurgia periodontal, em casos de preservação de alvéolo dentário pós-extração, em cirurgias de colocação de implantes, em fraturas ou fendas alveolares ou mesmo maxilares, em defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de segundos e terceiros molares impactados ou em casos de ressecção tumoral.

2.1. Comunicações Oro-antrais

Uma comunicação oro-antral é uma fístula entre a cavidade oral e o seio maxilar. Esta complicação cirúrgica ocorre na zona dos molares posteriores superiores e é relativamente frequente. A parede entre o seio maxilar e o processo alveolar de alguns dentes apresenta uma espessura reduzida, que pode ser de 1 a 7 mm. Caso a comunicação oro-antral seja inferior a 5 mm, *a priori* o defeito irá por si só regenerar-se e não será necessário qualquer tipo de tratamento cirúrgico. Normalmente esta regeneração inicia-se nas primeiras 24 a 48 horas após o sucedido. Caso o defeito seja superior a 5 mm, há várias técnicas de encerramento da comunicação que foram sendo desenvolvidas ao longo dos anos, desde a simples sutura, retalhos gengivais vestibulares ou palatinos, até recorrer a enxertos ósseos autólogos, alógenos, enxertos ósseos sintéticos ou xenoenxertos. Quanto aos retalhos de tecidos moles, a técnica mais convencional e que parece apresentar melhores efeitos é a técnica do retalho de gengiva vestibular denominada de Rehrmann, mas também existem outras técnicas como o retalho vestibular a cerca de 1 cm dos dentes adjacentes (Môczáir); retalho palatino, que apresenta a vantagem de conseguir um bom suprimento sanguíneo; enxerto do tecido adiposo vestibular e retalhos da língua (Visscher, van Minnen, & Bos, 2010).

Quanto ao uso de enxertos ósseos, poderá ser utilizado um auto-enxerto, que apresenta alguns inconvenientes que serão abordados mais adiante. Normalmente são usadas como zonas-dadoras para este tipo de situação a zona do mento, através da ressecção em bloco, bem como osso zigomático, que são frequentemente usados quando existe uma atrofia do processo alveolar concomitantemente à colocação de um implante dentário. Caso o defeito seja menor, pode também ser usado como local dador a região retromolar. Estas regiões apresentam como vantagens o facto de serem muito próximas, o que diminui o desconforto do paciente tanto a nível de intervenção cirúrgica como a nível de desconforto pós-operatório. Por outro lado, pode também ser usado um aloenxerto, sendo normalmente usadas colas de fibrina humana liofilizada, ou estas em conjunto com uma membrana de colagénio. Esta última apresenta melhores resultados, uma vez que não necessita de retalhos. No entanto, existem desvantagens características dos materiais alógenos, como o risco de transmissão de doenças ou o tempo necessário para a preparação do material quando se opta por este tipo de enxertos. Os xenoenxertos também podem ser utilizados para preenchimento de cavidades oro-antrais. A nível de tecido mole pode ser utilizada derme porcina para preencher o defeito. Quanto aos tecidos duros, pode ser usado também substituto ósseo derivado dos porcos. Existem ainda outros materiais para encerramento de fendas oro-antrais, com o uso de materiais sintéticos como folha de ouro, placas de alumínio puro, folha de tântalo ou metacrilato. Outras técnicas documentadas incluem o transplante de terceiro molar para o local da comunicação com alveolectomia interseptal, regeneração tecidular guiada, solução alcoólica alcalina baseada em proteínas do milho (gel de prolamina) ou ainda tratamento através do laser (Visscher, van Minnen, & Bos, 2010).

2.2.Elevação de seio maxilar

A elevação do seio maxilar é uma solução bastante plausível quando a quantidade de osso presente na região posterior da maxila é diminuída e não é suficiente para a colocação de implantes. Consiste em aumentar o osso na região sem danificar a estrutura mucosa do seio maxilar. Esta técnica é realizada com osso autólogo, substitutos ósseos ou uma mistura dos dois, de forma a conseguir obter-se um aumento

vertical de osso na zona (Rickert, Slater, Meijer, Vissink, & Raghoobar, 2012). A técnica normalmente utilizada consiste numa abordagem intra-oral, iniciando-se com uma incisão na mucosa oral na região da parede anterior do seio maxilar. Depois de ter acesso, é aberta uma janela óssea e a membrana de Schneider é separada do osso e a janela óssea eleva-se simultaneamente com a membrana, de modo a que se crie um espaço para colocação do enxerto ósseo (Ribem & Thor, 2012). O material de regeneração óssea mais utilizado nestas situações é o osso autólogo. No entanto, também é comum o uso concomitante de osso autólogo com substitutos ósseos, uma vez que se consegue, por um lado, mais volume com o recurso ao substituto ósseo, ao mesmo tempo que se conseguem células osteogénicas que os substitutos ósseos não contêm e que contribuem significativamente para o sucesso da regeneração. Ainda não se sabe ao certo em que situações se devem utilizar apenas substitutos ósseos, ou o seu uso concomitante com osso autólogo. Por outro lado, também tem sido alvo de estudo o facto de se incluir no enxerto ósseo o PRP, uma vez que poderá diminuir o tempo de recuperação, bem como melhorar os efeitos pós-operatórios a nível de diminuição de reabsorção óssea da zona. Materiais como o β -TCP, o osso bovino ou o osso suíno são alternativas bastante viáveis ao uso de osso autólogo (Rickert *et al.*, 2012). Outra técnica documentada para elevação do seio maxilar é através da elevação do seio maxilar sem o auxílio de substitutos ósseos, apenas com a elevação da membrana e colocação de implantes. Uma vez colocados os implantes, o espaço que reside entre os implantes e a membrana é preenchido por sangue. É uma técnica que existe desde 1993, com estudos recentes, de 2011, que indicam existir uma regeneração óssea eficaz através deste método. A possível causa do sucesso desta técnica reside no potencial osteogénico da membrana de Schneider, com algumas vantagens relativamente aos substitutos ósseos, uma vez que não representa custos nem o inconveniente de um segundo local cirúrgico no caso dos auto-enxertos (Ribem & Thor, 2012).

2.3.Cirurgia periodontal

A regeneração tecidual guiada em periodontologia é definida histologicamente como a regeneração dos tecidos de suporte do dente, o que inclui o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento presentes sobre uma superfície radicular previamente

exposta à doença periodontal. Considera-se esta regeneração como sendo guiada porque a interposição de uma barreira física vai permitir manter a área a regenerar isolada de grupos celulares com reconhecido escasso potencial regenerador. O objetivo principal da terapia de regeneração periodontal é a completa regeneração dos constituintes de união periodontal o que é determinado histologicamente e suportado por resultados clínicos. Os critérios clínicos incluem preenchimento ósseo de defeitos ósseos e ganho do nível de inserção clínico determinado através da sondagem. A utilização de barreiras físicas e os enxertos ósseos desempenham um papel importante quando para além de suporte funcional, o suporte estrutural também é necessário. Enquanto que as barreiras físicas ou membranas isolam a área a regenerar de tipos celulares com fraco potencial regenerador, os enxertos ósseos podem ser utilizados unicamente como mantenedores de espaço para a regeneração óssea. Estes últimos estão indicados em associação com as membranas quando o defeito ósseo a regenerar não é tão favorável para a regeneração periodontal, como é o caso de defeitos ósseos com reduzido número de paredes ósseas ou defeitos verticais com um ângulo muito aberto ($>37^\circ$) (Garrett, 1996).

2.4.Preservação do rebordo alveolar após extração

O osso alveolar necessita das peças dentárias para se manter ao longo do tempo, ou seja, enquanto a peça dentária está presente existe uma remodelação óssea através de um processo de reabsorção e aposição óssea que vai mantendo o nível das cristas ósseas vestibular e lingual. Por outro lado, quando as peças dentárias se perdem, o osso sofre um processo contínuo de reabsorção que é mais evidenciado nos três primeiros meses, embora a perda de dimensão persista até um ano, altura em que pode atingir cerca de 50% de perda óssea (Vignoletti, Matesanz, Rodrigo, Figuero, Martin & Sanz, 2012). A tábua óssea vestibular é a que apresenta uma maior reabsorção relativamente à tábua óssea lingual ou palatina (Baldini *et al.*, 2011). Caso as tábuas ósseas sejam mais espessas, há uma diminuição da reabsorção alveolar (Wang & Lang, 2012).

Para evitar esta situação, várias técnicas têm sido estudadas, desde a extração dentária atraumática sem retalho, a utilização de materiais de regeneração óssea após extração ou ainda a colocação imediata de implante (Vignoletti, Matesanz *et al.*, 2012). Para a regeneração óssea no local, podemos utilizar blocos de osso, regeneração óssea

guiada (GBR), divisão ou expansão do alvéolo, osteotomia dos alvéolos ou maxilares ou ainda a combinação destes. Para estas técnicas, são usados vários tipos de materiais de regeneração óssea como autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos, materiais aloplásticos ou membranas. Quanto às técnicas que se devem utilizar, não há nenhuma técnica-padrão, ou seja, não existe uma técnica que seja a melhor para resolver estas situações, conseguindo-se sim, apropriar dentro de cada tipo de defeito ósseo algumas técnicas que funcionam melhor que outras (Milinkovic & Cordaro, 2014). Está comprovado que o uso de matriz óssea humana desmineralizada (DBM) apresenta resultados satisfatórios na manutenção do alvéolo pós-extração, assim como os materiais baseados na combinação de hidroxiapatite, β -TCP e material ósseo bovino desproteínizado (DBBM) (Baldini *et al.*, 2011; Wang & Lang, 2012). O uso ou não de membrana a cobrir o material de regeneração é um assunto que ainda se encontra em discussão (Santos *et al.*, 2013).

A colocação imediata do implante também poderá ser executada, embora obrigue a cuidados acrescidos. Poderá ser complementada com o uso de substitutos ósseos ou com a técnica de regeneração óssea guiada (GBR). A colocação do implante pós-extração não elimina o facto de existir reabsorção óssea, uma vez que a remodelação do processo alveolar faz com que a crista óssea se vá posicionando numa posição mais apical, apesar de poder existir uma osteointegração mais favorável do implante dentário (Baldini *et al.*, 2011; Wang & Lang, 2012). Nestes casos a largura do implante é relativamente inferior ao tamanho do alvéolo, ou seja, existe sempre um espaço em redor do implante que poderá necessitar de ser preenchido com um substituto ósseo (Santos *et al.*, 2013). Na forma particulada do material, por vezes pode ser necessário o uso de uma membrana de forma a conter os grânulos no local (Aloy-Posper, Maestre-Ferrin, Panarrocha-Oltra, & Penarrocha-Diago, 2011). Caso a colocação do implante seja concomitante com o preenchimento do alvéolo através de substitutos ósseos, os resultados a nível de reabsorção da tábua vestibular são muito satisfatórios, diminuindo a reabsorção vertical e horizontal, bem como a recessão tecidos moles. A técnica de regeneração óssea guiada também pode apresentar resultados satisfatórios, dependendo do tipo de membrana e técnicas utilizadas. A forma do implante utilizado é também um fator a ter em conta, sendo um dado adquirido que se o corpo do implante apresentar o formato do processo alveolar, contrariamente ao que se pensou, a reabsorção óssea é aumentada (Wang & Lang, 2012). A colocação de

substitutos ósseos concomitantes com a colocação dos implantes demonstra resultados bastante favoráveis no restabelecimento da estética e função (Santos *et al.*, 2013).

2.5.Regeneração óssea em colocação de implantes

No caso da perda dentária ter ocorrido há mais tempo, uma alternativa protética para substituição da peça dentária consiste na colocação de um implante, embora a falta de estrutura óssea nestes casos por vezes não seja favorável (Milinkovic & Cordaro, 2014). O insuficiente suporte ósseo da crista alveolar, quer devido a uma fraca qualidade óssea ou a uma quantidade reduzida, tem obrigado toda a comunidade científica na busca de soluções para que se consiga reabilitar o paciente proteticamente (Baldini *et al.*, 2011). Os implantes normalmente necessitam de suporte ósseo, que deve ser superior ao diâmetro do próprio implante, que no mínimo será de 1 mm em todo o seu redor (Miloro *et al.*, 2012). De forma a conseguirmos um bom preenchimento ósseo a nível horizontal e vertical, que permitirá colocar o implante no local adequado bem como obter um bom resultado estético, podemos utilizar materiais de preenchimento ósseo (Milinkovic & Cordaro, 2014). Está provado que quando se realiza esta técnica para posterior colocação de implantes, o aumento de volume ósseo lateral é pronunciado, ao passo que o aumento vertical não apresenta evidência científica quanto à sua eficácia. De realçar ainda, que segundo alguns autores, os implantes quando aplicados sobre osso que sofreu técnicas de aumento ósseo não apresentam tanta longevidade quanto os que são colocados em osso dito normal (Baldini *et al.*, 2011). Muitas vezes a cirurgia de colocação de implante é simultânea ao preenchimento ósseo, enquanto que noutras situações, a colocação do implante é posterior à cirurgia de regeneração do tecido ósseo (Milinkovic & Cordaro, 2014). É aconselhável que se coloque carga nos implantes apenas após 3 ou 4 meses da cirurgia de colocação dos mesmos caso se refira ao maxilar inferior ou superior respetivamente (Aloy-Posper *et al.*, 2011).

2.6.Regeneração de defeitos ósseos provocados pela remoção cirúrgica de segundos ou terceiros molares impactados

Aquando da extração de um segundo ou terceiro molar impactado, muitas vezes resulta um defeito ósseo a distal do primeiro ou segundo molar, respetivamente, com uma taxa de prevalência de cerca de 43,3% com perdas de osso $\geq 7\text{mm}$ após 2 anos da extração. De modo a preencher esse defeito ósseo, o recurso a materiais de regeneração é uma alternativa usada, como o osso autólogo, alógeno, xenoenxerto ou substitutos sintéticos ou uma mistura destes (Hassan, Marei, & Alagl, 2011).

2.7.Regeneração óssea em casos de ressecção tumoral

Em casos de ressecção tumoral maxilo-facial há sempre muitos fatores envolvidos, tanto a nível físico nomeadamente ao nível da estética e função dos tecidos, mas também a nível psicológico, uma vez que é um local com um significado social bastante pronunciado. Desta forma, a reconstrução facial e/ou dentária nestas situações deve ser abordada com uma sensibilidade especial, de forma a conseguir ir ao encontro das expectativas do paciente, para tentar o melhor que é possível tanto ao nível estético como funcional. Há várias classificações para o tipo de defeito, quer horizontais, quer verticais, que ilustram o grau de perda de tecidos moles, duros e/ou dentários (Brown & Shaw, 2010).

2.8.Regeneração óssea em fenda alveolar

Denomina-se fenda alveolar a falta de osso na região alveolar, normalmente como resultado de uma fenda labial ou palatina. É controverso a utilização de materiais de regeneração óssea no local, mas existe evidência de que o seu uso poderá ser benéfico para o paciente, produzindo um maior suporte dentário, que poderá trazer benefícios no decorrer do tratamento ortodôntico; poderá também orientar e facilitar a erupção dentária, nomeadamente do lateral e canino. A nível do suporte da base do

nariz, o uso de materiais de regeneração óssea poderá auxiliar, tanto a nível estético como a nível respiratório, uma vez que a falta de suporte ósseo na zona nasal poderá incorrer em atrofia da estrutura nasal. O uso destes materiais poderá também complementar a técnica de palatoplastia usada no tratamento da fenda nasolabial e nasopalatina, podendo trazer vantagens no que toca ao campo da higiene e fonética do paciente. No campo da regeneração deste tipo de defeitos ósseos, há diversos fatores a ter em conta, nomeadamente a idade do paciente. Na criança com idade inferior a dois anos denomina-se um enxerto primário; em crianças com idade igual ou superior a dois anos é denominado de enxerto secundário. Neste último, há também muitos fatores que contribuem para o facto da realização do enxerto ser mais cedo ou mais tardio, como a presença do incisivo lateral e a sua posição, a oclusão, a relação da idade dentária com a idade do paciente, o grau de rotação ou angulação do incisivo central, a componente social, o tamanho do paciente e da fenda e ainda o trauma ou mobilidade do segmento anterior ou ainda a própria dinâmica da equipa. O uso de enxerto ósseo normalmente é aconselhado durante a dentição mista. O uso de osso autólogo é uma das alternativas para o preenchimento destes defeitos ósseos, com origem na crista ilíaca, sínfise mandibular, costela, tibia ou crânio. Outra alternativa é o uso de osso alógeno. Esta última apresenta como principal desvantagem o facto de a cicatrização se dar mais lentamente uma vez que não apresenta células osteogénicas como o osso autólogo. O uso de BMP's auxiliadas por uma membrana de colagénio reabsorvível para o tratamento deste tipo de situações também é uma alternativa, embora não seja tão viável, principalmente devido aos seus custos. Os principais inconvenientes desta solução residem no facto de existir um edema pós-operatório bastante pronunciado, que pode conduzir a uma pressão exagerada no local da sutura embora regrida naturalmente sem a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica. Por outro lado, a fragilidade da membrana de colagénio é um fator a ter em conta principalmente em locais em que é necessário um suporte mais pronunciado, podendo existir uma pequena deformação nos tecidos (Miloró *et al.*, 2012).

2.9. Regeneração óssea em fraturas faciais

As fraturas faciais (fraturas mandibulares ou do terço médio da face) constituem outro caso em que a aplicação de materiais de regeneração óssea pode ser uma alternativa concomitante ao uso de placas para fixação óssea. Os materiais de regeneração óssea em fraturas deste género apenas são utilizados em fraturas extensas (Hupp *et al.*, 2014).

3. Princípios cirúrgicos para procedimentos de regeneração óssea maxilo-facial

O ambiente cirúrgico deve ser o mais asséptico possível, uma vez que o enxerto não apresenta capacidade antibacteriana de modo a conseguir combater microorganismos que se infiltrem no mesmo. A terapêutica anti microbiana profilática deverá ser um fator a tomar em consideração, uma vez que reduz a incidência de infeção; uma imobilização adequada é também imprescindível para o sucesso do enxerto. O período de imobilização normalmente oscila entre as 8 a 12 semanas (Hupp *et al.*, 2014).

Quando existe um defeito em que a mandíbula se encontra dividida em duas peças, é fundamental que o enxerto ósseo seja capaz de unir as duas peças de modo a que toda a cinemática mandibular se realize de forma mais natural possível. É também necessário o cirurgião decidir se vai remover alguns músculos que possam estar a provocar uma ação indesejada (Hupp *et al.*, 2014).

4. Reações celulares aos materiais de regeneração óssea

Quando um material de regeneração óssea é implantado no local recetor, ocorre imediatamente uma adsorção de proteínas à superfície do mesmo. Esta camada de proteínas é a responsável pela adesão celular, através das integrinas, bem como pela comunicação com outras células. Desta forma, o enxerto ósseo nunca está em contato direto com as células do hospedeiro ou com os fluidos fisiológicos, como o sangue ou cultura de células, mas sim através destas proteínas, sendo elas a vitronectina, fibronectina, fibrinogénio, albumina, imunoglobulinas entre outras. O tipo de proteínas, a sua configuração e quantidade que é aderida depende das características físicas e mecânicas da superfície do material, que são elas a carga elétrica, a molhabilidade, composição química, topografia e rugosidade. As superfícies que têm polaridade apresentam a sua molhabilidade aumentada. As superfícies polares e positivas são vantajosas para a adesão de células osteoblásticas, em detrimento das superfícies não polares e negativas. Vários estudos têm demonstrado que as superfícies com hidrofiliidade moderada também apresentam bons resultados a nível de adesão celular, dado que a disposição espacial das proteínas é de extrema relevância para a maior ou menor adesão celular. Por outro lado, as superfícies que são muito hidrofílicas apresentam uma adesão muito frágil, ao passo que as superfícies hidrofóbicas fazem com que a adsorção das proteínas seja tão elevada que provoca desnaturação proteica (Vagaska, Bacakova, Filova, & Balik, 2010).

Quando o material de regeneração é implantado no local recetor, há a possibilidade das bactérias existentes no local terem a capacidade de formar biofilmes na superfície do material e poderem vir a prejudicar ou impedir o processo de regeneração, provocando uma infeção no local. Isto poderá levar à necessidade de outras intervenções cirúrgicas para solucionar o problema, uma vez que a difícil irrigação das zonas onde se encontra o enxerto poderá ser um entrave à resposta antibacteriana quer por parte do organismo quer por via do antibiótico que se administre (Jebahi, Oudadesse, Abdelfatteh, Hafedh & Hassib, 2014). Caso o biofilme de destaque do local onde se encontre, é relativamente fácil a consequente infeção sanguínea, metastização para outros locais ou até a ocorrência de uma embolia. Todas estas complicações poderão manifestar-se pouco tempo após a cirurgia ou posteriormente.

Para o tratamento deste tipo de situações normalmente é administrado antibiótico e para tal, o conhecimento das características do material é fundamental para se conhecer realmente a distribuição do antibiótico, de modo a conseguir determinar qual será a concentração de antibiótico eficaz para a infeção em curso. Um material de regeneração óssea que é considerado como sendo o “gold standart” para ser usado em zonas de possíveis infeções é o polimetilmetacrilato (PMMA), no entanto existem outras opções como é o caso do Herafill, que consiste num material reabsorvível composto por fosfato de cálcio e sulfato de cálcio que incorpora sulfato de gentamicina como forma de combater as infeções. Este tem indicações específicas a nível de preenchimento de cavidades ósseas após desbridamento cirúrgico de cirurgia traumática ou de osteomielite hematogénica. Caso a infeção não regrida, então será necessária uma intervenção cirúrgica para remoção de tecido infetado ou mesmo remoção do enxerto (Geurts, Chris Arts, & Walenkamp, 2011). Têm sido procuradas características que permitam aos materiais de regeneração “resistir” a todo este processo, como a modificação da superfície do material de forma a criar zonas não retentivas que não permitam a adesão bacteriana ou incluir no material fármacos anti-microbianos. A combinação dos dois últimos ou ainda produzir um novo material que consiga por um lado eliminar os focos de infeção bacterianos e por outro permitir a regeneração do tecido ósseo é algo que se pretende alcançar (Jebahi *et al.*, 2014). Outra preocupação que se deve ter é a nível do suporte do enxerto ósseo no local dador, ou seja, perceber quais são as características do local dador e se este se encontra em bom estado para receber o enxerto ósseo. Uma característica da região da cabeça e pescoço é o facto de apresentar uma vascularização bastante favorável, o que facilita a integração dos enxertos, no entanto há situações em que esta vantagem não é suficiente, como no caso de pacientes que são submetidos a uma intensa radiação por radioterapia, ou em casos em que os tecidos estão com tecido cicatricial em abundância, devido a infeções ou ressecções tumorais. Nestes casos, a integração do enxerto não será a mais favorável, por ser um meio hipóxico, com número de células inferior ao normal e mal vascularizado, sendo necessária uma avaliação cuidadosa do caso de modo a conseguir prever se será benéfico ou não a utilização de substitutos ósseos na zona. Nestes casos, a melhor alternativa é incluir uma fonte de suprimento sanguíneo no enxerto (caso seja autólogo), ou utilizar oxigénio hiperbárico na zona para aumentar o suprimento de oxigénio (Hupp *et al.*, 2014).

5. Regeneração Óssea Guiada (RBG)

Esta técnica tem como base a utilização de uma membrana sobre o enxerto ósseo facilitando o seu crescimento. Isto acontece porque por um lado apresenta a função de impedir que tecido mole do próprio indivíduo migre para a região do enxerto, mas também proteger a formação do coágulo e criar condições que favoreçam a proliferação de células que promovem a regeneração óssea, servindo assim como uma restrição ao tipo celular na zona, assim como o suporte estrutural (Retzepi & Donos, 2010; Rakhmatia *et al.*, 2013).

A RBG apresenta especial importância na regeneração periodontal, onde é necessário criar condições para que se formem os constituintes do periodonto. Como Susin & Wikesjo (2003) referiu “Os biomateriais ósseos são, *per se*, improváveis de proporcionar as condições necessárias para a regeneração periodontal” (p.238). Nestes casos, são utilizados também os materiais de regeneração óssea como preenchimento de volume, auxiliando desta forma a regeneração que se pretende (Susin & Wikesjo, 2003).

Para esta técnica, é imprescindível o uso de membranas que devem apresentar biocompatibilidade, capacidade de seleção celular, capacidade de ser moldável, capacidade de se manter firme num determinado local e integração favorável por parte dos tecidos envolventes. As membranas podem ser reabsorvíveis ou não reabsorvíveis (Retzepi & Donos, 2010).

As membranas não reabsorvíveis apresentam o inconveniente de necessitarem de uma segunda cirurgia para remoção da mesma. Desta forma foram sendo alvo de investigação o recurso a membranas que tenham a característica de ser bio reabsorvíveis. Podem ser compostas por ácido poliláctico, ácido poliglicólico, colagénio do tipo I, poliglatina 910, poliortoéster e diferentes copolímeros, como o ácido poligaláctico ou o ácido poliláctico. Todos eles durante o processo de degradação passam por quatro etapas que são elas a hidratação, perda de força, perda da integridade da massa e a consequente solubilização via fagocítica. Todo este processo é influenciado por fatores como o pH do meio, o grau de cristalização do polímero, o volume da própria membrana e a sua constituição (Retzepi & Donos, 2010). A utilização deste tipo de membranas pode induzir complicações uma vez que uma reabsorção rápida da membrana irá constituir um fator limitante na quantidade de

regeneração óssea ocorrida. Por exemplo no caso de uma membrana que esteja associada a um processo inflamatório na sua proximidade, a sua degradação irá ocorrer mais rapidamente pela elevada concentração de células inflamatórias como os neutrófilos ou os macrófagos (Rakhmatia *et al.*, 2013). A porosidade da membrana pode alterar a capacidade osteogénica precoce, ou seja, nos primeiros dias de colocação, verificou-se que esta é aumentada relativamente às membranas que não apresentem porosidade (Retzepi & Donos, 2010).

A evidência científica demonstra que a RBG está indicada em casos de preservação de rebordo alveolar, correção de defeitos peri-implantares e que pode melhorar os resultados obtidos por materiais de regeneração óssea (Retzepi & Donos, 2010; Rakhmatia *et al.*, 2013).

As membranas que demonstram resultados mais satisfatórios são as que apresentam o polímero politetrafluoretileno (e-PTFE) (Retzepi & Donos, 2010).

Em 1996, o workshop mundial da academia Americana de Periodontologia, concluiu que os materiais de regeneração óssea não tinham a capacidade de regenerar elementos periodontais como o cimento ou o ligamento, funcionando sim como material de preenchimento de volume (Lindhe, 2003).

6. Tipos de materiais de regeneração óssea

No caso de pequenas fraturas o próprio organismo tem a capacidade de conduzir à formação de novo osso. Para situações em que há uma perda óssea acentuada, como no caso de um trauma mais complexo, ressecção tumoral, infecção, radioterapia, anormalidades estruturais do esqueleto, problemas metabólicos, malformações congénitas ou reabsorção periodontal, a regeneração intrínseca do organismo não tem capacidade por si só de regenerar todo o osso perdido (Warnke *et al.*, 2006; Vitale-Brovarone *et al.*, 2009; Brydone *et al.*, 2010; Petrochenko & Narayan, 2010; Dimitriou *et al.*, 2011; Long *et al.*, 2012). Giannoudis, Calori, Begue & Schmidmaier (2013) afirmaram que “a capacidade regenerativa do osso é limitada”. Para fazer face a esta situação, os profissionais de saúde tendem a recorrer a osso já existente (autólogo, alógeno ou xenoenxerto), ou a substitutos ósseos, os denominados materiais aloplásticos, que conseguem cada vez mais mimetizar as características do osso humano (Brydone *et al.*, 2010).

6.1. Osso Autólogo

O chamado “gold standart” da regeneração óssea é o osso autólogo, uma vez que apresenta capacidade de osteoindução, osteocondução, osteogénese, é fácil de obter e apresenta custos reduzidos (Dimitriou *et al.*, 2011; Roffi *et al.*, 2013). É osso proveniente do mesmo indivíduo, obtido de “locais dadores”, que neste caso podem ser intra ou extra-orais (Mohlhenrich *et al.*, 2014). Em alguns casos, além da capacidade osteogénica, incluem uma fonte de suprimento sanguíneo (Schroeder & Mosheiff, 2011). No campo intra-oral, os locais de eleição para recolha de osso são a porção vestibular do osso maxilar na região do 3º molar, zona anterior do ramo mandibular, porção lateral do ramo mandibular, porção lingual da mandíbula, zigomático, tuberosidade maxilar, espinha nasal anterior, processo coronóide e sínfise mandibular. Quanto a locais dadores extra-orais, as regiões preferenciais são o ilíaco, costelas, tibia, osso parietal ou o perónio (Santos *et al.*, 2013; Mohlhenrich *et al.*, 2014). A forma do

osso obtido poderá ser em bloco, o qual se obtém através do íliaco ou das costelas, por exemplo, ou em forma particulada da medula. Quando se realiza este tipo de enxertos (autólogos), normalmente observam-se duas fases da regeneração óssea: a primeira fase, quando se realiza o transplante do local dador para o local recetor. Nesta fase, a regeneração óssea está dependente do número de células osteogénicas transplantadas que sobreviveram à cirurgia e é aqui que se verifica a maior quantidade de osso regenerado. Esta fase tem a duração de cerca de uma semana. Na segunda semana, surge a segunda fase de regeneração caracterizada por um aumento da angiogénese e proliferação osteoblástica. Aqui entram em ação as células do tecido conjuntivo adjacente ao enxerto (fibroblastos e células mesenquimais) que são ativadas segundo proteínas osteoindutoras presentes no enxerto, diferenciando-se em osteoblastos. A partir desta fase, ocorre todo um processo de integração do enxerto e remodelação contínua, incluindo reabsorção e restituição óssea. Há técnicas que auxiliam no facto de se conseguir obter uma fonte de suprimento sanguíneo no próprio enxerto, como a microcirurgia ou até o facto de se incluir no enxerto também uma porção muscular (Hupp *et al.*, 2014).

Este tipo de enxerto ósseo não apresenta problemas autoimunes, no entanto comporta o inconveniente de o indivíduo ser sujeito a mais uma intervenção cirúrgica, com uma incidência de morbilidade de 8-39% segundo Van Lieshout *et al.* (2011) e segundo Athanasiou *et al.* (2010) de 15 a 21%. São relatados casos de parestesia da região dadora, hematoma, infeções, dor pós-operatória, fratura, instabilidade pélvica, morbilidade e dor crónica na região dadora bem como perda sanguínea (Van der Stok, Van Lieshout, El-Massoudi, Van Kralingen & Patka, 2011; Van Lieshout *et al.*, 2011). Associado a tudo isto, temos ainda o facto de ser desaconselhada a sua utilização em pacientes com doenças malignizantes ou infecciosas, bem como em pacientes pediátricos (Van der Stok *et al.*, 2011; Van Lieshout *et al.*, 2011).

6.2.Osso Alógeno

Este tipo de osso tem origem num outro indivíduo da mesma espécie, embora geneticamente diferente. É um osso recolhido de cadáveres “dadores”, que posteriormente sofrem processos para remover a porção celular do osso, de forma a

eliminar todos os componentes biológicos que poderão induzir infeções no indivíduo recetor. Uma grande vantagem dos aloenxertos em relação aos autoenxertos é o facto de não necessitarem de um local dador. Nakasawa *et al.* (2010) demonstraram que os aloenxertos também são mais vantajosos que os autoenxertos ao nível do tempo de recuperação, apresentando-se inferior, assim como o pós-operatório dos pacientes. Antes de serem comercializados, os aloenxertos sofrem um conjunto de tratamentos que podem passar por estabilização química, radiação, tratamento químico, liofilização, esterilização com rehidratação, desproteínização, congelamento, uso de calor seco ou ebulição (Petrochenko & Narayan, 2010; Hupp *et al.*, 2014). Mesmo após todos estes processos, há estudos que comprovam que não ocorrem alterações ao nível da resistência do material. Normalmente estes enxertos falham devido ao aporte sanguíneo reduzido, comprometendo assim a integração do mesmo (Petrochenko & Narayan, 2010). No entanto, o aloenxerto ainda sustenta algumas dúvidas quanto à sua utilização, uma vez que apresenta o inconveniente de poder vir a ser alvo de uma resposta imunitária por parte do indivíduo recetor, que pode conduzir à rejeição do mesmo, pode transportar células cancerígenas ou até mesmo células sanguíneas de outro grupo que seja incompatível com o do indivíduo hospedeiro (Vagaska *et al.*, 2010; Dorozhkin, 2011).

Os enxertos alógenos existem sob a forma de matriz óssea desmineralizada (DBM), enxertos corticais, segmentos osteocondrais e segmentos medulares (Athanasίου *et al.*, 2010). A DBM é o tipo de material alógeno mais utilizado. O processo de preparação de DBM inclui primeiramente uma separação do osso humano dos tecidos envolventes, bem como sangue e lípidos. Depois é iniciada a esterilização com antibiótico, à qual se segue a desmineralização ácida através de ácido clorídrico (HCL), o qual extrai a porção mineral, sem alterar a matriz orgânica. Segue-se então a liofilização e a escolha da sua forma física, que poderá ser em massa, gel ou em tiras pré-formadas. Frequentemente, a DBM é também denominada de “Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft” (DFDBA), pelo processo de liofilização que sofre, correspondendo ao mesmo tipo de material. Apresenta potencial osteocondutivo e osteoindutivo bem como uma rápida revascularização e é comercializado sob uma variedade múltipla de produtos, bem como em combinações com outro tipo de materiais de regeneração óssea. É composto por colagénio (tipo I, IV e X), fatores de crescimento, proteínas sem colagénio, minerais de fosfato de cálcio (1-6%) e alguns detritos celulares. O tamanho das partículas de DBM que deverá ser ideal para a osteoindução

será entre 250 micrómetros (μm) e 420 μm , uma vez que valores inferiores a 250 μm bem como superiores a 420 μm são considerados como não tendo esta característica osteoindutiva (Athanasίου *et al.*, 2010; Gruskin, Doll, Futrell, Schmitz, & Hollinger, 2012).

6.3.Xenoenxertos

Este tipo de osso tem origem em seres de outras espécies, normalmente de origem bovina ou coral. Apresentam algumas desvantagens, como a possibilidade de transmitirem infeções, apresentam um poder osteogénico muito reduzido, maior reabsorção do que o osso humano e existe a possibilidade de uma resposta auto-imune por parte do hospedeiro (Dorozhkin, 2011).

Quanto aos xenoenxertos de origem coral, apresentam algumas vantagens, nomeadamente a sua aptidão natural para formar biocerâmicas, devido à estrutura química do carbonato de cálcio (CaCO_3), que se encontra na forma de aragonite, bem como o facto de apresentarem menos risco de transmissão de agentes patológicos relativamente aos xenoenxertos de origem bovina (Figueiredo *et al.*, 2010; Oteyaka, Unal, Bilici, & Tasci, 2013). Estes compostos são produzidos em ambientes com características muito especiais, principalmente no campo da temperatura e pressão. Vão sendo transformados no decorrer do tempo, adquirindo assim características únicas que vão tentando ser bio mimetizadas pelos profissionais na busca de um material semelhante (Luz, G.M. & Mano, J.F., 2010). Apresentam características muito interessantes, principalmente devido às suas capacidades mecânicas, bem como pelo tamanho de poros que possuem, que se encontra no intervalo entre 100 e 500 μm (Figueiredo *et al.*, 2010). O carbonato de cálcio (CaCO_3) é composto por calcite, aragonite e vaterite. Os dois primeiros são constituintes das conchas de alguns animais marinhos, com a calcite em maior percentagem que aragonite e apresentando maior estabilidade. Por seu lado, a aragonite a temperaturas por volta de 560°C, convertem-se em calcite. É de salientar ainda que a porção amorfa do carbonato de cálcio apresenta uma grande solubilidade relativamente à fase cristalina. Esta solubilidade traduz-se numa maior facilidade em iniciar o processo de mineralização, relativamente à outra fase (Oteyaka, Unal, Bilici, & Tasci, 2013).

O osso bovino mais utilizado é o Bio-Oss, que resulta de uma transformação a cerca de 300°C, ao qual é removida a porção orgânica do osso, conseguindo-se desta forma obter a estrutura da arquitetura óssea, que tem por base a hidroxiapatite que, quando é colocado no local recetor permite uma rápida colonização por parte de osteoblastos, essenciais para a regeneração óssea (Baldini, De Sanctis, & Ferrari, 2011).

Todos estes enxertos apresentam algumas limitações referidas acima. Para fazer face a tudo isto, têm sido desenvolvidos novos materiais com o objetivo de restituir a função e formação óssea sem ser necessário recorrer aos biomateriais tradicionais referidos (Jebahi, 2014).

6.4. Materiais aloplásticos

Os substitutos ósseos (materiais aloplásticos) são uma alternativa bastante viável ao osso autólogo, alógeno e xenoenxertos. São constituídos por uma matriz sintética de biomateriais que promovem a migração, proliferação e diferenciação das células na regeneração óssea (Dimitriou *et al.*, 2011). São conhecidos como excelentes aqueles que apresentam poder osteocondutivo, osteoindutivo, que sejam biocompatíveis e bio reabsorvíveis (Van der Stoke *et al.*, 2011). São divididos em cinco grandes grupos: os polímeros, as cerâmicas (onde se incorporam o fosfato tricálcio, hidroxiapatite e vidros bioativos), sulfato de cálcio, metal (titânio) e compósitos. Apresentam como vantagens o armazenamento simples, reservas ilimitadas e esterilização completa (Petrochenko & Narayan, 2010). Quando apareceram os substitutos ósseos, denominados de primeira geração, eram materiais bio inertes, ou seja, materiais que não reagiam com os tecidos envolventes no local de implantação. Os cientistas procuravam esta propriedade de forma que não existisse uma resposta inflamatória ou imunogénica por parte do indivíduo recetor. Com a evolução para os materiais de segunda geração, foi-se procurando uma vertente mais direcionada para a resposta celular do próprio hospedeiro com os materiais bioativos. Desta forma pretende-se que os materiais tenham a capacidade de induzir respostas celulares, que se traduzem em proliferação celular e diferenciação num determinado tipo de célula e capacidade de adesão (Vagaska *et al.*, 2010). Nesta geração, há o reconhecimento do potencial de elementos inorgânicos como o fósforo (P), silício (Si), zinco (Zn), cobalto (Co), vanádio (V), magnésio (Mg), boro

(B) e estrôncio (Sr). Todos estes elementos influenciam no crescimento ósseo, mineralização do tecido ósseo, angiogénese e metabolismo ósseo. São também co fatores enzimáticos que provocam uma resposta na via de sinalização celular com um contributo importante na formação tecidular (Jebahi *et al.*, 2014).

6.4.1. Polímeros

Os polímeros atuam a nível molecular, conseguindo uma resposta através da expressão de genes específicos. Idealmente são cultivados com células estaminais da medula do próprio paciente e que depois são aplicados no local a regenerar. Estes polímeros vão construir uma matriz tridimensional, que vai sendo substituída por novo osso, através da formação de tecido *de novo*. Desta forma, é necessário que a matriz sofra um processo de reabsorção à medida que o osso se vai regenerando (Vagaska *et al.*, 2010). Os materiais de regeneração baseados em polímeros são constituídos essencialmente por poliglícido, poli-l-láctido, poli-d-láctico e copolímeros. São usados principalmente na cirurgia ortopédica ao nível da fixação de parafusos, embora também tenham indicações ao nível da medicina dentária, nomeadamente no campo da regeneração periodontal através da composição de membranas ou associados ao ácido hialurónico, auxiliar na regeneração tecidular guiada (Kolk *et al.*, 2012).

Foram considerados por Vagaska *et al.* (2010), como sendo muito moles e elásticos, não tendo capacidade de suporte para o peso que é necessário. Apresentam também outras desvantagens, como indução de respostas tecidulares adversas, degradação inconsistente e decréscimo das suas forças mecânicas precocemente (Qi *et al.*, 2013).

6.4.2. Cerâmicas

As cerâmicas são um grupo de materiais aloplásticos bastante complexo. Está dividido em três grupos: cerâmicas relativamente bio inertes, cerâmicas bio ativas e cerâmicas bio reabsorvíveis, tendo como principal característica a sua capacidade osteocondutiva (Roffi *et al.*, 2013; Jebahi *et al.*, 2014). São essencialmente compostas

por HA e TCP e são os materiais mais usados no campo da regeneração, devido às suas propriedades biocompatíveis e a sua natureza bio inerte (Leupold, Barfield, An, & Hartsock, 2006).

Um dos grupos de materiais de regeneração óssea corresponde às cerâmicas de fosfato de cálcio (CaPs). Estes apresentam características muito similares ao osso, uma vez que são biodegradáveis, apresentam bioatividade e propriedades osteocondutivas (Hannink & Arts, 2011). Não têm poder osteogénico ou osteoindutivo. As cerâmicas de fosfato de cálcio consistem em HA ou fosfato tricálcico alfa, ou o respetivo fosfato tricálcico beta (α -TCP, β -TCP). Os dois diferem apenas em propriedades biológicas, sendo que o segundo é mais usado em medicina dentária (Kolk *et al.*, 2012).

6.4.2.1. Fosfato de cálcio

Desde 1160 que as cerâmicas compostas por fosfato de cálcio apresentam uma alternativa bastante viável de substituição óssea (Chandramohan & Marimuthu, 2011). Os cimentos de fosfato de cálcio são constituídos normalmente por dois ou três componentes, em que um deles é o solvente, e os outros são o soluto, em forma de pó. O reagente pode ser monofosfato de sódio ou fosfato tri-sódico (Na_3PO_4). O soluto poderá ser fosfato-anidrato dicálcico (DCPA), fosfato tetra-cálcico (TTCP), α -TCP, fosfato de mono-cálcio monohidratado (CaCO_3) ou fosfato dicálcio dihidratado (Kolk *et al.*, 2012). O produto final do fosfato de cálcio é a hidroxiapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2$ ou $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) (Brydone *et al.*, 2010).

A grande vantagem do TCP é o facto de possuir uma biodegradação aumentada e uma ótima biocompatibilidade devido ao tamanho dos seus poros, o que faz aumentar a formação óssea. No entanto, o novo osso formado carece de propriedades estruturais e mecânicas principalmente no período após a cirurgia, uma vez que a reabsorção do material não acompanhou ao mesmo ritmo a formação óssea, comprometendo desta forma as propriedades osteocondutivas deste material (Okanoue *et al.*, 2012). Por outro lado, Yamada *et al.* (1997), John *et al.* (2003) e Detsch *et al.* (2008), citados por Vagaska *et al.* (2010), revelaram que os valores elevados a nível de solubilidade podem ser tóxicos, uma vez que a concentração de iões de cálcio e fosfato libertados são elevados.

O fosfato de cálcio costuma ser utilizado em enxertos compostos, simultaneamente com autoenxertos, em locais onde existe uma força de compressão superior às outras propriedades, como a torção, tensão ou a flexão, ou em áreas onde há uma grande perda óssea ou para preenchimento de defeitos mais complexos. (Chandramohan & Marimuthu, 2011).

6.4.2.2. Hidroxiapatite

A hidroxiapatite é o composto-base da maioria dos materiais de regeneração óssea. É composta por 85-90% de fosfato de cálcio, 8-10% de carbonato de cálcio, 1,5% de fosfato de magnésio e 0,5% de fluoreto de cálcio. Conectada a toda esta matriz há fibrilhas de colagénio que conferem a rigidez e resistência necessária. Se os cristais da hidroxiapatite são muito pequenos ou caso exista incorporação de carbonato, a degradação é mais acentuada uma vez que a solubilidade aumenta (Kolk *et al.*, 2012). A densidade e a quantidade de material exposto também alteram a reabsorção da hidroxiapatite (Chandramohan & Marimuthu, 2011). Apresenta propriedades osteocondutivas e uma solubilidade reduzida, que pode permanecer no local da sua implantação por alguns anos (Brydone *et al.*, 2010). Apresenta também uma característica importante que é a capacidade de aderir a tecidos epiteliais bem como ao tecido ósseo. É um composto estável que resiste a alterações de pH, ou seja, caso o local dador esteja a um pH mais reduzido devido à infeção, a hidroxiapatite consegue manter as suas características até a um pH de 5,5. O seu módulo de Young está compreendido entre 80 e 110 GPa (Chandramohan & Marimuthu, 2011).

Existem também no mercado soluções à base de hidroxiapatite, embora com partículas muito pequenas, as chamadas nano-partículas de hidroxiapatite (nano-HA) associadas a colagénio tipo I. Estas vão de encontro à matriz do osso natural, que se caracteriza por fibrilhas deste colagénio, associadas a nano cristais de hidroxiapatite. Este material apresenta o inconveniente de a sua estrutura ser de difícil manipulação. Desta forma, criou-se uma fórmula deste produto em gel, sendo adicionado a este material hemidrato de sulfato de cálcio (CSH), proporcionando-lhe assim vantagens ao nível do preenchimento do defeito, promoção da regeneração óssea e biocompatibilidade (Hu *et al.*, 2012).

Segundo Petrochenko & Narayan, em 2010, os materiais baseados em hidroxiapatite têm propriedades mecânicas mais satisfatórias que compósitos bifásicos baseados em HA/ β -TCP.

Ao nível da biodegradação, o que faz a reabsorção do CaPs são os osteoclastos e as células multinucleares, bem como os macrófagos, que estão envolvidos na fagocitose (Hannink & Arts, 2011). Os materiais baseados em hidroxiapatite apresentam uma porosidade estática, enquanto que os que são baseados em fosfato de cálcio (fosfato β -tricálcico) têm uma porosidade dinâmica, em que ocorre uma reação de reabsorção através da dissolução, tanto a nível intra-granular como inter-granular. (Aiken & Bendkowski, 2011). Isto faz com que o β -TCP seja reabsorvido mais rapidamente do que a hidroxiapatite, não sendo por isso denominado um pior material de regeneração óssea, uma vez que é considerada um material com uma grande capacidade de transporte de fatores de crescimento osteoindutivos e populações celulares osteogénicas (Kolk *et al.*, 2012). Caso a hidroxiapatite apresente valores de porosidade entre 100 e 400 μm , é considerada insuficiente para o crescimento ósseo desejado, podendo até conduzir à fratura do material (Okanoue *et al.*, 2012).

6.4.2.3. Vidro Bioativo

Os vidros bioativos foram criados em 1969 e o seu mecanismo de adesão foi evidenciado em 1971. Têm a capacidade de se aderirem tanto aos tecidos duros como os tecidos moles, com a característica particular de formar hidroxiapatite quando está em contacto com fluidos biológicos (Jebahi *et al.*, 2014).

Os vidros bioativos são materiais constituídos por óxido de cálcio, óxido de sódio, fósforo e dióxido de sílica (Giannoudis, Dinopoulos, & Tsiridis, 2005). Têm a capacidade de se aderirem tanto a tecidos moles como duros e quando estão em contacto com fluídos têm a capacidade de formar uma camada de hidroxiapatite. A bioatividade destes materiais parece acelerar a regeneração óssea (Vitale-Brovarone *et al.*, 2009; Oudadesse *et al.*, 2011; Jebahi *et al.*, 2014).

6.4.3. Sulfato de cálcio

O sulfato de cálcio apresenta uma taxa de reabsorção relativamente rápida (4-12 semanas). No entanto é um importante material osteocondutivo com importantes aplicações no campo da medicina dentária (Aiken & Bendkowski, 2011). Foi inicialmente usado como gesso de paris. Apresenta uma reabsorção superior à HA e ao TCP e é normalmente utilizado como complemento de um enxerto autólogo (Brydone *et al.*, 2010).

Há fatores que contribuem para diferentes respostas por parte das células em relação ao enxerto. Por exemplo, a simples presença ou não de elementos como o zinco, o flúor ou o magnésio na composição da hidroxiapatite pode alterar a reabsorção por parte dos osteoclastos, bem como a rugosidade, a geometria, a composição (nomeadamente o rácio cálcio/fosfato), o tamanho das partículas, a cristalinidade, a porosidade, a área de superfície e o ambiente biológico do local, como o pH, a presença de células ou o conteúdo em água. A porosidade interconectiva também pode ser introduzida aquando da manufatura das CaPs. Por outro lado, estas cerâmicas têm o inconveniente de apresentar propriedades mecânicas reduzidas (Hannink & Arts, 2011).

6.4.4. Metálicos

Os substitutos ósseos metálicos apresentam como característica principal as boas propriedades biomecânicas, nomeadamente ao nível da sua resistência. No entanto, estas propriedades biomecânicas não são semelhantes às propriedades do osso envolvente, o que faz com que haja uma discrepância ao nível do seu peso, que é mais elevado, bem como da sua rigidez, que também é significativamente maior que o osso humano, constituindo assim um fator negativo, uma vez que faz com que ocorra uma remodelação do tecido envolvente devido ao stress provocado pelas diferenças de rigidez. Por outro lado, também existe o fator toxicidade associado à degradação do material, que vai sofrendo corrosão, libertando assim iões metálicos que provocam cito toxicidade e problemas imunológicos (Vagaska *et al.*, 2010).

6.4.5. Compósitos

Os compósitos são constituídos por dois ou mais constituintes diferentes, de forma a mimetizar o osso humano, que por si só também tem na sua composição uma grande variedade de constituintes. As propriedades mecânicas de um compósito derivam não só dos seus constituintes, mas também do volume, da forma e da heterogeneidade de materiais. As fibras reforçadas têm captado especial interesse, uma vez que apresentam uma porção mais resistente de compósito que é descontínua e é banhada por uma porção contínua, a que se dá o nome de matriz. Este tipo de junção faz uma clara referência àquilo que ocorre no próprio osso humano, mimetizando a hidroxiapatite e o colagénio, respetivamente. O facto de serem fabricados numa matriz tridimensional faz com que haja todo um conjunto de vantagens a seu favor, uma vez que reforça a sua mimetização ao que é natural. Para além de todo o processo de reabsorção do material e conseqüente deposição óssea que foi acima descrito, ocorre uma proliferação celular dinâmica, em que o suprimento sanguíneo é claramente melhorado, aumentando assim o aporte de nutrientes e oxigénio que a proliferação celular exige, mas também uma via de transporte de produtos resultantes do metabolismo bastante eficaz. Tudo isto, aliado à estimulação mecânica que é incutida a todo este processo, contribui significativamente para o sucesso deste tipo de materiais (Vagaska *et al.*, 2010).

Quanto à constituição propriamente dita dos compósitos, a fibra (porção mais resistente) é criada a partir de polímeros sintéticos ou naturais, vidro bioativo, carbono ou formas compostas destes materiais. Os polímeros naturais podem ter na sua constituição gelatina, colagénio, fibra de seda ou quitosana. Por outro lado, os polímeros sintéticos são compostos por poliláctido, policaprolactona, poliglicólico e os seus co-polímeros; poliamidas alifáticas ou aromáticas e polifosfazenos (Vagaska *et al.*, 2010).

Vários exemplos de mistura de vários componentes que apresentam resultados muito satisfatórios são as nano fibras de vidro bioativo com uma matriz poliláctica, que induz a formação de hidroxiapatite de forma bastante positiva, assim como a maturação de osteoblastos. Por outro lado, as nano fibras poliméricas também são misturadas com proteínas ósseas morfogenéticas ou com nanopartículas de cerâmica e carbono,

conseguindo desta forma aumentar as propriedades mecânicas, assim como a bioatividade (Vagaska *et al.*, 2010).

Quanto à matriz deste tipo de material, também pode ser de origem natural ou sintética. São usados alginato, ácido hialurónico, quitosano, gelatina, polilátidos incluindo os seus copolímeros com glicólidos, materiais baseados em siloxano, polieteretercetona, poliuretanos, poliamidas, poli-etileno tereftalato, poli-etileno de alta densidade, hidrogéis baseados em poli-etileno glicólico ou hidrogéis macroporosos como o poly(HEMA) - 2-hidroxietilmetacrilato. Também se pode fazer combinações a nível da composição da matriz dos compósitos, sendo normalmente utilizada a junção de alginato e quitosana, siloxano e gelatina ou ácido polilático com siloxano. Todos estes compostos utilizados são normalmente associados a moléculas como as BMP's e adicionados em partículas inorgânicas. Quanto às partículas inorgânicas, a mais utilizada é a hidroxiapatite, com todas as suas características vantajosas que foram descritas anteriormente. Uma opção mais recente que tem surgido é o facto de ser fabricada nano-hidroxiapatite, o que faz com que as propriedades mecânicas sejam francamente melhoradas, bem como a relação entre a componente celular e o compósito. Por outro lado, quando associada a algumas matrizes proporciona um maior crescimento ósseo, uma vez que a nano-hidroxiapatite se interpõe nos poros do compósito, fica em contacto direto com as células na interface células-compósito, o que faz com que aumente a proliferação celular, a mineralização da matriz e a diferenciação celular. É de salientar que fatores como a cristalinidade, forma e a composição da hidroxiapatite não são desprezíveis e todos têm a sua influência para o sucesso das mesmas, não se resumindo apenas ao tamanho das partículas. O fosfato de cálcio também é uma partícula inorgânica bastante utilizada, nomeadamente o TCP. A este composto são adicionadas outros compostos inorgânicos de forma a aumentar a bioatividade, como carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, silicato de cálcio, óxido de cálcio, fosfatos, carbonatos, sódio, potássio, silicatos e óxidos de magnésio (Vagaska *et al.*, 2010).

6.5.Fatores de crescimento – Proteínas morfogenéticas ósseas

Existem também no mercado proteínas estimuladoras do crescimento ósseo que foram descritas no conceito da regeneração óssea, sendo elas as BMP's, nomeadamente a rhBMP-2 e rhBMP-7 (Brydone *et al.*, 2010). São proteínas osteoindutoras que promovem a diferenciação de MSC's em osteoblastos. O grande problema das BMP's é necessitarem de um meio de suporte, uma vez que se encontram na forma líquida. Para tal, muitas vezes é utilizada uma membrana de colagénio, com o inconveniente de em alguns casos não fornecer o suporte suficiente para certos locais em que a regeneração óssea é necessária (Hupp *et al.*, 2014). Também têm sido testados como transportadores destas proteínas os materiais de regeneração, como o osso autólogo, materiais inorgânicos (aloplásticos) e polímeros sintéticos. Uma das grandes limitações de alguns materiais é o facto de não conseguirem manter no local uma libertação contínua de BMP's com a adequada concentração no local. A sua eficácia como transportadores destas proteínas depende de vários fatores, como a composição física, de modo a conseguir transportar as proteínas; a sua adsorção e absorção, de forma a conseguir “segurar” *per si* a solução pretendida e ainda todo o complexo iónico que faz parte do material. O uso destas proteínas, em especial da rhBMP-2, requer precauções extra uma vez que doses excessivas da mesma poderão conduzir a uma série de complicações envolvendo reações imunitárias, toxicidade ou até mesmo formação de células cancerígenas. Como todos os outros materiais de regeneração óssea (excluindo os auto-enxertos), não apresenta células osteogénicas, tendo portanto a limitação do local recetor precisar de conter MSC's (Hupp *et al.*, 2014).

Outras proteínas estimuladoras do crescimento ósseo têm sido estudadas numa tentativa de potenciar o crescimento ósseo, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o fator de crescimento transformante beta (TGF- β), o fator de crescimento fibroblástico (FDF) e do fator de crescimento da insulina (IGF). Há dados científicos preliminares sobre as suas vantagens e uso em materiais de regeneração óssea, os quais requerem estudos adicionais e uma evidência científica mais pronunciada que justifiquem realmente a sua utilização neste campo. Outra potencial alternativa será o uso da terapia genética. Nestes casos, genes específicos que potenciam a regeneração óssea são colocados no local de forma a transmitir a informação a células-alvo que expressem uma proteína que faça

aumentar o processo de formação óssea. Pode também ser utilizada outra técnica muito semelhante a esta que consiste em transmitir a informação genética pretendida a determinadas células que podem ser de seguida aplicadas no defeito ósseo. Estas técnicas requerem uma maior quantidade de estudos para provar a sua eficácia (Peres & Lamano, 2011).

O uso de células estaminais tem ganho cada vez mais ênfase ao nível da regeneração óssea. As células estaminais podem ser de origem pré-natal, que não são usadas por questões éticas e porque poderão ser a origem de situações cancerígenas. As células estaminais mesenquimais são obtidas de tecidos como o cordão umbilical, medula óssea, polpa dentária, tecido adiposo ou o sangue periférico. Têm capacidade de se diferenciarem em vários tipos celulares da mesoderme, incluindo osteoblastos, adipócitos e condrócitos (Jakobsen, Sorensen, Kassem, & Thygesen, 2013).

7. Características dos materiais de regeneração óssea

Os principais objetivos na confecção de materiais de regeneração óssea são os seguintes: apresentarem potencial osteocondutivo, osteoindutivo e que tenham características biocompatíveis, bio reabsorvíveis com integridade estrutural. O seu potencial osteocondutivo permite que exista uma matriz que permite o crescimento ósseo. Por outro lado, o potencial osteoindutivo permite que existam fatores que promovam a reparação e regeneração óssea (Van der Stok *et al.*, 2011; Roffi *et al.*, 2013). É também importante que sejam fáceis de esterilizar, que tenham propriedades mecânicas semelhantes ao osso humano, que forneçam uma distribuição de proteínas ósseas morfogenéticas (BMP's) controlada e que apresentem uma porosidade adequada (Petrochenko & Narayan, 2010). Além disto, é importante que sejam benignos, que estejam disponíveis em várias formas de apresentação, que consigam preencher e restabelecer os defeitos ósseos, que tenham a capacidade de formar ligações químicas com o osso envolvente (Dorozhkin, 2011), que apresentem uma estabilidade imediata, fácil manipulação, versatilidade e que tenham um custo relativamente acessível (Santos *et al.*, 2013). A acrescentar a tudo isto, o material de regeneração deverá ser implantado no local de uma forma pouco traumática (Sharifi, Khoushkerdar, Abedi, Asghari & Hesarakhi, 2012).

Há também uma preocupação evidente em perceber realmente a sua capacidade de reabsorção, se é ou não ao mesmo ritmo da remodelação óssea e quais os produtos resultantes da sua degradação bem como a sua quantidade, de modo a averiguar a sua toxicidade para o organismo (Dorozhkin, 2011).

As BMP's conferem propriedades osteoindutivas aos materiais, estimulando a formação de cartilagem e osso, proliferação celular, apoptose e migração celular (Petrochenko & Narayan, 2010). As BMP's e o PRP podem ser introduzidos em qualquer tipo de material contribuindo para a formação de osso (Esposito *et al.*, 2009). O PRP é utilizado em vários materiais médicos de forma a fornecer uma quantidade fisiologicamente aceitável de fatores de crescimento (GF) que são incorporados em grânulos alfa, não só ao nível da regeneração óssea como também noutros campos da medicina como dermatologia, cirurgia plástica, urologia, oftalmologia ou neurocirurgia. A sua vasta utilização reforça o seu potencial a nível de cicatrização e regeneração

tecidual. Segundo Weibrich *et al.* (2004), o PRP em condições favoráveis têm a capacidade de ativar a regeneração óssea. A ativação das plaquetas é um tema que não está completamente esclarecido. Há autores que referem que não se ativam, enquanto outros ativam-nas com trombina autóloga, cloro hidrato, cálcio, biomateriais ou outros métodos (Kon, Filardo, Di Martino, & Marcacci, 2011). De ressaltar que o uso de PRP em substitutos ósseos baseados em β -TCP não está indicado. Num futuro próximo, poder-se-á assistir à combinação de PRP com BMP's, uma vez que estas últimas estão provadas cientificamente que de facto têm um potencial de regeneração óssea (Roffi *et al.*, 2013).

Para se conseguir uma boa vascularização do material de enxerto existe um conjunto de técnicas que podem ser usadas, como o uso de fatores de crescimento, o uso de enxertos de periósteo, o uso de superfícies porosas e o desenvolvimento de matrizes de três dimensões. Atualmente, registam-se avanços na colheita de células e moléculas sinalizadoras recombinantes que podem ter uma ação positiva na revascularização (Petrochenko & Narayan, 2010).

O grau de reabsorção e a performance mecânica da estrutura é um ponto a ter em conta na avaliação das características dos materiais (Hannink & Arts, 2011). O material de regeneração deve ter um tempo de reabsorção semelhante ao tempo de regeneração do osso (Schroeder & Mosheiff, 2011).

7.1. Tamanho das partículas

O tamanho mais adequado das partículas não é objetivo, uma vez que se encontram como sendo adequados valores entre 125 μ m e 2mm. Quando o tamanho se situa entre os 500 μ m e 1000 μ m, está considerado que há uma maior facilidade relativamente ao seu manuseamento e um valor inferior a 125 μ m parece não ser aconselhado, uma vez que a sua reabsorção é relativamente mais elevada (Aiken & Bendkowski, 2011). No entanto, Carneiro *et al.* (2005), afirmou que relativamente aos xenoenxertos, o tamanho das partículas não influencia resposta dos tecidos envolventes.

7.2.Tamanho dos poros

Quando nos referimos ao tamanho de um poro, a medida faz-se em μm (Aiken & Bendkowski, 2011). Os poros podem ser classificados em microporos, se o diâmetro do poro é inferior a $5 \mu\text{m}$ (Dorozhkin (2013), considerou que se considera microporos quando o diâmetro do poro é inferior a $10 \mu\text{m}$), ou em macroporos, se o diâmetro do poro é superior a $100 \mu\text{m}$. Tanto os microporos como os macroporos são importantes para a bio reabsorção, tendo um papel fundamental na osteocondutividade. O tamanho mínimo dos poros indicado é cerca de $100 \mu\text{m}$ (Hannink & Arts, 2011). A existência de poros com o tamanho reduzido faz com que haja uma inibição da infiltração celular, bem como da neovascularização (Aiken & Bendkowski, 2011). O tamanho dos poros apropriado para as células osteogénicas é de $100\text{-}350\mu\text{m}$ (Schroeder & Mosheiff, 2011). Poros com um tamanho entre 75 e $100 \mu\text{m}$ não são aconselhados uma vez que promovem a formação de tecido osteoide que não é mineralizado, formando-se tecido fibroso (Hannink & Arts, 2011). Quanto aos microporos, estes definem a capacidade que o material tem de impregnar os fluidos biológicos, aumentando também a solubilidade iónica (Dorozhkin, 2013).

7.3.Porosidade

A porosidade de um material define-se como o rácio entre os espaços vazios no material e o volume total de massa. É normalmente expresso em percentagem (%). No caso da regeneração óssea, corresponde a uma maior ou menor capacidade para se proporcionar crescimento ósseo, bem como para suportar novo osso (Aiken & Bendkowski, 2011). Uma maior porosidade significa um aumento da área de superfície, com conseqüente aumento de locais onde se podem criar ligações químicas de modo a facilitar a integração dos tecidos (Dorozhkin, 2013). A porosidade pode ser intergranular ou intragranular. A intragranular refere-se aos poros dentro de um grânulo, enquanto que a porosidade intergranular refere-se ao espaço entre os grânulos quando estão dispostos no local recetor (Aiken & Bendkowski, 2011). A porosidade de um material é fundamental para assegurar o sucesso do material de regeneração. Uma

porosidade adequada permite o aporte adequado de BMP's a todos os locais do enxerto para que o potencial de osteoindução deste seja maior, permitindo também a neoformação vascular (Petrochenko & Narayan, 2010; Sohier, Daculsi, Sourice, de Groot, & Layrolle, 2010). Segundo Hannink & Arts (2011), quanto maior é a porosidade de um material, melhor é a interconectividade e conseqüentemente, maior a vascularização, maior aporte de nutrientes, com conseqüente aumento do crescimento ósseo. Este autor refere ainda que a porosidade adequada de um determinado material de regeneração óssea não é objetiva, o que se deve em grande parte à fraca quantidade de estudos que são realizados com esse fim. Caso a porosidade seja mais reduzida que o normal, as vantagens acima enumeradas não se observam, podendo existir inibição do crescimento celular ou até necrose. Se o enxerto ósseo tem uma porosidade elevada, a sua densidade irá ser mais reduzida fazendo com que o enxerto se torne mais frágil, com a área de agregação celular diminuída. O controlo da porosidade faz-se para que se possa controlar uma série de variáveis, como o cultivo, crescimento e diferenciação celular (Petrochenko & Narayan, 2010).

A qualidade da integração óssea depende do tamanho dos poros, da fração do volume de porosidade e da interconectividade (Hannink & Arts, 2011).

7.4. Interconectividade

A interconectividade consiste na comunicação dos poros uns com os outros. Quanto maior esta comunicação, melhor será a proliferação óssea e os resultados a longo prazo serão mais satisfatórios. No entanto, quando se utilizam células osteogénicas em estruturas com uma boa interconectividade, estas demoram mais tempo a exercer a função, uma vez que a produção de novo osso terá de ser em maior quantidade para preencher os espaços criados pela interconectividade. Quanto maior a conectividade dos poros, maior o aporte de nutrientes e oxigénio (Hannink & Arts, 2011).

A interconectividade do material de enxerto “gold standart”, o osso autólogo apresenta um interconectividade porosa de cerca de 55-70% (Petrochenko & Narayan, 2010).

7.5. Propriedades biomecânicas

A força compressiva de um determinado objeto significa a resistência do mesmo a uma força que lhe é aplicada (Anusavice, Shen & Rawls, 2013). Calcula-se dividindo a força exercida sobre a área do objeto. Para efeitos laboratoriais, para medição da força, esta deverá ser perpendicular ao objeto (Rauh *et al.*, 2014). A força compressiva de um material deve ser semelhante à do osso. Se for maior provoca stress, o que aumenta a incidência de reabsorção e fraturas. Se for menor provoca fraturas e diminui a estabilidade biomecânica do próprio material de enxerto (Van der Stok *et al.*, 2011).

A força compressiva da cortical humana é de 90-230 MPa e a resistência à tração é de cerca de 90-190 MPa. A força compressiva da medula é entre 2-45MPa (Hannink & Arts, 2011)

O módulo de Young, ou a resistência elástica de um determinado material é definido como sendo a rigidez do material quando sobre ele é aplicada uma força. É determinada como sendo o rácio entre a tensão aplicada e a deformação elástica do objeto (Anusavice *et al.*, 2013). Na cortical humana, assume valores de 18-22 GPa (Dorozhkin, 2013).

A resistência à tração é a força que tende a alongar ou esticar um determinado material. Relativamente a esta propriedade, osso humano regista um valor de 6,3 MPa (Anusavice *et al.*, 2013; Beckmann *et al.*, 2014).

A tensão de cisalhamento é uma tensão que resulta da ação de duas forças que são aplicadas num determinado material, paralelas mas em sentidos opostos (Anusavice *et al.*, 2013).

O fosfato de cálcio tem propriedades biomecânicas reduzidas uma vez que é quebradiço. A hidroxiapatite tem propriedades ainda mais reduzidas. A porosidade de um material afeta as suas propriedades biomecânicas e quanto maior a porosidade, menor o poder mecânico. Por exemplo, nas cerâmicas, que têm um grau de degradação elevado, a porosidade não deve ser superior a 90% (Hannink & Arts, 2011).

A força de fratura significa a capacidade de um material resistir a uma fratura quando já apresenta uma fissura. O osso humano apresenta uma força de fratura entre 2 e 12 MPa.m^{1/2}, enquanto que a HA, por exemplo, apresenta valores de 1,2 MPa.m^{1/2} (Dorozhkin, 2013).

7.6. Bioatividade, osteocondução e osteoindução

Bioatividade é a capacidade do material aderir convenientemente ao tecido ósseo, ou seja, é a capacidade de existir a ligação e diferenciação de células osteogénicas na superfície do material (Hannink & Arts, 2011). Esta característica é influenciada por fatores físicos, como a porosidade e a rugosidade da superfície e por fatores químicos, como a estrutura molecular e a fase cristalina (Dorozhkin, 2013). Ao nível de uma boa incorporação por parte do hospedeiro, bem como de uma boa adesão ao tecido ósseo, existem materiais que são os mais indicados, nomeadamente os vidros bioativos. A bioatividade não é exclusiva dos vidros bioativos, apresentando-se como alternativas a hidroxiapatite e o fosfato β -tricálcico. Para se obter este mesmo efeito sem usar este tipo de materiais, são normalmente incorporados na superfície dos materiais de regeneração elementos que ionizam esta superfície, como é o exemplo do silício, zinco, magnésio, manganésio e estrôncio (Aiken & Bendkowski, 2011). Os materiais baseados em fosfato tricálcico β e em vidro bioativo são os que apresentam adesão ao osso, sendo portanto usados na periferia. Por outro lado, existem outros métodos, por ionização de superfície, como o uso de sílica, estrôncio, zinco, magnésio, manganésio e substitutos de silicone (Aiken & Bendkowski, 2011).

Osteocondução é a capacidade de o material ter uma matriz sobre a qual vai existir o crescimento ósseo, funcionando como uma espécie de “esqueleto” a partir da qual se dá a proliferação celular, que depende não só de fatores biológicos, mas também da própria constituição do material de regeneração usado (Hannink & Arts, 2011; Roffi *et al.*, 2013).

Osteoindução é a característica que o material tem de induzir a formação óssea. Atualmente já existem materiais com estas características (como o CaP, hidroxiapatite sintética e coral, β -TCP e fosfato de cálcio). Conseguem isto devido às suas características arquiteturais. Independentemente destas características, também há materiais que conseguem ser osteoindutores, combinando BMP's com células osteoprogenitoras e proteínas bioativas ou péptidos (Hannink & Arts, 2011).

Os fatores que influenciam negativamente a capacidade de incorporação do biomaterial são alguns aspetos sistémicos do doente caso este apresente doenças como a diabetes ou a osteoporose (Hannink & Arts, 2011).

7.7. Difusão de oxigénio e permeabilidade

As células necessitam de oxigénio para se manterem e duplicarem. Quando a quantidade de oxigénio não é suficiente, há uma redução na proliferação celular, o que conduz a uma redução drástica a nível da angiogénese. Para além de tudo isto, as células têm a necessidade de transporte de nutrientes e de proteínas resultantes do seu metabolismo, motivo pelo qual necessitam que tanto o tamanho dos poros como a porosidade sejam adequados (Petrochenko & Narayan, 2010). Também é devido a esta movimentação de fluidos que se movimentam as células osteogénicas e osteoindutoras, que favorecem o crescimento ósseo (Blecha *et al.*, 2009).

Blecha, Rakotomanana, Razafimahery, Terrier, & Pioletti (2009) concluíram que a permeabilidade de um material não influencia a movimentação de fluidos dentro do mesmo, e à medida que a permeabilidade vai aumentando, a força de cisalhamento diminui, resultando assim numa proporção inversa entre estas propriedades.

7.8. Topografia e rugosidade

A superfície do material de regeneração desempenha um papel fundamental na integração com os tecidos envolventes, mas há que ter em atenção as características das células do local. Informações como os poros, as fibras e as pontes são essenciais a nível da orientação e migração celular. A topografia do material que está em contacto com as células é determinante no crescimento e diferenciação celular (Petrochenko & Narayan, 2010). A rugosidade pode ser dividida em macro rugosidade, que é determinada como sendo 100 μm , micro rugosidade, cujos valores oscilam entre os 100 nanómetros (nm) e os 100 μm , e nano-rugosidade que apresenta uma rugosidade inferior a 100 nm. A grande diferença entre a macro rugosidade e as mais pequenas é o facto de na primeira existir uma maior adesão celular, com a característica de não haver predileção por um ou outro tipo celular, ao contrário da micro rugosidade, onde já existe uma “seleção” de células que vão aderir a essa superfície. Mais uma vez se consegue salientar a importância da rugosidade, uma vez que está provado cientificamente que as células osteoblásticas que aderem a superfícies micro rugosas apresentam diferenciação celular, ao passo que as que são aderidas a superfícies lisas não. Quanto às superfícies nano-

rugosas, há características particulares que as favorecem, como a adesão osteoblástica seguida de proliferação e diferenciação. Claramente é uma vantagem relativamente às restantes uma vez que se assemelha às dimensões da matriz extra celular. Apresenta também como vantagem o facto de “selecionar” dois tipos de proteínas, a fibronectina e a vitronectina. Esta última apresenta uma conformação espacial propícia à adesão seletiva de células osteoblásticas em detrimento de outras que competem pelos mesmos recetores. Desta forma, a integração do material é acelerada, uma vez que elimina focos de tecido fibroso (Vagaska *et al.*, 2010).

Anselme (2011) referiu que a rugosidade da nano-estrutura combinada com micro estruturas tem um efeito sinérgico na colonização por células. Hannink & Arts (2011) afirmaram que a rugosidade de um material aumenta a adesão, proliferação e ancoragem de células. Por exemplo, a superfície de um implante pode ser “preparada” de forma que seja potenciado o crescimento ósseo e haja uma adesão bacteriana muito reduzida. Tal facto deve-se ao tipo de topografia de superfície que faz a diferenciação para cada tipo de célula. O mesmo acontece com a superfície dos materiais de regeneração. A modificação da sua superfície constitui um benefício conhecendo-se a extrema importância em conceber uma superfície que maximize todo o poder de integração na superfície recetora (Petrochenko & Narayan, 2010).

7.9. Biodegradação e bio reabsorção

A biodegradação do material de regeneração óssea implantado no local deve-se à ação de moléculas locais. Quando o material de regeneração é implantado, ocorre a adesão de biomoléculas, ao mesmo tempo que os fluídos biológicos se vão “acomodando” ao novo material, alterando a sua composição. Após esta fase, as proteínas aderidas vão começando a degradar o material. Este processo pode ser também complementado pela dissolução físico-química do material, que é afetada por fatores como a temperatura, a solubilidade, a própria movimentação dos fluidos biológicos, a acidez do meio ou a área de superfície relativamente ao volume do próprio material. A bio reabsorção, por sua vez, também é exercida sobre o material mas desta vez por elementos celulares, como os osteoclastos e os macrófagos (Dorozhkin, 2013).

De uma forma geral, pode-se ter uma ideia da rapidez de reabsorção dos vários materiais de regeneração óssea, em que por ordem descendente obtemos primeiramente os materiais com base em β -TCP, posteriormente o osso bovino original, seguido do osso de bovino (sinterizado), depois os materiais de HA de origem coral e por fim os materiais de HA. Quando há associações β -TCP com HA, dependerá da quantidade de HA sobre a quantidade de β -TCP. Quanto maior a HA, menor a rapidez de reabsorção destes materiais. Por outro lado existem moléculas que aumentam a solubilidade do material e favorecem a sua reabsorção. O íon magnésio (Mg^{2+}), o íon estrôncio (Sr^{2+}) ou íon carbonato (CO_3^{2-}) aumentam a solubilidade da HA e o íon fluoreto (F^-) diminui, ao passo que a solubilidade de β -TCP é diminuída por íons zinco (Zn^{2+}), bem como íons Mg^{2+} , ao contrário da HA (Dorozhkin, 2013). De um modo geral, degradação e bio reabsorção do material ocorre em cerca de dois meses, período em que o material de regeneração óssea é substituído por osso do indivíduo (Brazel & Taylor, 2009).

8. Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal

Todos os materiais que se encontram listados nas tabelas seguintes, foram escolhidos com base na Listagem de Dispositivos Médicos Classe III registados no sistema on-line SDIV até 02 de Abril de 2014, que se encontra no site do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

A obtenção dos dados relativos às características dos materiais de regeneração óssea comercializados em Portugal teve por base os folhetos informativos de todas as casas comerciais bem como a literatura científica existente.

A tabela 1 consiste nos resultados obtidos em revistas indexadas no Pubmed relativos a cada um dos materiais referidos até dia 31 de Maio de 2014.

8.1. Número de resultados obtidos em pesquisa no Pubmed

| Nome do material | Nº publicações | Nome do material | Nº publicações |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| DBX | 76 | ChronOs | 204 |
| BioOss | 825 | Conduit TCP | 9 |
| Tutobone | 12 | Easy-graft CRYSTAL | 56 |
| Apatos | 1 | Exabone | 0 |
| Gel40 | 0 | GeneXputty | 0 |
| Gen-Oss | 3 | Herafill | 0 |
| Osteobiol mp3 | 3 | Infuse | 3 |
| Osteobiol putty | 1 | InOss | 6 |
| Osteobiol Sp-Block | 0 | Kasios TCP Dental | 2 |
| Bio-Gen | 2 | Kasios TCP Dental HP | 0 |
| Osteoplant Flex | 1 | Keramedic | 0 |
| Osteoxenon | 1 | Keraos | 0 |
| Pro-Osteon | 15 | Mastergraft | 8 |
| Actifuse | 9 | MBCP+ | 49 |
| AdBone BCP | 0 | Nanogel | 445 |
| AdBone TCP | 0 | Nanostim | 1 |
| BIO 1-S | 40 | Novabone | 770 |
| BCP Bicalphos | 0 | NuOss | 4 |
| Biofill S | 1 | Osmosys | 0 |
| Biograft HABG | 0 | Ostim | 32 |
| BoneAlive | 0 | Pro-dense | 2 |
| BoneCeramic | 14 | Repros | 4 |
| Cementek LV | 0 | Triosite | 72 |
| Ceraform | 7 | Vitoss BA2X | 23 |

Tabela 1 – Número de resultados obtidos em pesquisa no Pubmed

8.2. Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (µm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|--------------------------|-----------|----------------------------|-------------------------|--|---|-------------|---------------|----------------|---------------|
| DBX | Alógeno | 93% DBM | 0,212 – 6 | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim | Sim |
| BioOss | Bovino | N.I. | 0,25-2 | 60-80 | 20-200 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| NuOss | Bovina | N.I. | 0,25-1 | 76 | 200-600 | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Tutobone | Bovina | N.I. | 2-4 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Apatos | Porcino | HA | 0,6-1 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Gel 40 | Porcino | HA | <0,3 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Gen-Oss | Porcino | HA | 0,25-1 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Osteobil mp3 | Porcino | HA | 0,6-1 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Osteobil Putty | Porcino | HA | 0,3 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Osteobil Sp-Block | Porcino | HA | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Bio-Gen | Equino | - | 0,25-3 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Ostoplast Flex | Equino | - | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Osteoxenon | Equino | N.I. | 0,5-1 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Pro-Osteon | Coral | HA | N.I. | N.I. | Pro-Osteon 200: 220-260 ; Pro-Osteon 500: 500-600 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Actifuse | Sintético | Fosfato de cálcio/silicato | 1-5 | 80 | N.I. | N.I. | Sim | Sim | Sim |
| AdBone BCP | Sintético | 75% HA / 25% TCP | 0,1-2 | Blocos/cilindro/cunha 80% Grânulos – 90% | 300-500 | Não | Não | Sim | Sim |
| AdBone TCP | Sintético | TCP | 0,1-2 | Blocos/cilindro/cunha 80 Grânulos – 90 | 300-500 | Não | Não | Sim | Sim |
| BIO 1-S | Sintético | β-TCP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (µm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|----------------------|-----------|---|-------------------------|----------------|------------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| BCP BiCalphos | Sintético | 36-44% β-TCP + 56-64% HA | N.I. | 34,8 | 200-500 | Não | N.I. | Sim | Sim |
| Bio Fill-S | Sintético | β-TCP | 0,5-2 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Biograft HABG | Sintético | 100% HA; 100% β-TCP; 60% HA + 40% β-TCP ; 70% HA + 30% β-TCP | 0,15-0,7 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| BonAlive | Sintético | Vidro Bioativo 53% SiO ₂ /23% Na ₂ O/ 20% CaO/ 4% P ₂ O ₅ | 0,5-3,15 | N.I. | N.I. | Não | Não | Sim | Sim |
| BoneCeramic | Sintético | β-TCP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Cementek LV | Sintético | 38% αTCP; 49% TTCP; 12% glicerofosfato de sódio; 1% PDMS | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Ceraform | Sintético | 65% HA + 35% β-TCP | 0,1-2 | 60-85 | 150-400 | Não | Não | Sim | Sim |

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (µm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|---------------------------|-----------|--|-------------------------|----------------|------------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| ChronOs | Sintético | β-TCP | 0,7-5,6 | 60-70 | 100-500 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Conduit TCP | Sintético | β-TCP | N.I. | 70 | 1-600 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Easy-graft CRYSTAL | Sintético | 60% HA+40% β-TCP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Exabone | Sintético | HA/β-TCP | N.I. | 81 | 200-800 | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| GeneX putty | Sintético | β-TCP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Herafill | Sintético | Sulfato de cálcio dihidratado, carbonato de cálcio, triglicérido hidrogenato e gentamicina | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |
| Infuse | Sintético | RhBMP-2 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim | Sim |
| InOss | Sintético | HA; β-TCP; Hidrogel | 0,08-0,2 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | N.I. |

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (μm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|-----------------------------|-----------|---------------------------|-------------------------|----------------|---|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Kasios TCP Dental | Sintético | β -TCP | 0,15-2 | 85 | 1000-2000 | Não | N.I. | Sim | Sim |
| Kasios TCP Dental HP | Sintético | β -TCP | 0,15-2 | 90 | 1-500 | Não | Sim | Sim | Sim |
| Keramedic | Sintético | β -TCP | 0,06-8 | 60 | Microporos: 1-10; Macroporos: 250 | Não | Não | Sim | Sim |
| Keraos | Sintético | β -TCP | 0,25-2 | | Microporos: 1; Macroporos: 300 | Não | Não | Sim | Sim |
| Mastergraft | Sintético | 85% HA+15% β -TCP | 0,5-3,2 | 80 | 125-500 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| MBCP+ | Sintético | 20% HA + 80% β -TCP | 0,5-2 | N.I. | Microporos: <10; Macroporos: 300-600 | Não | N.I. | Sim | N.I. |
| NanoGel | Sintético | HA | 0,0001-0,0002 | N.I. | N.I. | Não | Não | Sim | Sim |

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (μm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|------------------|-----------|--|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Nanostim | Sintético | HA | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim | N.I. |
| Novabone | Sintético | 69% Vidro Bioativo/ 19% Glicerina / 12% PEG | 0,032 - 0,710 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Osmosys | Sintético | 60% HA + 40% β -TCP | 2-3 | 68-80 | 90-95% : 200-500 ; 5-10% : 5 | Não | Não | Sim | Sim |
| Ostim | Sintético | HA | N.I. | 52.66 \pm 10.14 | <85 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Pro-Dense | Sintético | 75% CaSO_4 / 25% CaPO_4 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Repros | Sintético | 60% HA + 40% β -TCP | N.I. | 80 | 0,1-10 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |
| Triosite | Sintético | 30-50% β -TCP + 50-70% HA | N.I. | 45,9 | 300-600 | Não | N.I. | Sim | Sim |

| Nome comercial | Origem | Composição química | Tamanho partículas (mm) | Porosidade (%) | Tamanho dos poros (μm) | Osteogénico | Osteoindutivo | Osteocondutivo | Biodegradável |
|----------------|-----------|--------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| Vitoss BA2X | Sintético | β -TCP | 0,0001 | 88-92 | 1-1000 | N.I. | N.I. | Sim | Sim |

Tabela 2 - Características dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal

NI: Não Identificado.

Tabela baseada em informação disponibilizada por casas comerciais bem como a seguinte literatura:

(Zhang, Dwairy & Bennett, 2003; Obadia *et al.*, 2005; Accorsi-Mendonça *et al.*, 2008; Figueiredo *et al.*, 2010; Van Lieshout *et al.*, 2011; Van Hoff *et al.*, 2012; Kurien, Pearson, & Scammell, 2013).

8.3. Características biomecânicas dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal

| Nome Comercial | Força de compressão (MPa) | Módulo de Young (GPa) | Resistência à tração | Força de cisalhamento (MPa) |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|
| DBX | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| BioOss | 0,92 | N.I. | N.I. | N.I. |
| NuOss | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Tutobone | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Apatos | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Gel 40 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Gen-Oss | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osteobiol mp3 | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osteobiol Putty | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osteobiol Sp-Block | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Bio-Gen | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osteoplast Flex | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osteoxenon | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Pro-Osteon | N.I. | N.I. | N.I. | 0,72 |
| Actifuse | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| AdBone BCP | 3 | N.I. | N.I. | N.I. |
| AdBone TCP | 3 | N.I. | N.I. | N.I. |
| BIO 1-S | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| BCP Bicalphos | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Bio Fill-S | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Biograft HABG | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| BoneAlive | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| BoneCeramic | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Cementek LV | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Ceraform | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| ChronOs | 5 | 54 ± 20 | N.I. | N.I. |
| Conduit TCP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Easy-graft CRYSTAL | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Exabone | 5,5 – 7,5 | N.I. | N.I. | N.I. |
| GeneX putty | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Herafill | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Infuse | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| InOss | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Kasios TCP Dental | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |

| Nome Comercial | Força de compressão (MPa) | Módulo de Young (GPa) | Resistência à tração | Força de cisalhamento (MPa) |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Kasios TCP Dental HP | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Keramedic | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Keraos | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Mastergraft | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| MBCP+ | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| NanoGel | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Nanostim | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Novabone | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Osmosys | 1-5 | N.I. | N.I. | N.I. |
| Ostim | 0,24 ± 0,05 | 0,006 ± 0,00 3 | N.I. | N.I. |
| Pro-Dense | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Repros | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Triosite | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |
| Vitoss BA2X | N.I. | N.I. | N.I. | N.I. |

Tabela 3 - Características biomecânicas dos materiais de regeneração óssea existentes em Portugal

NI: Não Identificado.

Tabela baseada em informação disponibilizada por casas comerciais bem como a seguinte literatura:

(Zhang, Dwairy & Bennett, 2003; Obadia et al., 2005; Warnke et al., 2006; Jensen et al., 2007; Accorsi-Mendonca et al., 2008; Van Lieshout et al., 2011; Van Hoff et al., 2012).

8.4. Gráfico comparativo do tamanho das partículas (mm)

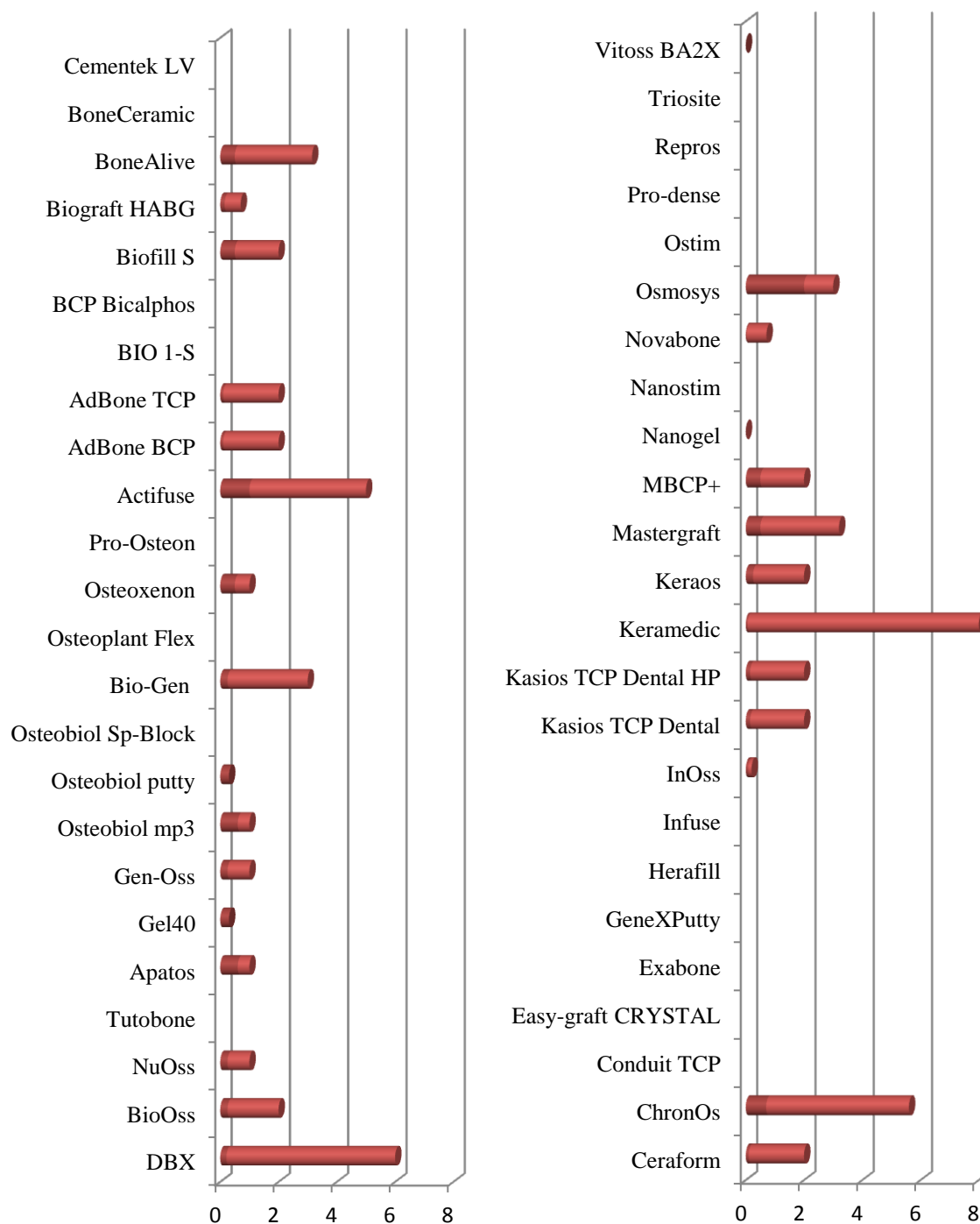


Gráfico 1 - Gráfico comparativo do tamanho das partículas (mm)

A cor mais clara significa intervalo de valores.

8.5. Gráfico comparativo da porosidade (%)

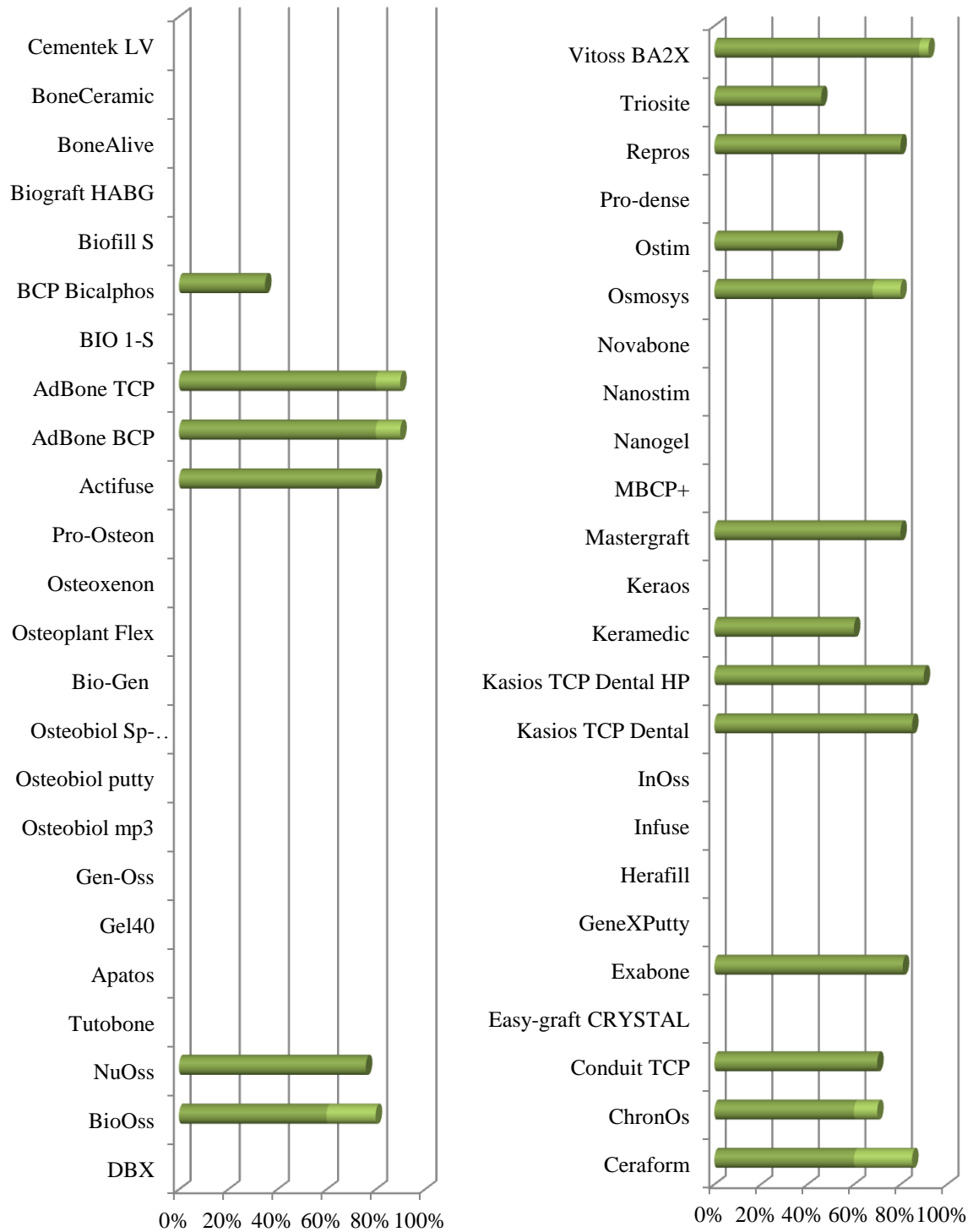


Gráfico 2 – Gráfico comparativo da porosidade (%)

A cor mais clara significa intervalo de valores.

8.6. Gráfico comparativo do tamanho dos poros (μm)

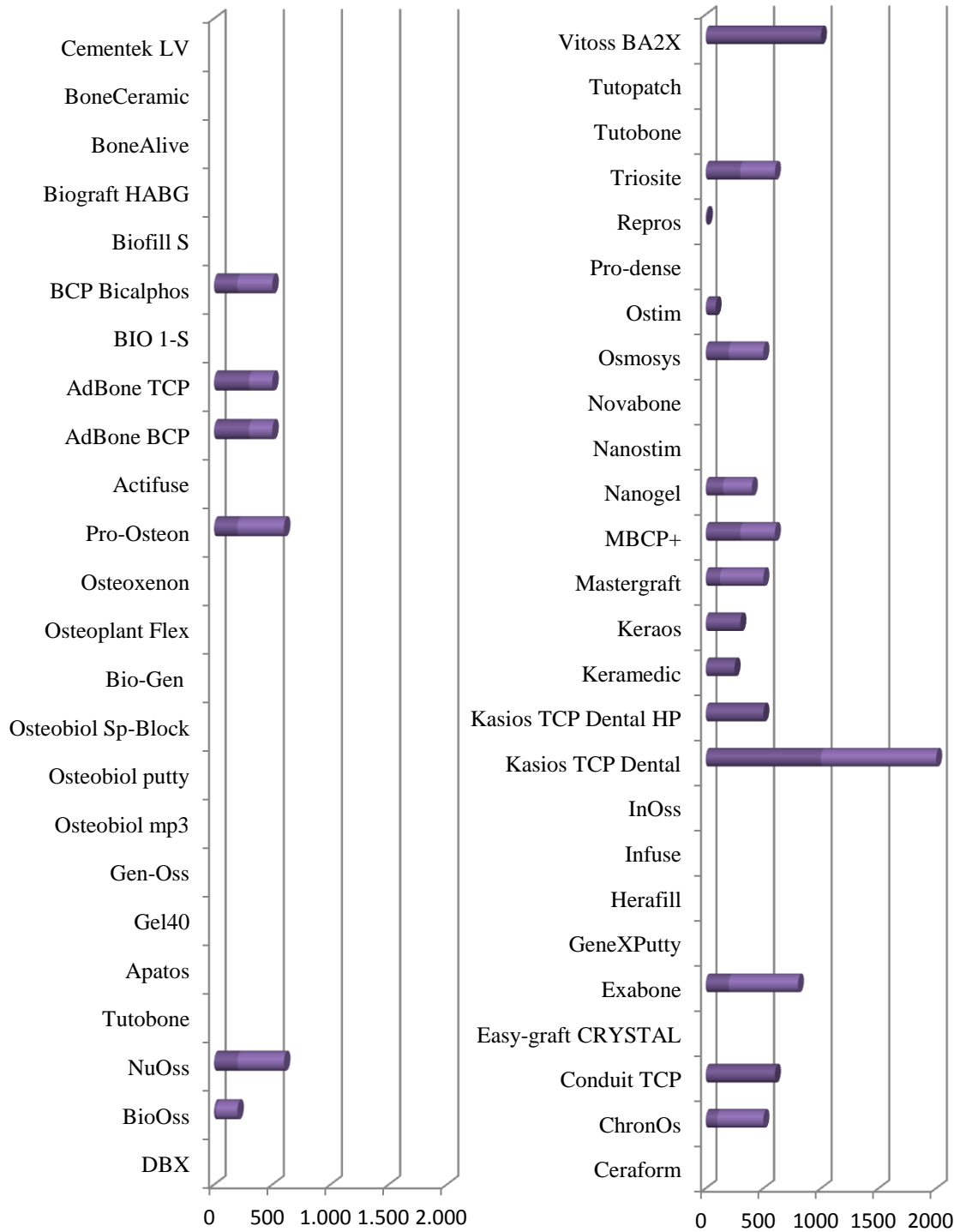


Gráfico 3 – Gráfico comparativo do tamanho dos poros (μm)

A cor mais clara significa intervalo de valores.

8.7. Gráfico comparativo da força de compressão (MPa)

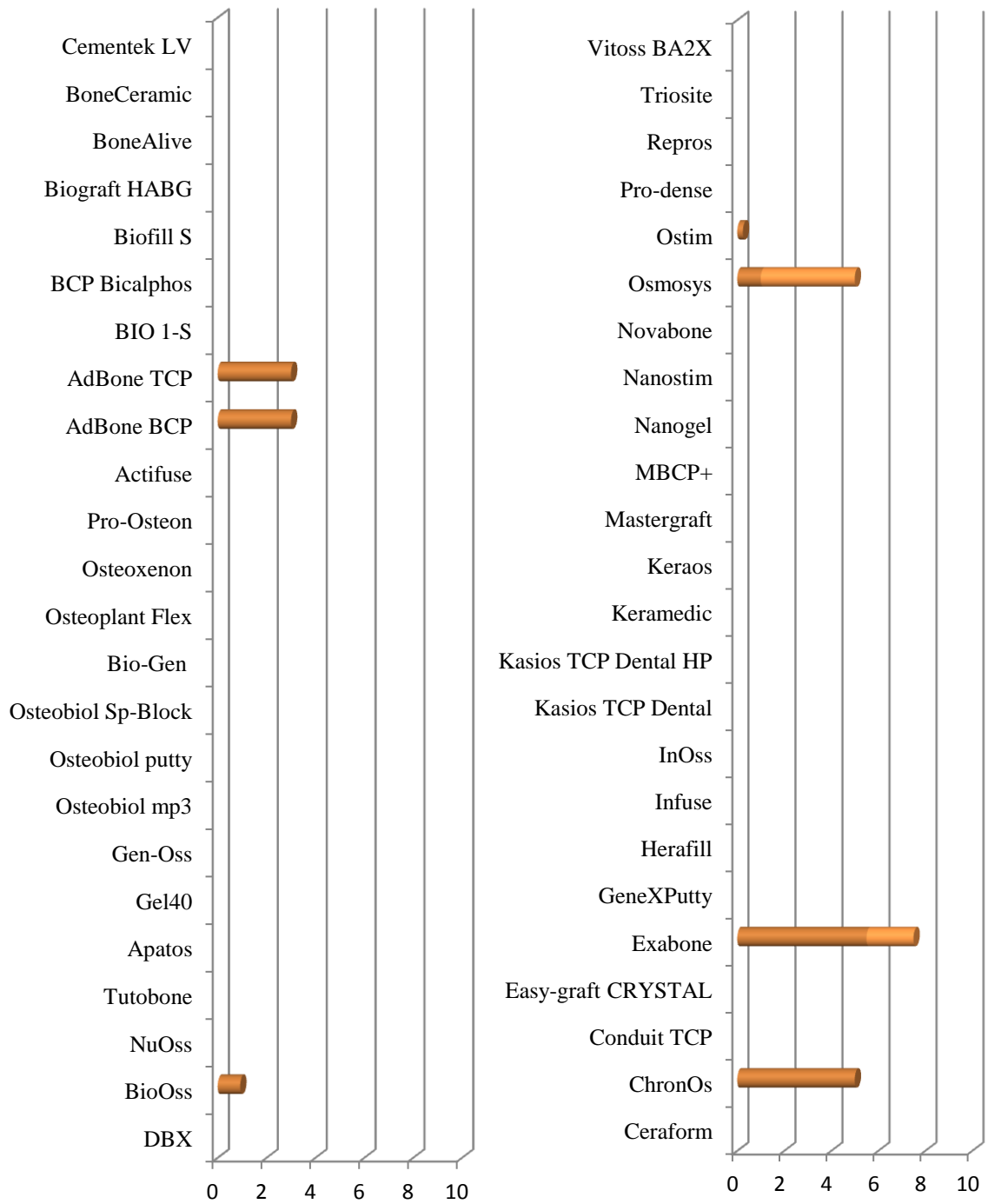


Gráfico 4 – Gráfico comparativo da força de compressão(MPa)

A cor mais clara significa intervalo de valores

8.8. Gráfico comparativo do módulo de Young (GPa)

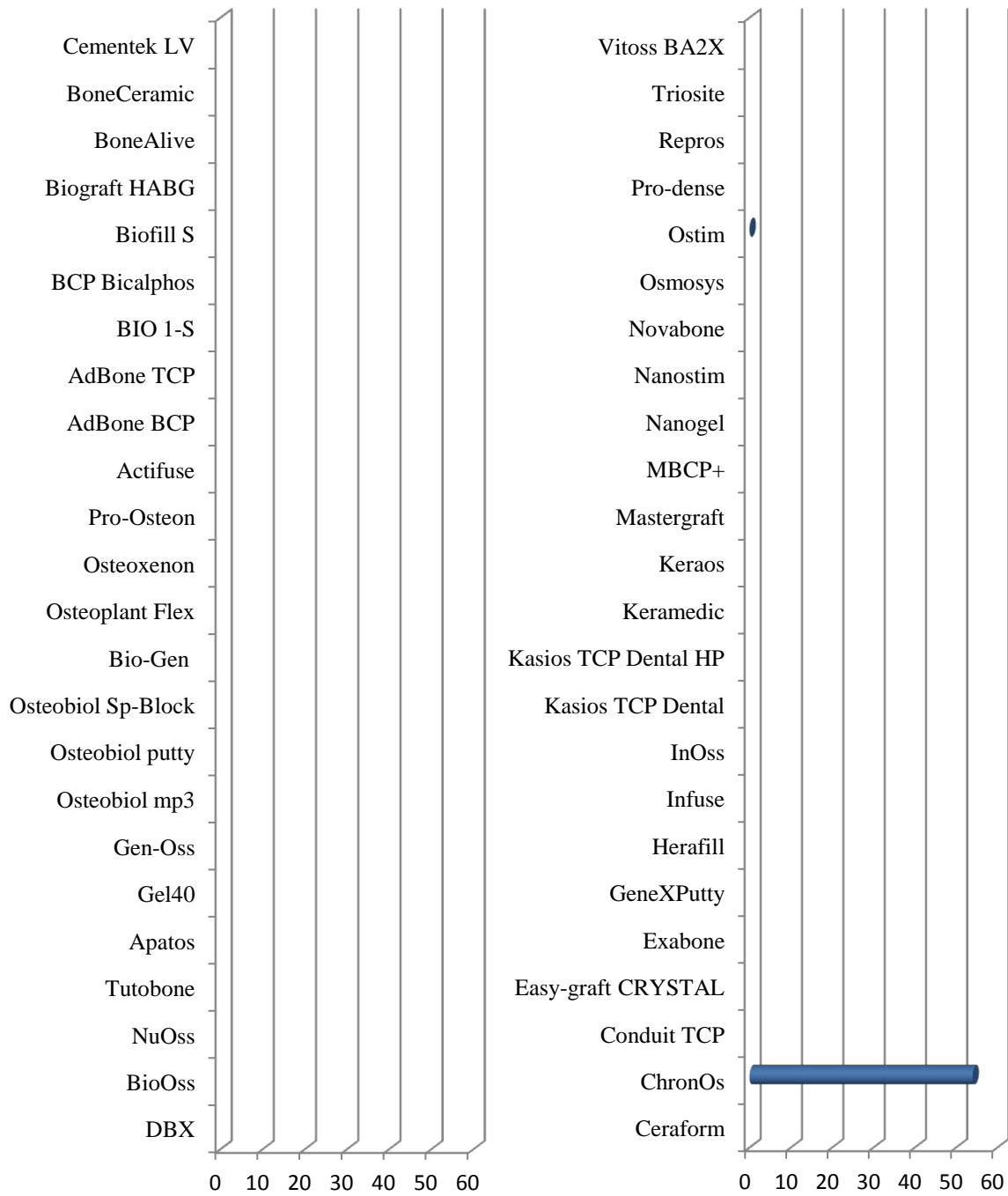


Gráfico 5 – Gráfico comparativo do módulo de Young (GPa)

8.9. Gráfico comparativo da força de cisalhamento (MPa)

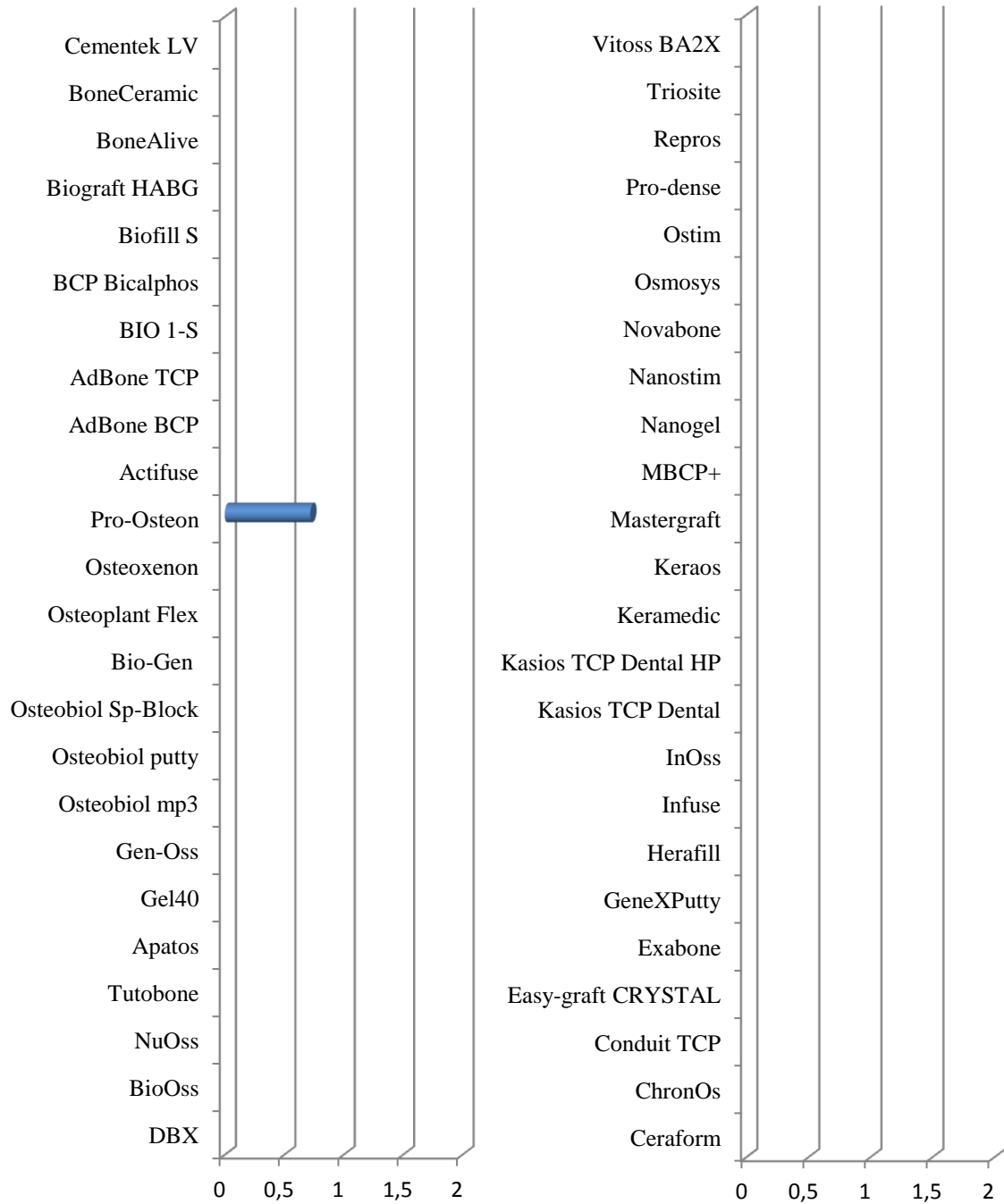


Gráfico 6 – Gráfico comparativo da força de cisalhamento (MPa)

9. Discussão

Os materiais de regeneração óssea existentes em Portugal constituem uma grande diversidade de materiais apresentando diversas origens, uma vez que existem materiais alógenos, xeno-enxertos de origem bovina, porcina, equina e coral, bem como uma grande variedade de materiais aloplásticos, como materiais baseados em HA, TCP, materiais bifásicos, como é o caso dos HA/ β -TCP, polímeros ou ainda vidros bioativos.

Na recolha dos dados verificou-se, em alguns casos que não existe informação disponível relativamente a todas as características, com maior incidência ao nível nas características mecânicas como é o caso da força de compressão, módulo de Young, resistência à tração e força de cisalhamento. Quanto às suas características biomecânicas, existem alguns materiais que apresentam valores que são um pouco diferentes da maioria.

Relativamente ao tamanho das partículas, existem materiais que apresentam um valor inferior aos restantes, que são eles o Vitoss (0,0-0,001 mm), Gel 40 (0,3 mm), Putty (0,3 mm), NanoGel (0,0001-0,0002 mm), InOss (0,08-0,2 mm). Por outro lado, o Actifuse apresenta partículas com tamanho até 5 mm, o ChronOs apresenta partículas com um tamanho até 5,6 mm, o DBX apresenta partículas com um tamanho que pode alcançar os 6 mm e o Keramedic com partículas que podem chegar a 8 mm. A maior parte dos materiais de regeneração óssea apresenta valores quanto ao tamanho das partículas entre 0,7 e 3,15 mm, que como se pode observar são valores bastante díspares. Relativamente aos valores de eleição para esta característica, os estudos existentes não são consensuais, mas a maior parte dos autores refere intervalos entre 125 μ m e 2mm (Aiken & Bendkowski, 2011).

A porosidade é uma característica mais constante ao nível dos materiais analisados, existindo apenas o BCP BiCalphos que apresenta um valor inferior aos restantes (cerca de 34,8%) e a Triosite com um valor de 46%, demonstrando assim preocupação por parte dos fabricantes nesta vertente. Os outros materiais apresentam valores de porosidade entre os 52,66% e os 92%. Na literatura analisada, não existe um consenso dos valores que são apresentados como sendo ideais para esta característica. Sabe-se que quanto maior a porosidade, maior a capacidade de integração do enxerto, no entanto não é possível identificar se os valores obtidos são os mais adequados.

O tamanho dos poros é outra característica na qual se verificam algumas discrepâncias. O Ostim, o REPROS e o Bio-Oss, apresentam para o tamanho dos poros os valores de $<85 \mu\text{m}$, entre $0,1-10 \mu\text{m}$ e $20-200 \mu\text{m}$ respetivamente, exibindo um tamanho inferior aos restantes. Por seu lado, o Kasios TCP Dental apresenta valores de tamanho de poros muito superiores ($1000-2000 \mu\text{m}$). A grande maioria dos materiais apresenta valores de tamanho dos poros compreendidos entre $250 \mu\text{m}$ e $800 \mu\text{m}$. Dado que os valores aconselhados pelos autores como sendo favoráveis ao processo de regeneração óssea são um tamanho de poros superior a $100 \mu\text{m}$ (Hannink & Arts, 2011), globalmente os materiais de regeneração óssea comercializados em Portugal correspondem ao que se pretende relativamente a esta característica.

A força de compressão e o módulo de Young foram as características onde se obteve menos resultados. Quanto à primeira, ficou registado que o Ostim e o Bio-Oss foram os materiais que obtiveram resultados inferiores, com a força de compressão a rondar valores de $0,92 \text{ MPa}$ e $0,24 \text{ MPa}$, respetivamente. O Exabone com um intervalo de $5,5-7,5 \text{ MPa}$ foi o que registou valores mais elevados. Quanto ao módulo de Young, ou módulo de elasticidade, existe uma grande discrepância entre o Ostim, que apresenta um valor de $0,006 \text{ GPa}$ e o ChronOs, que apresenta um valor de 54 GPa . Relativamente à força de cisalhamento, o único resultado obtido foi do Pro-Osteon com valor de $0,72 \text{ MPa}$. No que diz respeito à força de tração não foram obtidos resultados para os materiais de regeneração abordados. Para as referidas características biomecânicas não existem valores de referência na literatura.

Da pesquisa que foi realizada no Pubmed relativamente a cada um dos materiais analisados verificou-se que cerca de 31% dos materiais não apresentavam nenhum estudo que lhes fizesse referência.

Da análise efetuada constatou-se que a informação obtida de algumas casas comerciais não é a mais completa e a bibliografia recomendada pelas mesmas é inconclusiva relativamente às suas características. Observou-se muitas vezes que a referida bibliografia se baseia essencialmente em estudos comparativos entre grupos de materiais de regeneração ou até mesmo produtos comerciais, enfatizando a quantidade de regeneração que ocorre em detrimento da análise da própria estrutura de cada material. Esta informação incompleta constitui um entrave no poder de decisão por parte do clínico, o qual deve ter a capacidade de distinguir qual o melhor material a usar

com base nas informações que são disponibilizadas, ignorando estratégias de marketing, clarificando assim todo o seu processo de decisão.

Desta forma, faria todo o sentido haver uma base de dados gratuita e facilmente disponível a todos os clínicos, com informações concretas sobre todos os materiais de regeneração óssea existentes baseados em estudos independentes. Assim os profissionais teriam uma capacidade de decisão que seria por um lado mais alargada e por outro devidamente fundamentada.

Na minha opinião, serão necessários poucos anos para se conseguir obter estudos revolucionários no próprio ser humano que associem a utilização da engenharia genética na melhoria das propriedades osteoindutoras dos enxertos, bem como a aplicação de uma revolucionária via de inserção do potencial osteogénico nos enxertos ósseos, que seria uma atualização pioneira nestes materiais, contribuindo significativamente para o sucesso da sua função.

Toda a comunidade médica e científica deveria prestar o seu pequeno contributo na tentativa da obtenção de novos materiais que mimetizem ao máximo a fisiologia do osso humano, numa busca incessável da melhor alternativa para combater a falta de tecido ósseo.

III. CONCLUSÃO

O uso de materiais de regeneração óssea é sem dúvida um assunto de grande importância no campo da cirurgia oral. É possível, através da utilização destes materiais o restabelecimento de função e estética em áreas com pouca disponibilidade óssea, essenciais para uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Embora os enxertos autógenos sejam ainda aqueles que apresentam resultados mais satisfatórios e os enxertos alógenos propiciarem uma arquitetura óssea perfeita, têm emergido materiais sintéticos cada vez mais próximos das suas características tanto a nível físico como mecânico. Consegue-se desta forma ultrapassar os inconvenientes que uma segunda cirurgia acarreta, no caso do enxerto autógeno, bem como de toda a possibilidade da existência de complicações pós-operatórias que podem advir dos enxertos alógenos. Por outro lado, os enxertos sintéticos constituem uma fonte inesgotável de material de regeneração óssea.

Para a utilização dos materiais de regeneração óssea, fatores relacionados com o próprio indivíduo como a sua idade ou o seu estado de saúde, assim como o local de implantação do enxerto têm tanta importância como o conhecimento do material que se utiliza perante determinada situação. Assim, o cirurgião oral deverá fazer uma história médica pormenorizada, analisar o local a regenerar e escolher o material mais adequado para o caso, com base na literatura existente.

Através de toda a pesquisa efetuada sobre o tema bem como das características dos materiais de regeneração, deparei-me com uma informação incompleta sobre alguns materiais de regeneração, os quais são comercializados e utilizados atualmente. Esta escassez de informação também é referida por diversos autores. Desta forma, penso que a realização de estudos nesta vertente traria consequências positivas, na medida em que o médico teria todo o conjunto de informações necessárias para a execução de um procedimento cirúrgico devidamente fundamentado.

A comercialização dos materiais de regeneração óssea deverá ter por base mais literatura relativa à constituição e propriedades de cada material, de forma a não só ser possível proporcionar ao paciente a melhor alternativa para o seu tratamento, como também perceber quais os fatores predictíveis de sucesso ou fracasso.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Accorsi-Mendonça, T., Conz, M. B., Barros, T. C., de Sena, L. A., Soares Gde, A., & Granjeiro, J. M. (2008). Physicochemical characterization of two deproteinized bovine xenografts. *Braz Oral Res*, 22(1), 5-10.
- Aiken, S.B., Anthony. (2011). In search of the “optimal” material for dental bone grafting. *EDI Journal*, 7.
- Anusavice, K.J., Shen, C., Rawls, H.R. (2013). *Philip’s Science of Dental Materials*. St. Louis, Missouri: Elsevier
- Anselme, K. (2011). Biomaterials and interface with bone. *Osteoporos Int*, 22(6), 2037-2042. doi: 10.1007/s00198-011-1618-x
- Aloy-Prosper, A., Maestre-Ferrin, L., Penarrocha-Oltra, D., & Penarrocha-Diago, M. (2011). Bone regeneration using particulate grafts: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(2), e210-214.
- Athanasiou, V. T., Papachristou, D. J., Panagopoulos, A., Saridis, A., Scopa, C. D., & Megas, P. (2010). Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 16(1), BR24-31.
- Baldini, N., De Sanctis, M., & Ferrari, M. (2011). Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. *Dent Mater*, 27(1), 61-70. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.017
- Beckmann, N. A., Bitsch, R. G., Seeger, J. B., Klotz, M. C., Kretzer, J. P., & Jaeger, S. (2014). Mechanical properties of a cemented porous implant interface. *Acta Orthop*. doi: 10.3109/17453674.2014.919557

- Blecha, L. D., Rakotomanana, L., Razafimahery, F., Terrier, A., & Pioletti, D. P. (2009). Targeted mechanical properties for optimal fluid motion inside artificial bone substitutes. *J Orthop Res*, 27(8), 1082-1087. doi: 10.1002/jor.20836
- Brazel, E., & Taylor, D. (2009). Predicting the structural integrity of bone defects repaired using bone graft materials. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 12(3), 297-304. doi: 10.1080/10255840802502591
- Brighton, C. T., & Hunt, R. M. (1997). Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. *J Orthop Trauma*, 11(4), 244-253.
- Brown, J. S., & Shaw, R. J. (2010). Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol*, 11(10), 1001-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3
- Brydone, A. S., Meek, D., & Maclaine, S. (2010). Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*, 224(12), 1329-1343.
- Carneiro, E., Garcia, R. B., Oliveira, R. C., Moraes, F. G., Menezes, R., Letra, A., . . . Granjeiro, J. M. (2005). Microscopic and radiographic analysis of the effect of particle size of demineralized bovine cancellous bone matrix on the repair of bone defects in femurs of rabbits. *J Appl Oral Sci*, 13(2), 157-162.
- Chandramohan, D., Marimuthu, K. (2011). Characterization of natural fibers and their application in bone grafting substitutes. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 13(1).
- Detsch, R., Mayr, H., & Ziegler, G. (2008). Formation of osteoclast-like cells on HA and TCP ceramics. *Acta Biomater*, 4(1), 139-148. doi: 10.1016/j.actbio.2007.03.014
- Dimitriou, R.J., Elena; McGonagle, Dennis; Giannoudis, Peter V. (2011). Bone Regeneration: current concepts and future directions. *BMC Medicine*, 10.

- Dorozhkin, S. V. (2011). Biocomposites and hybrid biomaterials based on calcium orthophosphates. *Biomatter*, 1(1), 3-56. doi: 10.4161/biom.1.1.16782
- Dorozhkin, S., V., (2013). Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics. *Materials*, 6, 3840-3942. doi: 10.3390/ma6093840
- Esposito, M., Grusovin, M. G., Felice, P., Karatzopoulos, G., Worthington, H. V., & Coulthard, P. (2009). Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003607. doi: 10.1002/14651858.CD003607.pub4
- Figueiredo, M., Henriques, J., Martins, G., Guerra, F., Judas, F., & Figueiredo, H. (2010). Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 92(2), 409-419. doi: 10.1002/jbm.b.31529
- Garrett, S. (1996). Periodontal Regeneration Around Natural Teeth. *Annals of Periodontology*, 1(1), 621-666
- Geurts, J., Chris Arts, J. J., & Walenkamp, G. H. (2011). Bone graft substitutes in active or suspected infection. Contra-indicated or not? *Injury*, 42 Suppl 2, S82-86. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.189
- Giannoudis, P. V., Calori, G. M., Begue, T., & Schmidmaier, G. (2013). Bone regeneration strategies: current trends but what the future holds? *Injury*, 44 Suppl 1, S1-2. doi: 10.1016/S0020-1383(13)70002-0
- Giannoudis, P. V., Dinopoulos, H., & Tsiridis, E. (2005). Bone substitutes: an update. *Injury*, 36 Suppl 3, S20-27. doi: 10.1016/j.injury.2005.07.029
- Gruskin, E., Doll, B. A., Futrell, F. W., Schmitz, J. P., & Hollinger, J. O. (2012). Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Adv Drug Deliv Rev*, 64(12), 1063-1077. doi: 10.1016/j.addr.2012.06.008

- Hannink, G., & Arts, J. J. (2011). Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury*, *42 Suppl 2*, S22-25. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.008
- Hassan, K. S., Marei, H. F., & Alagl, A. S. (2011). Composite bone graft for treatment of osseous defects after surgical removal of impacted third and second molars: case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *112*(6), e8-15. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.010
- Heliotis, M., Ripamonti, U., Ferretti, C., Kerawala, C., Mantalaris, A., & Tsiridis, E. (2009). The basic science of bone induction. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *47*(7), 511-514. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.01.013
- Hu, N. M., Chen, Z., Liu, X., Liu, H., Lian, X., Wang, X., & Cui, F. Z. (2012). Mechanical properties and in vitro bioactivity of injectable and self-setting calcium sulfate/nano-HA/collagen bone graft substitute. *J Mech Behav Biomed Mater*, *12*, 119-128. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.12.007
- Hupp, J.R., Ellis III, E., Tucker, M.R. (2014). *Contemporary Oral And Maxillofacial Surgery*, Sixth Edition. Missouri, EUA: Elsevier.
- Jakobsen, C., Sorensen, J. A., Kassem, M., & Thygesen, T. H. (2013). Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil*, *40*(9), 693-706. doi: 10.1111/joor.12079
- Jebahi, S., Oudadesse, H., Abdelfatteh, E., Hafedh, E., Hassib, K. (2014). Advances in biomaterials, new strategies, development and applications for biomedicine and engineering. *Scientific Journal of Medical Science*, *3*(2), 292-300. doi: 10.14196/sjms.v3.i2.1127

- John, A., Varma, H. K., & Kumari, T. V. (2003). Surface reactivity of calcium phosphate based ceramics in a cell culture system. *J Biomater Appl*, 18(1), 63-78.
- Knight, M. N., & Hankenson, K. D. (2013). Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2(6), 306-316. doi: 10.1089/wound.2012.0420
- Kolk, A., Handschel, J., Drescher, W., Rothamel, D., Kloss, F., Blessmann, M., . . . Smeets, R. (2012). Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg*, 40(8), 706-718. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.002
- Kon, E., Filardo, G., Di Martino, A., & Marcacci, M. (2011). Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 19(4), 516-527. doi: 10.1007/s00167-010-1306-y
- Kurien, T., Pearson, R. G., & Scammell, B. E. (2013). Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *Bone Joint J*, 95-B(5), 583-597. doi: 10.1302/0301-620X.95B5.30286
- Leupold, J. A., Barfield, W. R., An, Y. H., & Hartsock, L. A. (2006). A comparison of ProOsteon, DBX, and collagraft in a rabbit model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 79(2), 292-297. doi: 10.1002/jbm.b.30541
- Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd
- Long, B., Dan, L., Jian, L., Yunyu, H., Shu, H., & Zhi, Y. (2012). Evaluation of a novel reconstituted bone xenograft using processed bovine cancellous bone in combination with purified bovine bone morphogenetic protein. *Xenotransplantation*, 19(2), 122-132. doi: 10.1111/j.1399-3089.2012.00694.x

- Luz, G.M. & Mano, J.F. (2010). Mineralized structures in nature: Examples and inspirations for the design of new composite materials and biomaterials. *Composites Science and Technology*, 70, 1777-1788.
- Milinkovic, I., Cordaro, L. (2014). Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43, 606-625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.2014>
- Miloro, Michael; Ghali, G.E.; Larsen, Peter; Waite, Peter (2012). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Shelton, USA: PMPH
- Miron, R. J., & Zhang, Y. F. (2012). Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *J Dent Res*, 91(8), 736-744. doi: 10.1177/0022034511435260
- Mohlhenrich, S. C., Heussen, N., Ayoub, N., Holzle, F., & Modabber, A. (2014). Three-dimensional evaluation of the different donor sites of the mandible for autologous bone grafts. *Clin Oral Investig*. doi: 10.1007/s00784-014-1235-0
- Nakazawa, T., Takaso, M., Imura, T., Adachi, K., Fukushima, K., Saito, W., . . . Sasaki, A. (2010). Autogenous iliac crest bone graft versus banked allograft bone in scoliosis surgery in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Int Orthop*, 34(6), 855-861. doi: 10.1007/s00264-009-0828-8
- Obadia, L., Triaud, F., Dupas, C., Pilet, P., Lamy, B., Bouler, J.M., Grimandi, G. (2005), Comparative study of physicochemical characterisation of calcium phosphate bone substitutes, *ITBM-RBM* 26, 312-318
- Okanoue, Y., Ikeuchi, M., Takemasa, R., Tani, T., Matsumoto, T., Sakamoto, M., & Nakasu, M. (2012). Comparison of in vivo bioactivity and compressive strength of a novel superporous hydroxyapatite with beta-tricalcium phosphates. *Arch Orthop Trauma Surg*, 132(11), 1603-1610. doi: 10.1007/s00402-012-1578-4

- Oteyaka, M. O., Unal, H. H., Bilici, N., & Tasci, E. (2013). Characterization of powdered fish heads for bone graft biomaterial applications. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 47(5), 359-365.
- Oudadesse, H., Dietrich, E., Gal, Y. L., Pellen, P., Bureau, B., Mostafa, A. A., & Cathelineau, G. (2011). Apatite forming ability and cytocompatibility of pure and Zn-doped bioactive glasses. *Biomed Mater*, 6(3), 035006. doi: 10.1088/1748-6041/6/3/035006
- Peres, J. A., & Lamano, T. (2011). Strategies for stimulation of new bone formation: a critical review. *Braz Dent J*, 22(6), 443-448.
- Petrochenko, P., & Narayan, R. J. (2010). Novel approaches to bone grafting: porosity, bone morphogenetic proteins, stem cells, and the periosteum. *J Long Term Eff Med Implants*, 20(4), 303-315.
- Qi, X., Li, H., Qiao, B., Li, W., Hao, X., Wu, J., . . . Jiang, D. (2013). Development and characterization of an injectable cement of nano calcium-deficient hydroxyapatite/multi(amino acid) copolymer/calcium sulfate hemihydrate for bone repair. *Int J Nanomedicine*, 8, 4441-4452. doi: 10.2147/IJN.S54289
- Rauh, J., Despang, F., Baas, J., Liebers, C., Pruss, A., Gelinsky, M., . . . Stiehler, M. (2014). Comparative biomechanical and microstructural analysis of native versus peracetic acid-ethanol treated cancellous bone graft. *Biomed Res Int*, 2014, 784702. doi: 10.1155/2014/784702
- Retzepi, M., & Donos, N. (2010). Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*, 21(6), 567-576. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01922.x
- Riben, C., & Thor, A. (2012). The Maxillary Sinus Membrane Elevation Procedure: Augmentation of Bone around Dental Implants without Grafts-A Review of a Surgical Technique. *Int J Dent*, 2012, 105483. doi: 10.1155/2012/105483

- Rickert, D., Slater, J. J., Meijer, H. J., Vissink, A., & Raghoobar, G. M. (2012). Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41(2), 160-167. doi: 10.1016/j.ijom.2011.10.001
- Roffi, A., Filardo, G., Kon, E., Marcacci, M. (2013). Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *Musculoskeletal Disorders*, 14(330)
- Santos, P. L., Gulinelli, J. L., Telles, C. D., Betoni Junior, W., Okamoto, R., Chiacchio Buchignani, V., & Queiroz, T. P. (2013). Bone Substitutes for Peri-Implant Defects of Postextraction Implants. *Int J Biomater*, 2013, 307136. doi: 10.1155/2013/307136
- Schroeder, J. E., & Mosheiff, R. (2011). Tissue engineering approaches for bone repair: concepts and evidence. *Injury*, 42(6), 609-613. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.029
- Sharifi, D., Khoushkerdar, H.R., Abedi, G., Asghari, A., Hesarakhi, S (2012), Mechanical properties of radial bone defects treated with autogenous graft covered with hydroxyapatite in rabbit, *Acta Cirúrgica Brasileira* 27 (3)
- Sohier, J., Daculsi, G., Sourice, S., de Groot, K., & Layrolle, P. (2010). Porous beta tricalcium phosphate scaffolds used as a BMP-2 delivery system for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*, 92(3), 1105-1114. doi: 10.1002/jbm.a.32467
- Susin, C., & Wikesjo, U. M. (2013). Regenerative periodontal therapy: 30 years of lessons learned and unlearned. *Periodontol 2000*, 62(1), 232-242. doi: 10.1111/prd.12003
- Urist, M. R., Silverman, B. F., Buring, K., Dubuc, F. L., & Rosenberg, J. M. (1967). The bone induction principle. *Clin Orthop Relat Res*, 53, 243-283.

- Vagaska, B., Bacakova, L., Filova, E., & Balik, K. (2010). Osteogenic cells on bio-inspired materials for bone tissue engineering. *Physiol Res*, 59(3), 309-322.
- Van der Stok, J., Van Lieshout, E. M., El-Massoudi, Y., Van Kralingen, G. H., & Patka, P. (2011). Bone substitutes in the Netherlands - a systematic literature review. *Acta Biomater*, 7(2), 739-750. doi: 10.1016/j.actbio.2010.07.035
- Van Hoff, C., Samora, J. B., Griesser, M. J., Crist, M. K., Scharschmidt, T. J., & Mayerson, J. L. (2012). Effectiveness of ultraporous beta-tricalcium phosphate (vitoss) as bone graft substitute for cavitary defects in benign and low-grade malignant bone tumors. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 41(1), 20-23.
- Van Lieshout, E. M., Van Kralingen, G. H., El-Massoudi, Y., Weinans, H., & Patka, P. (2011). Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord*, 12, 34. doi: 10.1186/1471-2474-12-34
- Vignoletti, F., Matesanz, P., Rodrigo, D., Figuero, E., Martin, C., & Sanz, M. (2012). Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 23 Suppl 5, 22-38. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02331.x
- Visscher, S. H., van Minnen, B., & Bos, R. R. (2010). Closure of oroantral communications: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(6), 1384-1391. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.044
- Vitale-Brovarone, C., Bairo, F., Miola, M., Mortera, R., Onida, B., & Verne, E. (2009). Glass-ceramic scaffolds containing silica mesophases for bone grafting and drug delivery. *J Mater Sci Mater Med*, 20(3), 809-820. doi: 10.1007/s10856-008-3635-7
- Wang, R. E., & Lang, N. P. (2012). Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implants Res*, 23 Suppl 6, 147-156. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02560.x

- Warnke, P. H., Springer, I. N., Acil, Y., Julga, G., Wiltfang, J., Ludwig, K., . . . Terheyden, H. (2006). The mechanical integrity of in vivo engineered heterotopic bone. *Biomaterials*, 27(7), 1081-1087. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.042
- Weibrich, G., Hansen, T., Kleis, W., Buch, R., & Hitzler, W. E. (2004). Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*, 34(4), 665-671. doi: 10.1016/j.bone.2003.12.010
- Yamada, S., Heymann, D., Bouler, J. M., & Daculsi, G. (1997). Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate ratios. *Biomaterials*, 18(15), 1037-1041
- Zhang, Z., Dwairy, M., Bennett, S. (2003), Pro Osteon for Bone Healing, *Evidence Based Healthcare Advisory Group*
- Zhang, Z., Egana, J. T., Reckhenrich, A. K., Schenck, T. L., Lohmeyer, J. A., Schantz, J. T., . . . Schilling, A. F. (2012). Cell-based resorption assays for bone graft substitutes. *Acta Biomater*, 8(1), 13-19. doi: 10.1016/j.actbio.2011.09.020