



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO MANDIBULAR

Trabalho submetido por
Tatiana Tavares Marcelino dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO MANDIBULAR

Trabalho submetido por
Tatiana Tavares Marcelino dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Manuel Zagalo Fernandes Ribeiro

Outubro de 2022

DEDICATÓRIA

Quando caminhamos em direção a um objetivo, precisamos fazer sacrifícios e às vezes é necessário sacrificar o que temos de mais precioso. Para conquistar este diploma, foi necessário partir para outro continente e renunciar à presença inestimável do meu amado marido e da minha fiel cadelinha, Formiga.

Este trabalho é dedicado ao amor da vida, Francisco Felipe Gomes de Sousa.

Sou eternamente grata por sua existência.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Manuel Zagalo Fernandes Ribeiro, por aceitar conduzir o meu trabalho. Foi uma dádiva ter como professor e como orientador uma pessoa tão competente e, também, generosa, sabia, bondosa, alegre e gentil. Sinto-me honrada.

Agradeço aos maravilhosos professores que contribuíram enormemente no decorrer do meu curso: Dr. António Manuel Mano Azul, Prof. Doutor Paulo João Bela Teiga de Durão Maurício, Mestre Eduardo Guerreiro e Prof. Doutor Francisco Eduardo do Nascimento Martins. Sou muito grata a todos pela atenção.

Para realizar este curso foi necessário abdicar da presença da família, dos amigos, da pátria e mergulhar em um oceano desconhecido. Apesar disso, existem pessoas capazes de nos fazer sentir seguros. Portanto, queria agradecer aos meus queridíssimos colegas que iluminam o mundo com sua empatia: Badder Razouk, Erika Justo Marques, Denise Carvalho Frasson, Igor Dias Costa, Rodrigo de Almeida Rios e Vivian Campezzi Rocha Rios. E particularmente àquele com quem tive o privilégio de trabalhar na clínica de forma tão sintonizada, Giovanni Petreli Tarosso, por ter sido detalhista, diligente, gentil e parceiro leal.

Agradeço também a todas as queridas colegas que tornaram a minha jornada mais colorida com lindos sorrisos, conversas simpáticas e abraços calorosos.

Minha gratidão aos meus irmãos, Nivaldo e Renato, pelo imenso apoio e pais pelo incentivo. E especialmente ao meu querido marido, Francisco Felipe Gomes de Sousa, pelo sacrifício e apoio incondicional.

E sobretudo a minha infinita gratidão a Deus “porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente. Amém.”

RESUMO

Os defeitos de continuidade da mandíbula podem ter várias etiologias (como tumores, traumas e osteonecrose), mas têm algo em comum: um enorme impacto negativo na vida dos pacientes porque provocam sofrimento físico e psicológico por causa dos problemas funcionais e estéticos que produzem.

A reconstrução de defeito de continuidade da mandíbula é desafiadora devido à complexidade anatômica deste osso e à variedade de funções vitais que a mandíbula participa, tais como respiração, fonação, deglutição e mastigação.

Existem várias técnicas que podem ser utilizadas para reconstruir estes defeitos, tais como reconstruções usando implantes aloplásticos, xenoenxertos, aloenxertos e autoenxertos.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão para investigar as vantagens e desvantagens de cada tipo de enxerto, entre as técnicas com aplicação clínica nas reconstruções mandibulares.

Verificamos que existem importantes limitações entre todos os tipos de enxertos, porém os enxertos que oferecem as maiores vantagens são os enxertos autólogos vascularizados. Estes enxertos apresentam uma limitação importante pois podem acarretar sofrimento ao paciente, pois exigem que sejam colhidos tecidos de uma área dadora a fim de usar para reconstruir a mandíbula e existe o risco de morbidade da área. A expectativa é que no futuro, com o avanço dos biomateriais e das tecnologias de engenharia de tecido ósseo, possam surgir opções de tratamento que tenham taxas de sucesso semelhantes aos autoenxertos vascularizados sem a limitação acarretar morbidade da área dadora.

Até à data, o tipo de enxerto que tem mais vantagens para realizar a reconstrução de defeitos de continuidade na mandíbula é o enxerto autógeno vascularizado.

Palavras-chave: *reconstrução mandibular, enxerto, defeito mandibular, continuidade.*

ABSTRACT

Defects in the continuity of the mandible can have various etiologies (such as tumors, trauma, and osteonecrosis), but they all have one thing in common: they have a devastating effect on the lives of patients because they cause physical and psychological suffering due to the functional and aesthetic issues they entail.

The reconstruction of a mandibular continuity defect is difficult due to the anatomical complexity of this bone and the diversity of critical tasks that the mandible performs, including respiration, phonation, swallowing, and chewing. These defects can be reconstructed utilizing a variety of procedures, including alloplastic implant reconstructions, xenografts, allografts, and autografts.

The purpose of this study was to explore the advantages and disadvantages of each graft type among the procedures with clinical applicability in mandibular reconstructions.

All types of grafts have significant drawbacks, but vascularized autologous grafts give the most benefits. To reconstruct the mandible, these grafts require the harvesting of tissue from a donor site, and there is a danger of morbidity at the donor site. As a result, these grafts present a significant limitation because they may cause significant suffering. With the improvement of biomaterials and bone tissue engineering technologies, it is expected that in the future, therapeutic options with success rates comparable to those of vascularized autografts will become available without creating morbidity in the donor area.

To date, the type of graft that has the most advantages for performing the reconstruction of continuity defects in the mandible is the vascular autogenous graft.

Key words: *mandibular reconstruction, graft, mandibular defect, continuity.*

ÍNDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO	15
2	DESENVOLVIMENTO	16
2.1	Delineamento do estudo.....	16
2.2	Fundamentação teórica	16
2.2.1	<i>Morfologia da mandíbula</i>	<i>16</i>
2.2.2	<i>Embriologia da mandíbula</i>	<i>18</i>
2.2.3	<i>Etiologias de defeitos mandibulares</i>	<i>19</i>
2.2.4	<i>Classificação de defeitos mandibulares segmentares</i>	<i>21</i>
2.2.5	<i>Tipos de enxertos ósseos.....</i>	<i>27</i>
2.2.6	<i>Momento da reconstrução mandibular</i>	<i>28</i>
2.2.7	<i>Propriedades ideais dos enxertos</i>	<i>29</i>
2.3	Técnicas de reconstrução mandibular	30
2.3.1	<i>Reconstrução mandibular com dispositivos metálicos</i>	<i>30</i>
2.3.2	<i>Reconstrução mandibular com enxertos ósseos naturais.....</i>	<i>32</i>
2.3.3	<i>Reconstrução mandibular usando engenharia de tecidos.....</i>	<i>45</i>
2.4	Discussão.....	51
3	CONCLUSÕES	57
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1 Regiões da mandíbula (9) (Imagem adaptada pela autora, compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).</i>	17
<i>Figura 2 Defeitos mandibulares: A) marginal e B) segmentar ou de continuidade (9) (Imagem adaptada pela autora e compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).</i>	19
<i>Figura 3 Representação esquemática da classificação HCL proposta por Jewer et al (9) (Imagem adaptada pela autora e compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).</i>	22
<i>Figura 4 Classificação dos defeitos mandibulares segundo Urken et al. (9). Imagem adaptada pela autora compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0.</i>	23
<i>Figura 5 Deformidade de Andy Gump (28) (CC by-NC-ND 4.0).</i>	23
<i>Figura 6 Tamanho médio de uma mandíbula em um adulto em milímetros (mm). Segundo a classificação de Brown e colaboradores, estão destacados na figura as quatro arestas da mandíbula, sendo duas horizontais na região dos caninos e duas horizontais na região do ângulo da mandíbula (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).</i>	24
<i>Figura 7 O tamanho médio do defeito (em cinza-escuro) e a extensão completa do defeito mandibular (em cinza-claro) estão ilustrados acima (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).</i>	26
<i>Figura 8 Ortopantomografias pós-operatórias de defeitos mandibulares classe I-III: (A) Classe I, reconstrução da fíbula sem osteotomia e implantes secundários na região da mandíbula não reconstruída. (B) Classe II, mandíbula reconstruída com crista ilíaca não osteotomizada e implantes secundários. (C) Paciente classe IIc, pediátrico (11 anos) após ressecção mandibular de fibroma desmoplástico reconstruído com retalho de fíbula com osteotomia única. (D) Classe III, paciente pediátrico (7 anos) após ressecção mandibular devido a ameloblastoma reconstruído com fíbula e duas osteotomias (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).</i>	27
<i>Figura 9 Ilustração esquemática das opções disponíveis de enxertos ósseos. Enxertos ósseos naturais incluem autoenxerto, aloenxerto e xenoenxertos. Metais, cerâmicas e polímeros podem ser usados para produzir enxertos ósseos sintéticos. Estes biomateriais podem ser complexados com fatores de crescimento, como BMPs (proteínas morfogenéticas ósseas; BMP-2, BMP-7 e BMP-9), TGFβ (fator de crescimento transformador beta), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e</i>	

<i>PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas). Além disso, as células podem associadas para colonizar o enxerto ósseo sintético (34) (CC by 4.0).</i>	28
<i>Figura 10 Planeamento cirúrgico virtual com placa personalizada para o paciente. Na imagem nota-se fratura mandibular com deslocamento do côndilo devido à osteomielite crônica. Foi feito o espelhamento da imagem da mandíbula contralateral com o côndilo colocado de volta na fossa mandibular a fim de criar uma placa personalizada para planejar a reconstrução com enxerto livre da fíbula (33) (com permissão da Elsevier, Copyright 2018).</i>	32
<i>Figura 11 Imagens de microscopia eletrônica de varredura de enxertos ósseos naturais. (A) Enxerto ósseo trabecular ou esponjoso. Note a microestrutura porosa em forma de favo de mel do enxerto ósseo esponjoso. (B) Enxerto ósseo córtico-esponjoso. (C) Enxerto ósseo cortical ou compacto, barras de escala (A-C) 100 μm (30) (CC by 2.0).</i>	35
<i>Figura 12 Ressecção segmentar devido a osteomielite mandibular com preservação do nervo alveolar inferior e reconstrução imediata com enxerto autógeno não vascularizado (medula particulada da tíbia): A, Reconstrução tridimensional pré-operatória (3D) demonstrando osteomielite mandibular (lado esquerdo). B, Fotografia intraoperatória após a ressecção da mandíbula, com a preservação do nervo alveolar inferior. C, Enxerto ósseo posicionado. D, Imagem pós-operatória da reconstrução 3D (7) (com permissão da Elsevier, Copyright 2020).</i>	37
<i>Figura 13 Reconstrução mandibular enxerto livre de fíbula após remoção de ameloblastoma (com permissão da Elsevier, Copyright 2016.).</i>	38
<i>Figura 14 Enxerto livre de fíbula: A) Planeamento da cirurgia e B) Enxerto removido da área dadora (39) (CC by-NC 4.0).</i>	38
<i>Figura 15 Anatomia do enxerto livre de fíbula e exemplo de defeito segmentar com o enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).</i>	39
<i>Figura 16 Anatomia do enxerto livre escapular e exemplo de defeito segmentar com enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).</i>	40
<i>Figura 17 Enxerto osteomiocutâneo antebraquial radial (28) (CC by-NC-ND 4-0).</i>	40
<i>Figura 18 Anatomia do enxerto livre de crista ilíaca e exemplo de defeito segmentar com o enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).</i>	42
<i>Figura 19 A, Ilustração anatômica do planeamento CAD/CAM da área dadora, representando a região de colheita do enxerto. B, Imagem da área dadora após a osteotomia para colheita do enxerto (45) (com permissão de Wiley Periodicals, Copyright 2018)</i>	42

Figura 20 Representação esquemática das diferentes abordagens de scaffolds usados na engenharia de tecidos (4) (CC BY-NC 4.0). _____ 47

Figura 21 Conceito de diamante descreve as características necessárias para a engenharia de tecido ósseo. Características desejáveis de uma construção óssea, incluindo a matriz óssea (scaffold) capaz de guiar o crescimento ósseo, células osteogénicas, moduladores celulares, bem como o suprimento de oxigénio e nutrientes (16) (CC by-NC-ND 4-0). _____ 48

Figura 22 Colheita de aspirado de medula óssea da crista ilíaca anterior (52) (com permissão da Elsevier, Copyright 2020). _____ 50

Figura 23 Reconstrução mandibular com concentrado de aspirado de medula óssea associado a rhBMP-2 e osso alogénico córtico-esponjoso triturado, completando o triângulo de engenharia de tecidos. A, B, Ressecção de ameloblastoma mandibular anterior. C, Colocação de enxerto ósseo no local do defeito. O cirurgião deve garantir que o tecido mole adequado esteja disponível para o fechamento primário sem tensão dos tecidos. D, Colocação de uma tira de rhBMP-2 como uma membrana sobre o enxerto ósseo sob o local da incisão (com permissão da Elsevier, Copyright 2020). _ 51

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 Classificação dos defeitos mandibulares segmentares ou de continuidade de acordo com diferentes autores.</i>	21
<i>Tabela 2 Características dos enxertos usados em cirurgias de reconstrução mandibular (28).</i>	43
<i>Tabela 3 Vantagens e desvantagens de algumas áreas dadoras (30).</i>	44
<i>Tabela 4 Características desejáveis de scaffolds para engenharia de tecido ósseo (16).</i>	49
<i>Tabela 5 Vantagens e desvantagens da reconstrução mandibular com dispositivos metálicos.</i>	52
<i>Tabela 6 Vantagens e limitações de enxertos ósseos não autólogos.</i>	53
<i>Tabela 7 Vantagens e desvantagens de autoenxertos.</i>	55
<i>Tabela 8 Vantagens e limitações de reconstrução mandibular com técnicas de engenharia de tecidos.</i>	56

LISTA DE ABREVIATURAS

3D: tridimensional

BMAC: concentrado de aspirado de medula óssea

BMPs: proteínas morfogenéticas ósseas

DM: defeito mandibular

HIV: vírus da imunodeficiência humana

MRONJ: osteonecrose por uso de medicamentos

ORN: osteorradionecrose

PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas

rhBMP-2: proteína óssea morfogenética humana recombinante-2

RM: reconstrução mandibular

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

TGF β : fator de crescimento transformador beta

1 INTRODUÇÃO

A mandíbula é responsável por uma variedade de atividades vitais na cabeça e pescoço; serve como um arcabouço para a cavidade oral, sendo uma estrutura para a fixação dos músculos. Ela também é responsável por preservar o espaço dentro da cavidade oral e permite que a língua execute suas funções. A mandíbula auxilia na mastigação, na fonação, na deglutição e na respiração. Além disso, esteticamente é imensamente relevante pois delimita o terço inferior da face (1).

A perda de tecido craniofacial pode ocorrer como resultado de doenças herdadas ou adquiridas, como trauma facial ou remoção de tumores (2,3). Como resultado desta perda, ocorre um grave sofrimento estético, funcional e psicológico (3). Os defeitos mandibulares afetam tanto a forma quanto na função mandibular e necessitam de uma abordagem multidisciplinar para que os melhores resultados funcionais e estéticos sejam alcançados (4).

Por mais de um século, cirurgiões tentam reconstruir mandíbulas. Apesar dos avanços consideráveis feitos nas últimas décadas, a solução perfeita ainda não foi encontrada (5). Inúmeras opções para reconstrução mandibular (RM) foram desenvolvidas, incluindo enxertos ósseos vascularizados e não vascularizados, implantes aloplásticos e xenoenxertos (6). Em cirurgia oral e maxilofacial, a reconstrução de defeitos mandibulares de continuidade é um tema vital, desafiador e controverso. Essa disputa foi acirrada pela variedade de opções reconstrutivas disponíveis para tratar estes defeitos (7). Este trabalho visa realizar uma revisão literária para verificar vantagens e limitações das técnicas mais utilizadas para a reconstrução mandibular.

O presente trabalho está subdividido em 3 capítulos: introdução, desenvolvimento e conclusões. O segundo capítulo está subdividido em 4 sessões. A primeira sessão (2.1) aborda o delineamento do estudo. A sessão seguinte (2.2) aborda o referencial teórico; nela foram utilizados artigos históricos e literatura cinzenta para a compreensão do tema. A sessão 2.3 aborda as principais técnicas cirúrgicas utilizadas para reconstrução mandibular, com ênfase nos tipos de enxerto; e a sessão 2.4 faz a discussão das suas vantagens e limitações.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Delineamento do estudo

Nesta revisão narrativa, realizamos buscas por artigos científicos, publicados na última década em português ou inglês, que investigaram técnicas de reconstrução mandibular para defeitos ósseos de continuidade, com destaque para o tipo de enxerto, em três bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e B-on. Os termos pesquisados foram: *mandible*, *continuity*, *mandibular defect*, *graft* e *mandibular reconstruction*

Foram utilizados os seguintes critérios para determinar a elegibilidade: artigos científicos completos em inglês ou português relacionados com a reconstrução mandibular e/ou enxertos ósseos, em população adulta, e publicados na última década.

Não foram incluídos casos clínicos, estudos experimentais em animais e projetos de conclusão de cursos (teses e monografias). Foram também eliminados os artigos cujo principal objetivo era estudar doentes pediátricos.

2.2 Fundamentação teórica

2.2.1 Morfologia da mandíbula

A mandíbula é a estrutura óssea que constitui o terço inferior da face, desenhando a forma e o contorno faciais (9). Anatomicamente, a mandíbula pode ser dividida em quatro regiões (Figura 1) que apresentam limites imprecisos: a apófise ou processo condilar, o ramo, o corpo e a apófise ou processo alveolar. Vários subgrupos ou regiões de sobreposição foram descritos. O processo coronóide faz parte do ramo, a região de ângulo inclui tanto o ramo quanto o corpo, e a sínfise é a parte frontal e mediana do corpo (8).

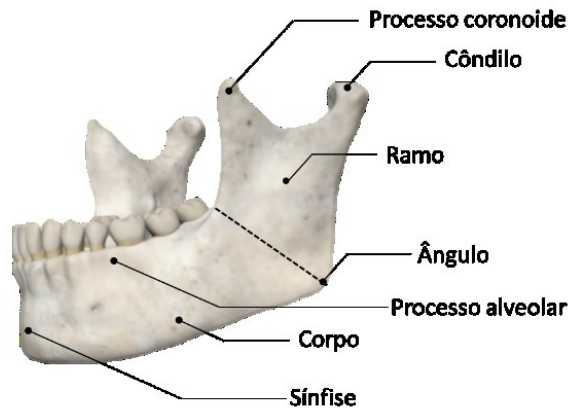


Figura 1 Regiões da mandíbula (9) (Imagem adaptada pela autora, compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).

O processo condilar é fundamental para a execução de movimentos e funções da mandíbula. É também determinante na altura vertical da região posterior da mandíbula. Com isto, a perda de tecido ósseo na região condilar causa defeitos de altura, contorno e também maloclusão (8).

O contorno da mandíbula é essencial para estabelecer a simetria facial e a continuidade da mandíbula é crucial para realização das funções orais. O arco mandibular, por exemplo, serve para ancorar músculos supra-hioides, como o músculo miloioideo, que suporta a posição da língua. Quando o corpo ou arco da mandíbula estiver danificado, a capacidade de levantar a laringe durante a deglutição ou a posição da língua podem ser comprometidas, resultando em distúrbios de deglutição, fonação e problemas articulares (4).

Ao combinar as ações de vários músculos, a mandíbula é capaz de realizar movimentos de abaixamento, elevação, protrusão e retrusão. Os músculos mais importantes que afetam os movimentos da mandíbula podem ser divididos em três grandes grupos. O primeiro grupo são os elevadores e é composto por músculos como o temporal, masséter e pterigóideo medial. O segundo grupo é conhecido como depressores, como o músculo digástrico. O terceiro grupo é o dos músculos que realizam movimentos de lateralidade e propulsão, representado pelo músculo pterigóideo lateral (10).

Quando submetido a várias tensões intrínsecas e extrínsecas, o osso mandibular se deforma. Essa resposta depende das propriedades mecânicas do osso, bem como da direção, amplitude, tipo e local de aplicação da força (10). O comportamento mecânico do osso sob deformação elástica e inelástica é importante para a integridade óssea (11).

2.2.2 Embriologia da mandíbula

O primeiro par de arcos faríngeos, ou par mandibular, é o precursor da mandíbula. O esqueleto cartilaginoso do primeiro arco, conhecido como cartilagem de Meckel, que surge do 41º ao 45º dia pós-concepção fornece um molde para o desenvolvimento posterior da mandíbula. A maior parte da cartilagem de Meckel, no entanto, desaparece da mandíbula formada. O ossículo mental é a única porção da mandíbula formada pela ossificação endocondral da cartilagem de Meckel (12).

Embora a mandíbula apareça no adulto como um único osso, ela é divisível em várias subunidades esqueléticas em termos de desenvolvimento e funcionalidade. O osso basal do corpo da mandíbula forma uma unidade, na qual são conectados o processo alveolar, o processo coronoide, o ângulo, o côndilo e o mento. Cada uma destas subunidades esqueléticas é influenciada no seu padrão de crescimento por uma matriz funcional que atua no osso (12). Segundo Moss, o crescimento craniofacial é determinado por dois componentes: (1) uma matriz funcional que efetivamente desempenha a função de promover o crescimento ósseo e (2) uma unidade esquelética cujo papel biomecânico é proteger e/ou sustentar sua matriz funcional específica. Portanto, o crescimento das unidades esqueléticas é uma resposta a uma demanda das matrizes funcionais, tais como dentes, músculos, nervos (13).

Os dentes atuam como matriz funcional para a unidade alveolar. A ação do músculo temporal atua no processo coronoide. O músculo masséter e pterigóideo medial atuam no ângulo e no ramo da mandíbula. O pterigóideo lateral tem alguma influência no processo condilar. E o funcionamento da língua e dos músculos periorais estão relacionados a expansão da cavidade oral e faríngea e, também, fornecem estímulos para que o crescimento mandibular atinja seu potencial máximo. De todos os ossos faciais, a mandíbula é o que sofre o maior crescimento pós-natal e que evidencia a maior variação na morfologia (12).

Sobre a origem do osso mandíbula, é importante salientar que o osso alveolar e o osso basal têm duas origens embrionárias diferentes: o osso basal origina-se da ossificação do mesênquima sustentado pela cartilagem de Meckel, e o osso alveolar origina-se por indução pelos folículos dentários. A implicação clínica disto é que estas diferentes origens funcionam como uma barreira na progressão de processos patológicos (14)

2.2.3 Etiologias de defeitos mandibulares

A ressecção mandibular geralmente resulta na perda de um segmento de tecido ósseo significativo e muitas vezes inclui dentes (15). Entre as causas mais comuns dos defeitos mandibulares adquiridos estão a terapia tumoral ablativa e a lesão traumática avulsiva. Outras causas incluem condições inflamatórias ou infecciosas que desvitalizam o osso mandibular, tais como osteomielite e osteonecrose, o que torna necessário realizar o debridamento dos tecidos (4).

Defeitos causados pela terapia tumoral podem surgir em decorrência de tumores benignos agressivos da mandíbula (como ameloblastoma e mixoma odontogénico) ou devido a tumores malignos (como carcinomas e sarcomas), que iniciam no próprio osso ou no tecido mole adjacente e depois se infiltram na mandíbula (4). O tipo mais comum de cancro que leva a defeitos mandibulares adquiridos é o carcinoma espinocelular (4,16,17). Um tumor maligno que se origina do tecido ósseo mandibular é considerado uma doença órfã, ou rara, que inclui principalmente os sarcomas (17).

Geralmente essas patologias são tratadas com a ressecção da mandíbula, chamada mandibulectomia. A mandibulectomia pode ser: 1) total, ou seja, é a remoção de toda a mandíbula incluindo os côndilos; ou 2) parcial, que é a remoção de uma porção da mandíbula deixando uma parte intacta. A mandibulectomia parcial pode ser: 1) marginal, ressecção de uma porção da mandíbula sem causar um defeito de continuidade (Figura 2), ou 2) segmentar, ressecção de uma parte da mandíbula que causa um defeito de continuidade (21). Quando a continuidade da mandíbula não é comprometida, os procedimentos de reconstrução oral e reabilitação são muito menos complexos, resultando consequentemente em melhores resultados clínicos e funcionais (14).

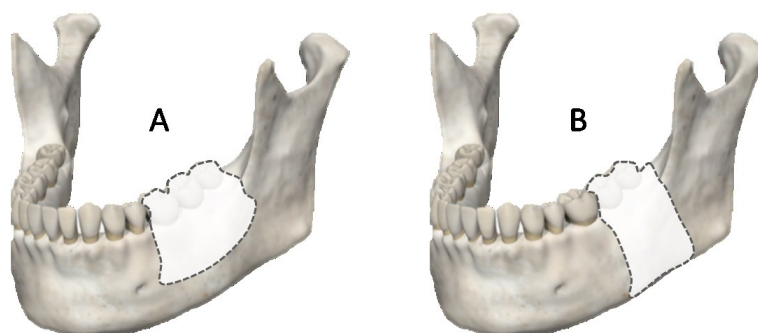


Figura 2 Defeitos mandibulares: A) marginal e B) segmentar ou de continuidade (9) (Imagem adaptada pela autora e compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).

As lesões faciais por arma de fogo frequentemente causam defeitos significativos nos tecidos moles e nos ossos. Estas armas são uma escolha frequente para tentativas de suicídio e tendem a causar destruição maciça de tecidos a curta distância (18). Alper e colegas verificaram no seu trabalho que o osso mandibular é frequentemente afetado por defeitos mandibulares de continuidade por projéteis de armas de fogo em tentativas de suicídio (19).

Além das lesões faciais produzidas por projéteis de arma de fogo, a perda de tecidos duros e moles ainda pode ocorrer devido a traumas e acidentes de trânsito, por exemplo. Em todos estes casos, várias fases cirúrgicas são geralmente necessárias e os resultados estéticos são imprevisíveis e ocasionalmente decepcionantes. No entanto, existem várias possibilidades técnicas para tratar estes casos, tais como o uso de enxertos ósseos, como os enxertos livres vascularizados, e a distração óssea (16) .

A osteonecrose também pode levar à perda do tecido ósseo mandibular, exigindo uma cirurgia de reconstrução para tratar o defeito ósseo (16).

A osteonecrose por uso de medicamentos (MRONJ) e a osteorradionecrose (ORN) são duas entidades fisiopatológicas distintas de aparência bastante semelhante (20,21). A MRONJ deve-se principalmente à terapia com drogas antirreabsortivas (tais como bisfosfonato, denosumab) ou antiangiogénicas (como bevacizumab) e a ORNJ à radioterapia. Estas doenças têm em comum algumas semelhanças: complicar tratamentos médicos (com medicamentos ou radioterapia) e afetar os ossos maxilares com osteonecrose, especialmente a mandíbula. Ambas são muito problemáticas para os pacientes afetados, pois podem levar a vários sintomas potencialmente graves e frequentemente são complicados de tratar, em último caso são tratadas com ressecção e reconstrução mandibular (20).

Além de tumor, trauma, infecção, lesões iatrogénicas, como osteotomia incorreta na mandíbula durante cirurgia ortognática, podem resultar em perda de tecido ósseo na mandíbula, alterando tanto a aparência facial e a função oral do paciente (22). Nas cirurgias ortognáticas, as osteotomias sagitais desfavoráveis (*bad splits*) podem causar instabilidade mecânica, distúrbios na união óssea e levar ao sequestro ósseo com infecção subsequente (23). A ausência de consolidação óssea pode ser outra complicação da osteotomia, que pode exigir um enxerto ósseo para estabilizar a mordida. A falta de consolidação por um período prolongado pode causar pseudoartrose (24).

Os defeitos mandibulares afetam a função oral e a aparência facial do paciente em diferentes graus e invariavelmente impõem um enorme fardo psicológico aos pacientes. O trauma fará com que muitos pacientes sintam dor, inferioridade, vulnerabilidade, em alguns casos até mesmo ideias suicidas podem surgir (22).

2.2.4 Classificação de defeitos mandibulares segmentares

Desde a publicação da classificação de Pavlov de defeitos mandibulares (DM) em 1974, vários sistemas de classificação foram propostos (22,25). A mostra sucintamente a classificação proposta por alguns autores para DM.

Tabela 1 mostra sucintamente a classificação proposta por alguns autores para DM.

Tabela 1 Classificação dos defeitos mandibulares segmentares ou de continuidade de acordo com diferentes autores.

Autores	Classificação
Jewer et al. (1989)	H= côndilo unilateral, que pode ultrapassar a linha média; L= lateral da mandíbula, que pode cruzar a linha média e não envolve o côndilo; C= central com envolvimento de ambos os caninos; LC= defeito lateral que envolve ambos os caninos; LCL= defeito lateral bilateral que envolve ambos os caninos; HC= defeito afeta do côndilo até o canino do lado oposto; HCL= defeito que afeta do côndilo até a região lateral da mandíbula do lado oposto e envolve ambos os caninos; HH= toda a mandíbula.
Urken et al. (1991)	C = côndilo R = ramo B = corpo S = sínfise completa SH = sínfise parcial (defeito termina na linha média)
Boyd et al. (1993)	Modifica classificação de Jewer et al. (1989) acrescentando avaliação de tecidos moles: o= defeito envolve apenas tecido ósseo; m= defeito envolve mucosa; s= defeito envolve pele.
Brown et al., (2016)	Baseada nas quatro arestas da mandíbula: Classe I= ângulo Classe Ic= ângulo e côndilo Classe II= ângulo e canino Classe IIc= ângulo, canino e côndilo Classe III= ambos os caninos Classe IV= ambos os caninos até envolver pelo menos um ângulo; Classe IVc= ambos os caninos até envolver pelo menos um côndilo.

Fonte: da autora.

O sistema de classificação mais citado é a classificação HCL de Jewer e colaboradores que foi publicada em 1989, Figura 3 (25). De acordo com esta classificação, os defeitos centrais compreendem ambos os caninos e são representados pela letra "C". A letra "L" representa defeitos laterais que não incluem o côndilo. O defeito mandibular é referido como "H" (ou hemimandibulares) quando tanto o côndilo, quanto uma porção lateral da

mandíbula são removidos. Nesta classificação são possíveis oito permutações para representar os defeitos mandibulares: L, C, H, LC, LCL, HC, HCL e HH (4).

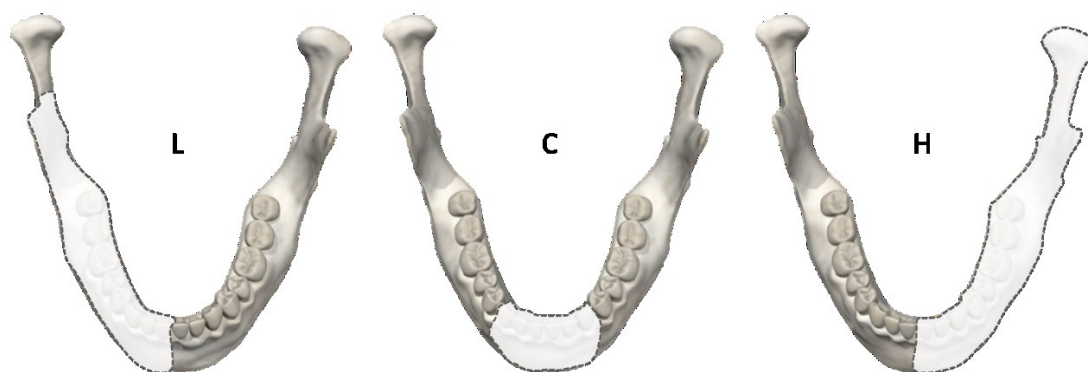


Figura 3 Representação esquemática da classificação HCL proposta por Jewer et al (9) (Imagem adaptada pela autora e compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0).

Boyd et al. (1993) modificaram o método de classificação anterior, a fim de também representar o envolvimento de tecidos moles. Eles adicionaram as letras minúsculas "o", "m" e "s" para indicar se o defeito era exclusivamente ósseo, se afetava também a mucosa e/ou a pele, respectivamente (4,16).

Urken e colaboradores (1991) propuseram um esquema de classificação alternativo baseado em considerações anatómicas, funcionais e estéticas, que é demonstrado na Figura 4. Para defeitos ósseos os autores dividiram a mandíbula em: côndilo, representado pela letra C; ramo, representado pela letra R; corpo, representado pela letra B; e sínfise, representado pela letra S. A sínfise é a porção da mandíbula entre os dois dentes caninos e pode ser afetada por 2 tipos de defeitos centrais: a sínfise completa (S) ou a sínfise parcial (S^H), quando o defeito termina na linha média. A justificativa para a divisão destes defeitos centrais é baseia-se no distúrbio funcional que é criado pelo descolamento de uma porção maior da musculatura supra-hioídea e da língua quando uma ressecção é realizada além da linha média. Além disso, a dificuldade em reestabelecer o contorno ósseo é maior quando é necessário reconstruir toda a sínfise (26).

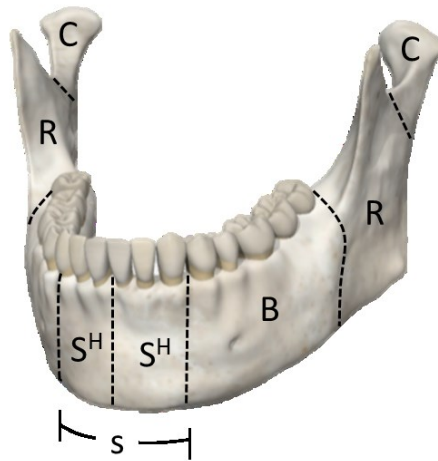


Figura 4 Classificação dos defeitos mandibulares segundo Urken et al. (9). Imagem adaptada pela autora compartilhada sob a licença CC by-NC 4.0.

Um defeito mandibular anterior que cria a aparência de queixo e lábio inferior ausentes e da mandíbula severamente retrógnata e é chamado de “deformidade de Andy Gump”, Figura 5. Pacientes com esta deformidade têm comprometimento das vias aéreas, constrangimento estético, salivação excessiva, dificuldades de mastigação e comprometimento da fonação. A reconstrução é difícil, mas tornou-se mais bem-sucedida com os avanços das técnicas de RM (27).



Figura 5 Deformidade de Andy Gump (28) (CC by-NC-ND 4.0).

De acordo com Urken e colaboradores (1991), os defeitos laterais são divididos com base no impacto no resultado funcional que ocorre quando o côndilo e o ramo são ressecados. A justificativa para subdividir os defeitos do corpo e do ramo é baseada no distúrbio funcional que ocorre quando os feixes dos músculos mastigadores inseridos no ramo são completamente rompidos (26). Quando todo o ângulo da mandíbula é removido, o defeito

é classificado como defeito do ramo (R) e estes defeitos podem se estender até a região subcondilar. E o defeito do corpo (B) é definido como um defeito horizontal que não inclui a borda posterior do ramo ascendente da mandíbula (26).

Além da classificação dos defeitos ósseos, os autores também propuseram uma classificação dos defeitos nervosos (nervo alveolar inferior, nervo lingual, nervo hipoglosso e nervo facial), além disso, foram os primeiros a propor uma classificação de defeitos de tecidos moles (lábio, mucosa bucal, palato mole, assoalho da boca, língua, faringe e pele). Estes defeitos foram subdivididos de acordo com as regiões anatómicas envolvidas, por exemplo, região lateral do assoalho bucal, FOM^L, ou região anterior FOM^A (26). Como estes autores consideraram defeitos oromandibulares compostos, a nomenclatura fornece uma descrição mais detalhada, mas inclui até 3.500 (três mil e quinhentas) possibilidades de classificação de defeitos (16)

A classificação de Brown e colaboradores baseia-se no princípio de que a mandíbula tem quatro arestas: duas arestas verticais, que formam os ângulos da mandíbula, e duas arestas horizontais na região dos dentes caninos bilateralmente, Figura 6. Em uma mandíbula edêntula, as arestas horizontais da mandíbula estão localizadas aproximadamente 7 mm anteriormente ao forame mentoniano. Essas arestas ilustram os locais de mudança no contorno da mandíbula e a crescente exigência de aumentar o número de osteotomias para moldar um enxerto. As arestas anteriores ou horizontais são críticas para que a função e a estética sejam mantidas (25).

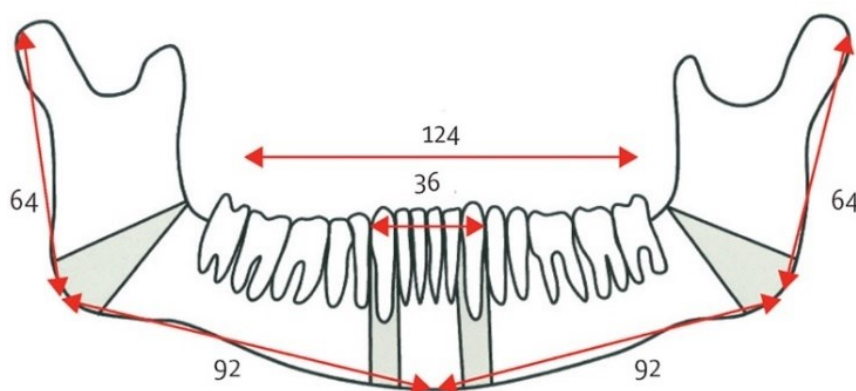


Figura 6 Tamanho médio de uma mandíbula em um adulto em milímetros (mm). Segundo a classificação de Brown e colaboradores, estão destacados na figura as quatro arestas da mandíbula, sendo duas horizontais na região dos caninos e duas horizontais na região do ângulo da mandíbula (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).

Brown et al. (2016) apresentam um sistema de classificação que varia da classe I à classe IV (Figura 7) (29). O ângulo está incluído na mandibulectomia lateral classe I, mas o côndilo não. Ao passo que a mandibulectomia lateral na Classe Ic envolve o côndilo. O

ângulo e o canino ipsilateral são removidos durante a hemimandibulectomia classe II, mas não o canino contralateral. Na classe IIc hemimandibulectomia o côndilo é removido. A mandibulectomia anterior classe III envolve a remoção de ambos os caninos (duas arestas horizontais), mas não envolve a remoção do ângulo. Classe IV é uma mandibulectomia extensa que envolve ambos os caninos e um ou ambos os ângulos (três a quatro arestas). Enquanto a classe IVc é uma extensa mandibulectomia anterior envolvendo ambos os caninos, somada à remoção de um ou ambos os côndilos. Em pacientes edêntulos, a classe do defeito é determinada quando a mandíbula começa a curvar-se na região anterior, ou seja, 5-10 mm anteriormente ao forame mentoniano. Em termos de estética e função, o sistema de categorização proposto prevê um aumento da morbidade da classe I para a classe IV (25).

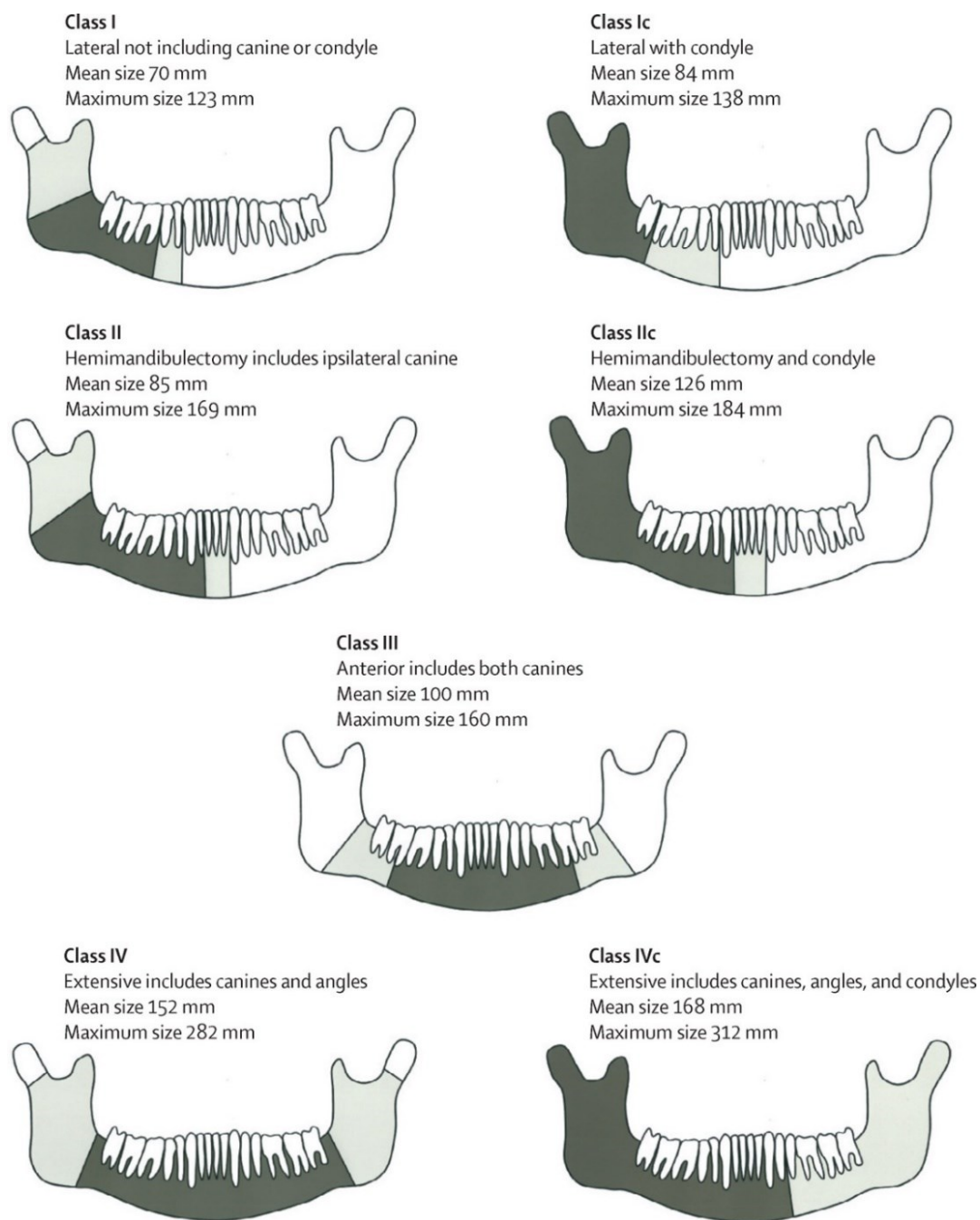


Figura 7 O tamanho médio do defeito (em cinza-escuro) e a extensão completa do defeito mandibular (em cinza-claro) estão ilustrados acima (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).

Ressecções menores que não envolvem uma aresta mandibular são classificadas de acordo com a aresta mais próxima: defeitos que envolvem o côndilo, mas não atingem o ângulo são classificados como classe Ic; defeitos que envolvem o corpo da mandíbula e estão situados mais próximos do terceiro molar são classificados como classe I; defeitos que envolvem o corpo e ficam mais próximos do canino são classificados como classe II; e defeitos que envolvem a parassínfise são classificados como classe III (25).

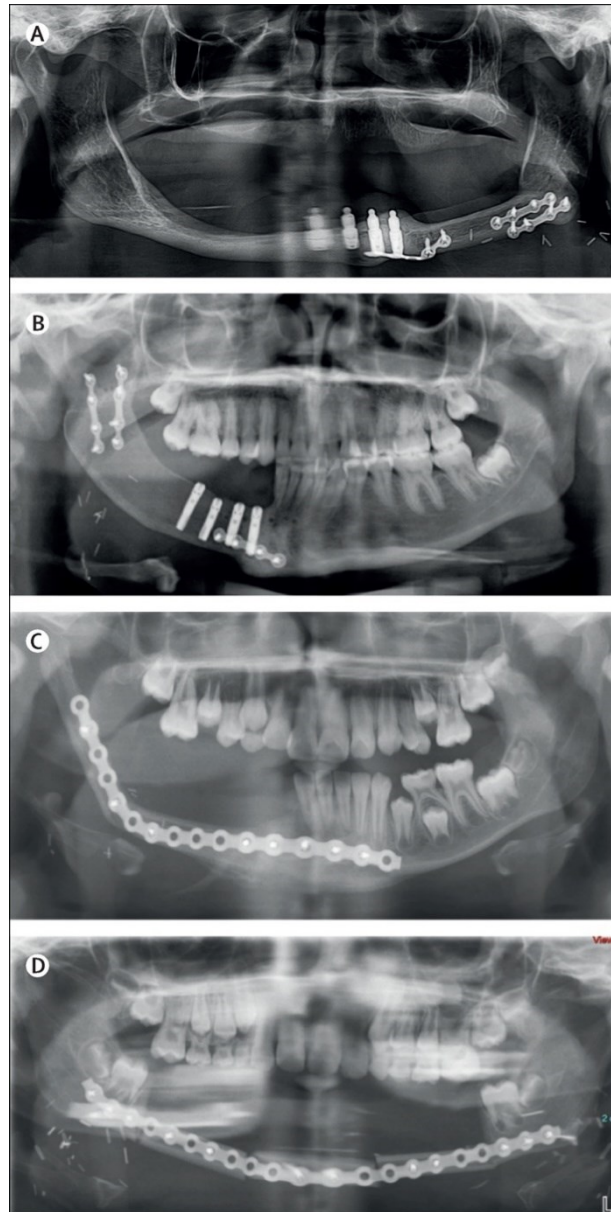


Figura 8 Ortopantomografias pós-operatórias de defeitos mandibulares classe I-III: (A) Classe I, reconstrução da fibula sem osteotomia e implantes secundários na região da mandíbula não reconstruída. (B) Classe II, mandíbula reconstruída com crista ilíaca não osteotomizada e implantes secundários. (C) Paciente classe IIc, pediátrico (11 anos) após ressecção mandibular de fibroma desmoplástico reconstruído com retalho de fibula com osteotomia única. (D) Classe III, paciente pediátrico (7 anos) após ressecção mandibular devido a ameloblastoma reconstruído com fibula e duas osteotomias (25) (com permissão da Elsevier, Copyright 2016).

2.2.5 Tipos de enxertos ósseos

Os enxertos ósseos podem ser autógenos (provenientes de um local diferente do mesmo indivíduo), alógenos (originados de um indivíduo diferente da mesma espécie), xenogénico (proveniente de outra espécie) ou sintéticos (29), como ilustrado na Figura 9.

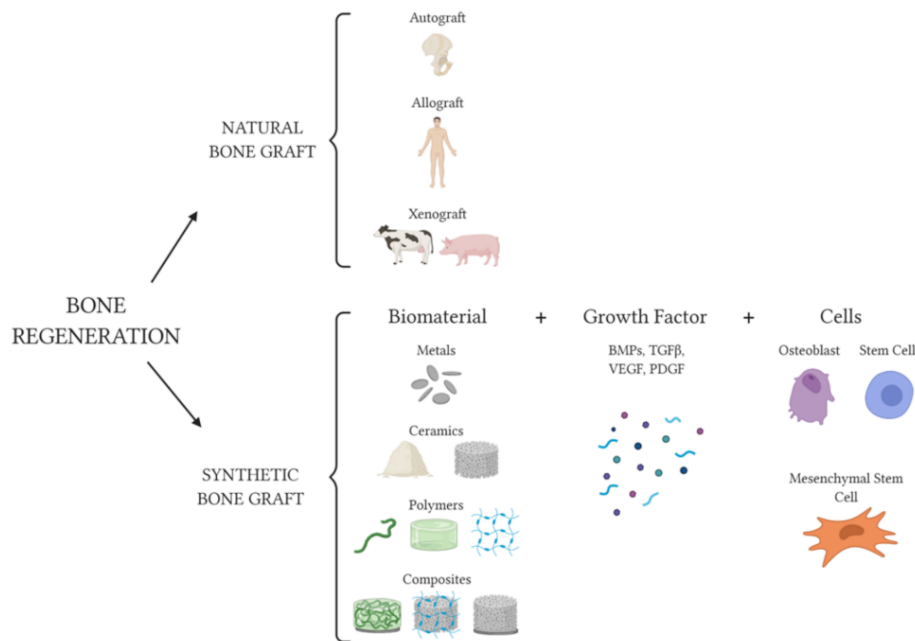


Figura 9 Ilustração esquemática das opções disponíveis de enxertos ósseos. Enxertos ósseos naturais incluem autoenxerto, aloenxerto e xenoenxertos. Metais, cerâmicas e polímeros podem ser usados para produzir enxertos ósseos sintéticos. Estes biomateriais podem ser complexados com fatores de crescimento, como BMPs (proteínas morfogenéticas ósseas; BMP-2, BMP-7 e BMP-9), TGF β (fator de crescimento transformador beta), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas). Além disso, as células podem associadas para colonizar o enxerto ósseo sintético (34) (CC by 4.0).

A escolha do tipo de enxerto ósseo frequentemente é baseada na preferência do profissional ou em sua experiência com determinada técnica. Entretanto, o tipo de enxerto ósseo idealmente deveria ser escolhido com a finalidade de atingir o melhor resultado possível para restituir ao paciente a forma e a função. Existe, contudo, pouco consenso em relação ao tipo de enxerto recomendado para cada tipo particular de defeito mandibular (25).

2.2.6 Momento da reconstrução mandibular

Atualmente, cirurgia tumoral na área maxilofacial requer mais do que apenas a excisão radical de um tumor seguido de reconstrução primária ou secundária. O paciente precisa de reabilitação funcional adequada, uma vez que ser um membro normal da sociedade é geralmente mais importante para o paciente do que a eficácia da tumorectomia radical e, até mesmo, que o potencial de recidivas (4).

O momento ideal de reconstrução mandibular tem sido amplamente debatido, especialmente em pacientes oncológicos. Historicamente, os defensores de uma abordagem tardia preconizam um período de vigilância para monitorar possíveis recidivas da neoplasia maligna ou para alcançar margens ósseas histologicamente limpas antes de realizar a cirurgia de RM. Antes do advento dos procedimentos microcirúrgicos, a

reconstrução tardia era preconizada para permitir que o leito da ferida amadurecesse antes de receber enxerto ósseo não vascularizado. No entanto, acredita-se comumente agora que a reconstrução imediata pode ser realizada sem implicar no aumento da probabilidade de recidivas tumorais ocorrerem (4).

2.2.7 Propriedades ideais dos enxertos

Para decidir qual enxerto é mais adequado para uma determinada condição, é necessário entender as propriedades biológicas de cada enxerto. Um material de enxerto ósseo ideal deve ter características de osteogênese, osteoindutividade, osteocondutividade e osteointegração (30).

A osteogênese é a capacidade de produção de um novo osso e está relacionada à capacidade de promover a diferenciação de células osteoprogenitoras¹, presentes no osso recetor ou provenientes do material de enxerto, em osteoblastos. Esta propriedade está presente principalmente em enxertos autógenos em comparação com aloenxertos e xenoenxertos, pois as estruturas celulares dos aloenxertos e xenoenxertos têm baixa viabilidade após a implantação (30).

A osteoindução é a capacidade do enxerto de induzir a formação de células formadoras de osso através da diferenciação de células-tronco mesenquimais multipotentes (MSCs) dos tecidos circundantes do hospedeiro para produzir células osteoprogenitoras, seguida pela diferenciação em osteoblastos. Tal capacidade foi descoberta em fatores de crescimento, incluindo proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), como BMP-2 e BMP-7, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (30).

A osteocondução é uma característica em que o enxerto atua como um suporte (*scaffold*) permanente ou absorvível, suportando mecanicamente o crescimento interno de vasos sanguíneos e a neoformação óssea a partir das bordas do defeito para dentro do enxerto e sobre suas superfícies. Esta característica inicia ou induz a formação de novo osso (30).

Finalmente, a osteointegração é a capacidade de se ligar ao osso circundante sem uma camada intermediária de tecido fibroso, permitindo a incorporação do enxerto pelo

¹ Células osteoprogenitoras: são células da linhagem osteoblástica capazes de proliferação e diferenciação em osteoblastos, células formadoras de tecido ósseo (53).

hospedeiro. Todos os enxertos ósseos e materiais substitutos de tecido ósseo podem ser descritos por essas propriedades (30).

Entre todos os tipos de enxertos ósseos naturais, apenas os autoenxertos possuem todas as características acima. Aloenxertos e xenoenxertos exibem apenas duas ou três das quatro características de um material de enxerto ósseo ideal (osteointegração, osteocondução e talvez osteoindução), mas não possuem propriedades osteogénicas (30).

2.3 Técnicas de reconstrução mandibular

2.3.1 Reconstrução mandibular com dispositivos metálicos

Placas e parafusos de reconstrução mandibular são os dispositivos aloplásticos mais amplamente utilizados para reconstrução. Os metais mais comuns utilizados no fabrico destas placas são aço inoxidável, vitallium e titânio. Vitallium é uma liga de cobalto, cromo e molibdênio; este tipo de placa parecia inicialmente ideal, no entanto, a baixa maleabilidade dificulta a sua utilização. Placas de reconstrução de aço inoxidável e titânio foram desenvolvidas numa tentativa de encontrar uma opção de reconstrução mandibular que fosse rápida, de estágio único e confiável para reestabelecer a função e a forma mandibular. Entretanto, estas placas têm sido usadas com diferentes taxas de sucesso (4).

Os tecidos ósseos fornecem suporte estrutural para a ação mecânica dos tecidos moles. Para imitar o tecido ósseo natural, os enxertos ósseos devem suportar cargas compressivas e evitar o colapso dos tecidos. Idealmente, a resistência mecânica dos materiais deve corresponder à do tecido ósseo, em vez de exceder, para evitar *stress shielding* (1,31). A lei de Wolff afirma que o osso se adaptará de acordo com as tensões ou demandas impostas a ele, ou seja, se tecido ósseo estiver sob *stress*, ele reage aumentando sua densidade e até certo ponto seu volume. A remodelação óssea proximal adaptativa (*stress shielding*) ou proteção contra o stress é a redução da densidade óssea como resultado de a remoção do stress típico de um osso, geralmente por um implante de metal, como uma placa óssea ou uma prótese (32).

Os dispositivos de fixação metálicos tradicionais geralmente causam osteopenia e enfraquecem o tecido saudável circundante porque o módulo de elasticidade² dos metais

² Módulo de elasticidade ou módulo de Young pode ser considerado como a rigidez do material, ou seja, é a resistência que um material apresenta à deformação elástica. Quanto maior o módulo de elasticidade que um material apresenta, mais rígido será o material, ou seja, menor será a deformação elástica resultante da aplicação de uma tensão (54).

é muito maior do que o tecido circundante e as principais forças (*loading forces*) serão suportadas principalmente pelos metais em vez do tecido ósseo circundante. Desta forma, os metais são podem ser aplicados em defeitos ósseos em áreas que são sujeitas a grande tensão (*load-bearing*), mas representam o alto risco de proteção contra o stress ou *stress shielding* (31).

As placas de titânio são utilizadas tanto como dispositivos de fixação, para manter os enxertos ósseos no lugar, quanto como dispositivos protéticos, para garantir a continuidade da mandíbula, substituindo o segmento ósseo removido. No entanto, os movimentos mandibulares podem causar torções e efeitos de flexão nas placas de fixação. Além disso, as forças de mastigação atuam como uma tensão de cisalhamento ao nível dos dispositivos de fixação. Como resultado, pode ocorrer afrouxamento do parafuso, fratura da placa, perda óssea e falha da reconstrução. Devido a estes factos, não é aconselhável utilizar estes dispositivos de fixação como solução permanente. Outra limitação é que as placas de titânio convencionais substituem de forma insatisfatória o volume ósseo perdido e são incompatíveis com a reabilitação oral com implantes dentários (14).

As placas de reconstrução dão resultados funcionais aceitáveis em defeitos segmentares laterais e previnem o desvio lateral mandibular. No entanto, o risco de fratura, soldura secundária ou exposição do dispositivo é significativo (50% a 80%) e limita este tipo de reconstrução a pacientes frágeis e/ou desdentados com força mastigatória limitada, para os quais não há projeto de reabilitação dentária com implantes (16).

Para a grande maioria dos pacientes, a fixação com placa de titânio fará parte do plano de reconstrução. A fixação rígida é mais frequentemente obtida com uma placa reconstrução de titânio que permite a união e imobilização dos dois topos. Com o passar do tempo, placas menores surgiram no mercado (por exemplo, 2,0 mm em vez de 2,5 ou 2,7 mm) que apresentam resultados de fixação equivalentes e melhores resultados estéticos; estas miniplacas de titânio também podem ser usadas na cirurgia de RM (33).

Tecnologias de modelagem pré-operatória 3D permitiram o desenvolvimento de placas personalizadas ou específicas para o paciente que são fresadas a partir de titânio. Estas placas não requerem qualquer dimensionamento ou dobragem no intraoperatório e, portanto, também economizam tempo e esforço do cirurgião, além de reduzir o tempo operatório para o paciente. O contorno mandibular pode ser recriado com mais precisão

com o uso destas placas. Uma vantagem adicional das placas personalizadas para o paciente está na eliminação da flexão da placa, que pode levar à fadiga³ da placa e falha prematura do *hardware* (33).

Placas personalizadas projetadas por meio de planejamento cirúrgico virtual podem ajudar a superar algumas dificuldades da restauração do contorno mandibular e da oclusão. Em casos com destruição mandibular significativa causada pelo processo patológico, pode ser realizado o espelhamento do lado não afetado da mandíbula no ambiente virtual para projetar uma placa personalizada antes da cirurgia, Figura 10 (33).

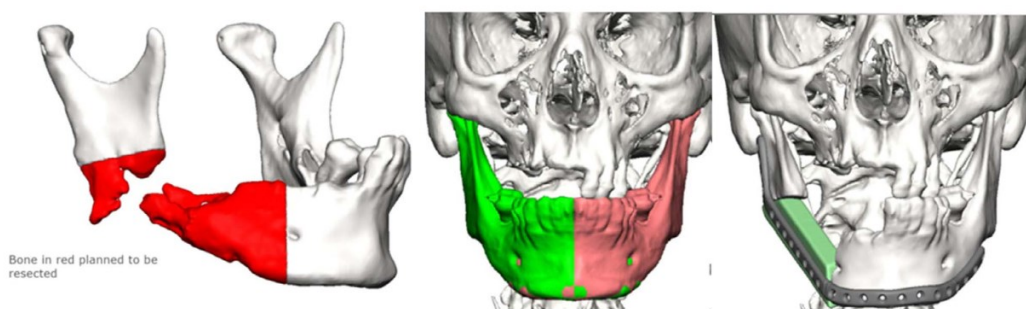


Figura 10 Planeamento cirúrgico virtual com placa personalizada para o paciente. Na imagem nota-se fratura mandibular com deslocamento do côndilo devido à osteomielite crônica. Foi feito o espelhamento da imagem da mandíbula contralateral com o côndilo colocado de volta na fossa mandibular a fim de criar uma placa personalizada para planejar a reconstrução com enxerto livre da fíbula (33) (com permissão da Elsevier, Copyright 2018).

2.3.2 Reconstrução mandibular com enxertos ósseos naturais

A escolha entre as possibilidades de RM existentes depende de vários fatores, tais como: da extensão e da área do defeito mandibular; da necessidade de reabilitação com implantes dentários; de fatores do paciente (como idade, condição médica geral ou tolerância ao tratamento); e das habilidades da equipe médica (14,34). As equipes médicas têm a responsabilidade de manter os pacientes informados sobre as complicações possíveis relacionadas a cada abordagem de tratamento, mesmo entendendo que uma reconstrução perfeita é um objetivo secundário quando comparado à manutenção da vida (14).

2.3.2.1 Com xenoenxerto

Os xenoenxertos ou enxertos heterólogos são retirados de um indivíduo e transplantados para outro indivíduo de uma espécie diferente. Podem ser obtidos de várias fontes, como corais, suínos e bovinos. Se pudessem ser processados para serem totalmente seguros para

³ O processo de falha por fadiga de um material é caracterizado pela iniciação de uma pequena trinca, concentradora de tensão, que se propaga à medida que o material sofre tensões até levar o material à fratura (54).

transplante em humanos, os enxertos ósseos xenógenos teriam teoricamente um suprimento ilimitado de material disponível (30).

Apesar desta disponibilidade, das boas propriedades físicas e baixo custo (22), os enxertos heterólogos possuem as mesmas desvantagens que os enxertos alógenos, ou seja, risco de transmissão de infecções e rejeição do enxerto. Zoonoses tais como a encefalopatia espongiforme bovina (22,30) e o retrovírus endógeno suíno e risco de rejeição do enxerto são limitações deste tipo de enxerto, sendo que a resposta imune de rejeição dos xenoenxertos é ainda mais intensa que aos aloenxertos (22). Além disso, os xenoenxertos perdem suas propriedades osteogênicas e osteoindutoras durante o processamento para neutralizar suas propriedades antigênicas e prevenir a transmissão de infecção, o mesmo ocorre com os aloenxertos. Portanto, xenoenxertos produzem resultados clínicos ruins (30). Os xenoenxertos também apresentam uma limitação no seu uso por apresentarem consideráveis taxas recusa pelos pacientes por a razões éticas e religiosas (35,36).

2.3.2.2 Com aloenxerto

Os enxertos provenientes de indivíduos diferentes da mesma espécie são denominados aloenxertos. Os aloenxertos são uma alternativa aos autoenxertos para cirurgia de enxerto ósseo. Os aloenxertos são geralmente adquiridos através de bancos de tecidos e estão disponíveis nas formas: 1) fresca (*fresh*), 2) congelada fresca (*fresh-frozen*), 3) liofilizada (*freeze-dried*) e 4) descalcificada, congelada e seca (*demineralized freeze-dried*). Os bancos são responsáveis por receber, processar e armazenar os enxertos ósseos alógenos para distribuição (29).

Entre os benefícios dos aloenxertos está sua disponibilidade imediata em uma variedade de tamanhos e formas. Além disso, apresentam algumas vantagens sobre os autoenxertos: a ausência da necessidade de retirar os tecidos do hospedeiro e, portanto, ausência de morbidade do local dador (29,30).

Entretanto, os aloenxertos ósseos também possuem algumas limitações como a imunogenicidade, o risco de transmissão de doenças e, também, a vascularização retardada, a formação óssea lenta, as taxas mais altas de reabsorção óssea (29), a dificuldade de integração com os tecidos do hospedeiro (30,31), reduzidas propriedades osteogênicas (30) e osteoindutoras (30,37). Além disso, pode existir limitação do uso dos aloenxertos devido a questões éticas (35), religiosas (22,30,35) e financeiras, devido ao seu custo elevado (22,30).

Técnicas aprimoradas de triagem, testagem e processamento do tecido ósseo reduziram significativamente o risco de infecção por aloenxertos. No entanto, como a esterilização do tecido ósseo não é exequível, o risco de transmissão de uma doença fatal não pode ser descartado (29).

A contaminação de enxertos ósseos pode ocorrer devido a alguma doença desconhecida do dador, por infecção pela flora intestinal ou contaminação durante a colheita ou processamento dos tecidos (29).

Várias doenças virais e bacterianas têm sido associadas a aloenxertos. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as hepatites virais são as doenças mais reportadas por terem sido disseminadas através de aloenxertos ósseos. A presença de um período de janela imunológica complica ainda mais a triagem de patógenos virais (29).

Vários patógenos bacterianos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, espécies de *Clostridium*, espécies de *Enterobacter* e *Mycobacterium tuberculosis*, foram associados com aloenxertos ósseos. Infecções bacterianas em aloenxertos podem levar à necessidade de procedimentos como remoção ou ressecção do enxerto infectado, amputação do membro afetado ou debridamento extenso da ferida para conter a infecção (29).

Além do risco de transmissão de infecções, os enxertos alógenos estão associados ao risco de imunorreação e têm mostrado elevadas taxas de falha a longo prazo (37). Como os aloenxertos são geneticamente diferentes dos tecidos do recetor, assim como os xenoenxertos, eles podem causar uma resposta imune de rejeição do enxerto; consequentemente, a probabilidade de falha do enxerto é maior (30).

O mecanismo de rejeição do enxerto é mediado pela resposta imune do hospedeiro. O fenótipo dos macrófagos e linfócitos envolvidos na resposta imune do recetor após a implantação do enxerto é modulado pela presença de material celular dentro da matriz extracelular do enxerto; isso pode implicar no resultado da remodelação tecidual em termos de aceitação ou rejeição do tecido implantado. Um enxerto celular induz uma resposta de macrófagos M1 e linfócitos Th1 e pode resultar na deposição de tecido conjuntivo e rejeição do enxerto. Um enxerto acelular provoca resposta de macrófagos M2 e linfócitos Th2, levando a um resultado de remodelação tecidual mais construtiva e aceitação do enxerto. Desse modo, os aloenxertos e xenoenxertos frescos produzem

respostas imunes mais intensas e com maior probabilidade que acarretar a rejeição do enxerto do que os liofilizados (30).

Outra limitação dos aloenxertos é a crescente escassez de suprimentos em dádivas de tecidos humanos a cada ano; além do aumento das restrições regulatórias na Europa - pela Directiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, e pelo Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho. Com isso, os aloenxertos têm sido frequentemente abandonados na prática clínica (37)

2.3.2.3 Com autoenxerto

Os enxertos ósseos que são colhidos de um local e implantados em outro local no mesmo indivíduo são denominados autoenxertos, enxertos autólogos ou autógenos. Eles podem ser avasculares ou vascularizados, de osso esponjoso ou cortical e, em alguns casos, uma combinação de ambos, chamados enxertos córtico-esponjosos (Figura 11) (30).

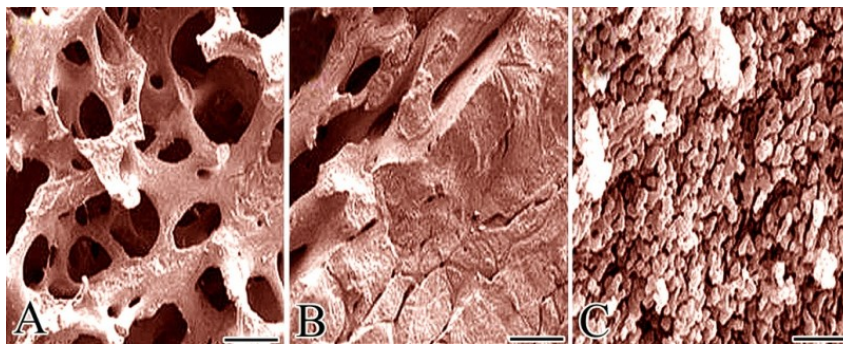


Figura 11 Imagens de microscopia eletrônica de varredura de enxertos ósseos naturais. (A) Enxerto ósseo trabecular ou esponjoso. Note a microestrutura porosa em forma de favo de mel do enxerto ósseo esponjoso. (B) Enxerto ósseo córtico-esponjoso. (C) Enxerto ósseo cortical ou compacto, barras de escala (A-C) 100 μm (30) (CC by 2.0).

Enxertos ósseos corticais são usados principalmente para suporte estrutural e força, e os enxertos ósseos esponjosos para osteogênese. É possível combinar o suporte estrutural e a osteogênese através do uso de enxertos ósseos córtico-esponjosos, uma das suas principais vantagens. Enxertos ósseos esponjosos são comumente usados em fraturas não consolidadas, defeitos maxilofaciais, fusão espinhal e outros pequenos defeitos ósseos. Estes enxertos não possuem resistência mecânica, porém são fáceis de usar. A estrutura porosa dos enxertos ósseos esponjosos promove o crescimento ósseo e melhora a cicatrização, permitindo uma revascularização mais rápida (30).

Atualmente, o padrão ouro para reconstrução de grandes defeitos mandibulares é utilizando enxerto vascularizado. Os locais dadores comuns incluem a fíbula, crista ilíaca, escápula e rádio. Enxertos livres vascularizados apresentam incidência

consideravelmente maior de união óssea e posterior sucesso dos implantes dentários quando comparados aos enxertos não vascularizados (38).

Os autoenxertos fornecem suporte estrutural aos dispositivos implantados e tornam-se também estruturas mecanicamente eficientes à medida que são incorporadas no osso circundante. E ainda não estão associados ao risco transmissão de infecções virais (30). Também não apresentam restrições da sua utilização devido a razões éticas e religiosas (35,36).

A principal desvantagem é que os autoenxertos devem ser colhidos de outro local do corpo, o que implica uma cirurgia adicional com chance de dor, morbidade e complicações no sítio dador (tais como hematoma e infecção), aumento do tempo operatório e maior perda de volume sanguíneo. Além de dor e morbidade da área dadora, existem outros riscos, como lesões de grandes vasos ou de vísceras durante a colheita do enxerto. Quando é necessário usar um grande enxerto, a quantidade adequada de autoenxerto pode não estar disponível e outros materiais de enxerto ósseo devem ser considerados (30).

Com enxertos não vascularizados

Os enxertos não vascularizados são uma opção para RM de defeitos ósseos isolados com perda mínima de tecido mole. O enxerto pode ser de osso particulado (Figura 12) ou em bloco, a crista ilíaca anterior e posterior são locais comuns para a colheita deste tipo de enxerto (38).

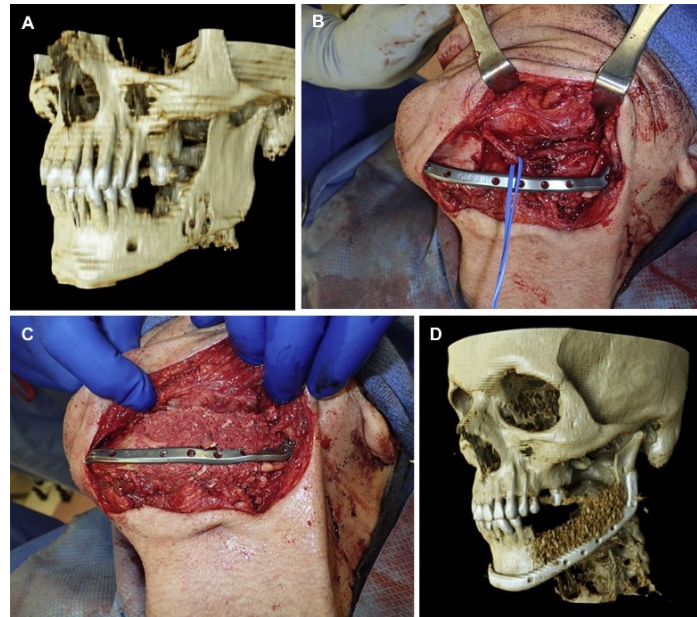


Figura 12 Ressecção segmentar devido a osteomielite mandibular com preservação do nervo alveolar inferior e reconstrução imediata com enxerto autólogo não vascularizado (medula particulada da tíbia): A, Reconstrução tridimensional pré-operatória (3D) demonstrando osteomielite mandibular (lado esquerdo). B, Fotografia intraoperatória após a ressecção da mandíbula, com a preservação do nervo alveolar inferior. C, Enxerto ósseo posicionado. D, Imagem pós-operatória da reconstrução 3D (7) (com permissão da Elsevier, Copyright 2020).

Esse tipo de enxerto não é adequado para grandes defeitos mandibulares. Cerca de 75% de falhas foram relatadas em DM com mais de 12 cm (38); tal afirmação é corroborada pela pesquisa clínica de Marshall et al. que concluiu que o tamanho do enxerto desempenha um papel significativo no sucesso na cirurgia de imediata de RM usando enxertos não vasculares (7). Outros fatores, como lesão prévia por radiação ou contaminação do enxerto por saliva também podem contribuir para altas taxas de falha dos enxertos não vascularizados (38).

Com enxertos vascularizados

Com o advento da cirurgia vascular, tornou-se possível fornecer vascularização aos enxertos ósseos e, portanto, reparar DM maiores. Os tratamentos inicialmente consistiam na transferência de vários tecidos (osso, músculo, pele, vasos sanguíneos) que mantinham sua ligação com o sítio dador. Os retalhos osteomiocutâneos pediculados mais utilizados foram costela associada com peitoral maior; clavícula com esternocleidomastóideo e escápula com trapézio. Apesar dos resultados alcançados essa técnica serem melhores que os alcançados pelo enxerto avascular, eles eram limitados pela falta de mobilidade dos tecidos, e alguns dos resultados estéticos eram desastrosos. A evolução da técnica foi a utilização dos enxertos livres vascularizados, ou seja, além de osso, músculos, pele e vasos sanguíneos são colhidos em sítios distantes da mandíbula (14).

Defeitos mandibulares complexos podem ser abordados usando o enxerto livre de fíbula, pois além de possuir excelente suprimento vascular ao longo de sua extensão, com vasos de grande calibre, permite múltiplas osteotomias sem comprometer a integridade vascular. A fíbula pode fornecer até 25 cm de osso (Figura 13), compatível com a colocação de implantes dentários, e pode ser usada para reconstrução total da mandíbula (28).

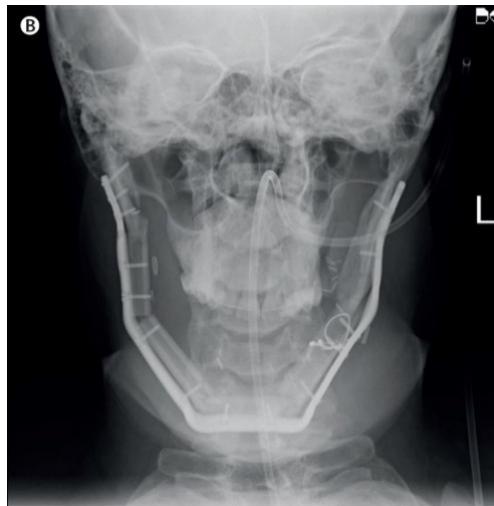


Figura 13 Reconstrução mandibular enxerto livre de fíbula após remoção de ameloblastoma (com permissão da Elsevier, Copyright 2016.).

Outra vantagem é que é possível realizar cirurgias de colheita do enxerto e cirurgia de RM com 2 equipas simultaneamente. Entre as limitações está o facto de a remoção do enxerto vascular (Figura 14) ter o potencial de causar comprometimento vascular periférica e acarretar morbidade na área dadora (28). A Figura 15 ilustra a anatomia do enxerto livre e fíbula e a sua inserção para reconstruir um defeito mandibular (28).

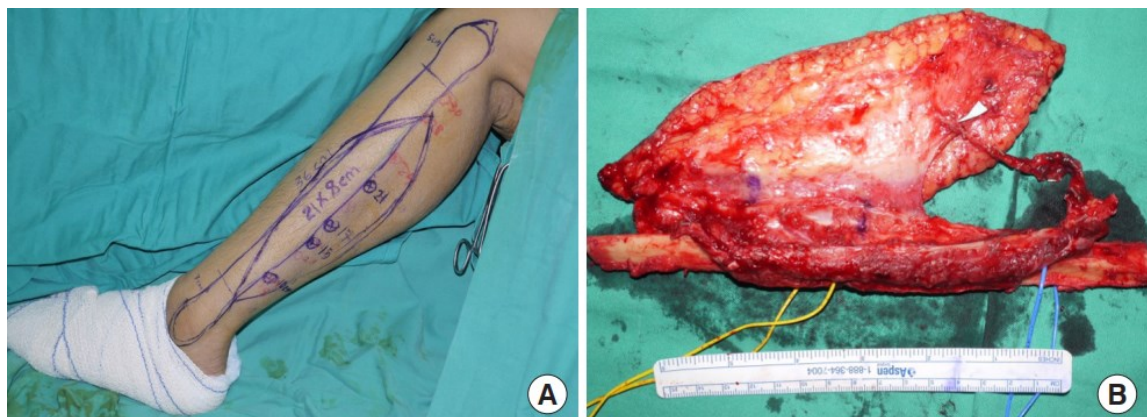


Figura 14 Enxerto livre de fíbula: A) Planeamento da cirurgia e B) Enxerto removido da área dadora (39) (CC by-NC 4.0).

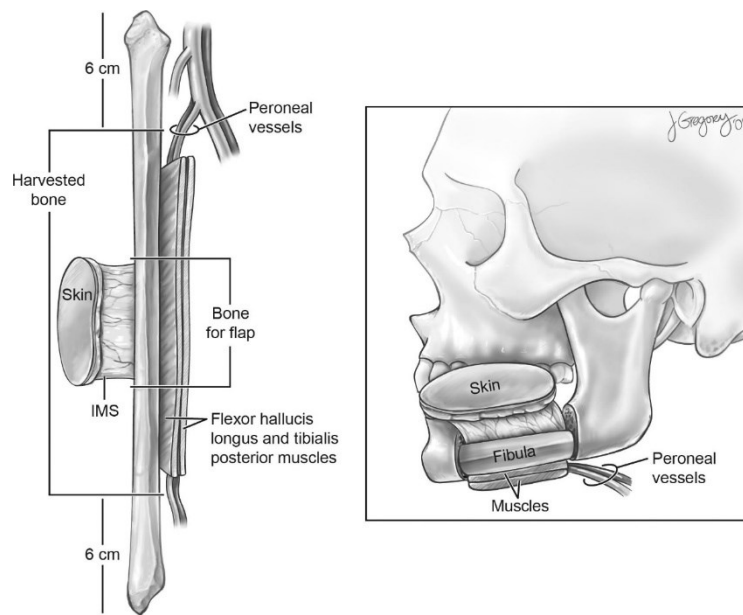


Figura 15 Anatomia do enxerto livre de fibula e exemplo de defeito segmentar com o enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).

Embora enxerto osteomiocutâneo escapular (Figura 16) tenha altura e comprimento ósseo limitados, existem várias opções para a colheita de tecidos moles extensos e confiáveis, que podem ser usados para reconstruir defeitos de tecidos moles extra e intraorais. O enxerto escapular apresenta baixa morbidade da área dadora e a cicatrização geralmente ocorre por primeira intenção, porém existe o risco potencial de ocorrer disfunções de longa duração no ombro. Apesar de curto, o osso da escápula é adequado para a colocação de implantes dentários (28).

Entretanto, a maioria dos autores executa apenas uma osteotomia neste enxerto, o que restringe a configuração tridimensional e o comprimento da reconstrução. Para reconstrução região mandibular anterior, alguns cirurgiões têm utilizado a escápula segmentada em mais de 2 segmentos. O enxerto livre escapular é, portanto, reservado para defeitos com menos de 10 centímetros de comprimento ou para reconstruções que necessitem de tecidos moles em abundância. Uma particularidade é que não é possível realizar simultaneamente a colheita do enxerto e cirurgia de RM por duas equipes de cirurgiões e o reposicionamento do paciente no perioperatório é difícil (28).

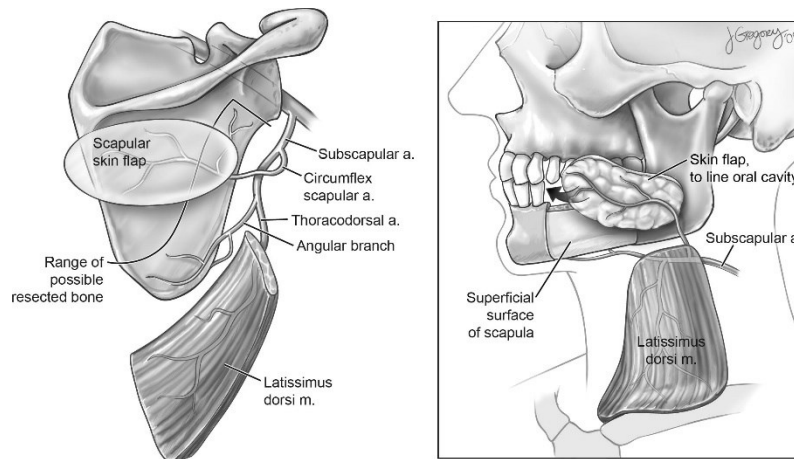


Figura 16 Anatomia do enxerto livre escapular e exemplo de defeito segmentar com enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).

O enxerto livre antebraquial fasciocutâneo tem sido amplamente utilizado para reconstrução de defeitos intraorais em tecidos moles (4,34). O enxerto de pele desta área tem características excepcionais para servir como substituto para o revestimento intraoral, pois é considerado confiável, delgado e flexível (4,34,41,42). No entanto, a área dadora ser visível é uma limitação estética (28).

Infelizmente, o uso do enxerto de rádio, o enxerto osteomiocutâneo antebraquial radial (Figura 17), é limitado por causa da pobre qualidade do osso e alta morbidade da área dadora (4). Uma limitação apresentada é o facto de que apenas 8-10 cm de osso podem ser removidos, por isso se limita à reconstrução apenas de pequenos defeitos mandibulares (28). Além disso, o osso colhido é fino, tem pouca altura, não tolera múltiplas osteotomias (4,28,41,43) e a colocação de implantes dentários é problemática (4,42,44). Devido ao osso ser delgado, a colocação de implantes dentários para a reabilitação oral não é possível a menos que seja realizado enxerto ósseo adicional (28).



Figura 17 Enxerto osteomiocutâneo antebraquial radial (28) (CC by-NC-ND 4-0).

A morbidade da área dadora é uma desvantagem deste tipo de enxerto, principalmente a fratura do rádio (34,43). As taxas de fratura do rádio após a colheita do enxerto osteomiocutâneo variam de 0% a 18%, com taxas em pacientes do sexo feminino chegando a 32%. Portanto este tipo de colheita de osso não é indicado para pacientes idosos ou para mulheres após a menopausa. As medidas para reduzir o risco de fratura incluem a colheita de um segmento ósseo pequeno, uma osteotomia em forma de barco, fixação interna profilática (com dispositivos metálicos) e imobilização pós-operatória (43).

Alguns autores consideram que o enxerto osteomiocutâneo de antebraquial de rádio pode ser uma opção para reconstruir defeitos ósseos de pequenos que estão associados a grandes perdas de tecido mole da mucosa intraoral (4,28). Pois possui uma quantidade considerável de pele fina e bem vascularizada que pode ser usada para revestir a cavidade oral e permite remover vasos de grande calibre e comprimento. Uma vantagem apresentada é que possibilita uma abordagem cirúrgica com 2 equipas (28). Outra vantagem levantada por alguns autores é que, para defeitos mandibulares limitados, o osso rádio é bastante adequado a uma reabilitação oral com uma prótese total mucosuportada (4,44) e consideram também que o osso rádio fornece um contorno melhor para suportar este tipo de prótese do que a fibula ou a escápula (4).

Um dos primeiros enxertos osteomiocutâneos utilizados para reconstrução óssea foi o de crista ilíaca, Figura 18. À medida que outros enxertos deste tipo se tornaram mais difundidos, sua utilização diminuiu. O enxerto de crista ilíaca fornece uma quantidade considerável de osso espesso, é passível de osteotomias e de colocação de implantes. Além disso, o seu contorno é semelhante ao da mandíbula. A área dadora permite a remoção de grande quantidade de pele e é facilmente escondida; e ainda, a cicatrização por primeira intenção geralmente é possível. Outra vantagem é que a abordagem cirúrgica com 2 equipas é possível (28).

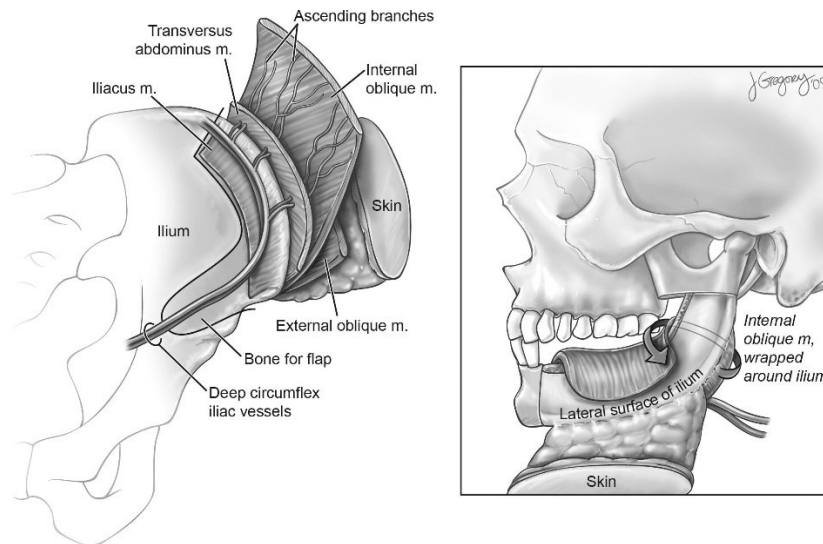


Figura 18 Anatomia do enxerto livre de crista ilíaca e exemplo de defeito segmentar com o enxerto inserido (40) (com permissão da Elsevier, Copyright 2010).

Entretanto, historicamente o enxerto de pele dessa região anatômica tem se mostrado desfavorável devido à presença de vasos curtos e abundante quantidade de tecido adiposo, o que torna inadequado para reconstruir defeitos de tecidos moles. Para superar esta limitação, uma modificação utiliza o músculo oblíquo interno para reconstruir os defeitos de tecidos moles (28).

Outra desvantagem do enxerto de crista ilíaca é que comprimento do tecido ósseo é curto e não é flexível tridimensionalmente. Usar o enxerto do íleo também é tecnicamente desafiador, uma vez que requer que seja feita a reconstrução da parede abdominal depois da colheita (28). Ocorre também morbidade na área dadora (dor e hérnia). Apesar das limitações, nas mãos de profissionais treinados é considerada uma excelente técnica de RM (28).

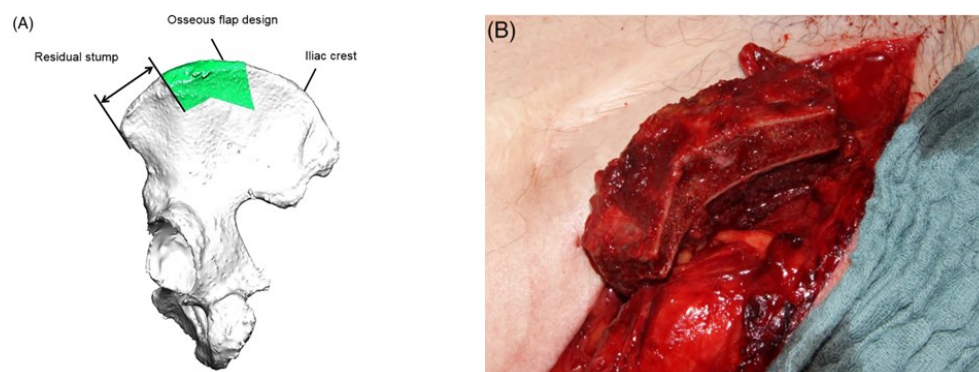


Figura 19 A, Ilustração anatômica do planeamento CAD/CAM da área dadora, representando a região de colheita do enxerto. B, Imagem da área dadora após a osteotomia para colheita do enxerto (45) (com permissão de Wiley Periodicals, Copyright 2018)

A tabela 2 mostra brevemente características de tipo de enxertos correntemente utilizados em cirurgias de RM.

Tabela 2 Características dos enxertos osteomiocutâneos usados em cirurgias de reconstrução mandibular (28).

Tipo	Características
Enxerto de fibula	Artéria: A. fibular Diâmetro arterial: 1,5-4 mm Veia (s): V. fibulares pareadas (podem convergir para uma) Comprimento do pedículo: Até 8 cm Nervo: N. cutâneo sural lateral Osso e comprimento: Fibula até 25 cm de comprimento.
Enxerto antebraquial radial	Artéria: A. radial Diâmetro arterial: 2-2,5 mm Veia (s): Veias combinadas emparelhadas (podem convergir para uma) e/ou veia cefálica. Comprimento do pedículo: Até 20 cm Nervo: N. cutâneo lateral do antebraço Osso e comprimento: Radio até 12 cm de comprimento
Enxerto escapular	Artéria: A. escapular circunflexa, pode ser acompanhada pela a. subescapular. Diâmetro arterial: 4 mm, quando acompanhada pela a. subescapular 6 mm Veia (s): Veias combinadas emparelhadas Comprimento do pedículo: 7-10 cm (11-14 cm se acompanhado por v. subescapulares) Nervo: - Osso e comprimento: Borda lateral da escápula. até 14 cm de comprimento
Enxerto de crista ilíaca	Artéria: A. circunflexa ilíaca profunda Diâmetro arterial: 2-3 mm Veia (s): V. circunflexa ilíaca profunda Comprimento do pedículo: Até 6 cm Nervo: - Osso e comprimento: Crista ilíaca até 16 cm de comprimento

CC by-NC-ND 4-0

É de crucial importância considerar os potenciais efeitos adversos associados aos procedimentos cirúrgicos. Isso é particularmente importante para reconstruções com enxertos livres autólogos, que são opções muito úteis e confiáveis para a restauração da forma e função da área recetora, mas podem causar morbidade cirúrgica, funcional e estética da área doadora. Portanto, além das vantagens, os efeitos adversos no sítio dador são um aspeto importante a ser considerado para seleccionar o enxerto para reconstrução óssea; alguns exemplos são mostrados na Tabela 3. Neste sentido, devem ser consideradas as comorbilidades e morbilidades pré-existentes, bem como o risco de diminuição da independência do doente (45).

Tabela 3 Vantagens e desvantagens de algumas áreas dadoras (30).

Tipo de enxerto	Vantagens	Desvantagens
Crista ilíaca	Grande volume ósseo, rica fonte de células progenitoras e fatores de crescimento, fácil acesso, fornece tanto osso esponjoso e quanto cortical	Lesão nervosa, arterial e uretral, perda de sangue aumentada, hematoma, infecção, dor pós-operatória crônica no local dador, alta morbidade do paciente, alto tempo de recuperação, grande cicatriz, subluxação do quadril, fraturas pélvicas, infecção local e alto custo.
Radio (distal)	Menor <i>turnover</i> ósseo do que a crista ilíaca, menor dor pós-operatória do que a crista ilíaca, fácil de colher o enxerto, é necessária apenas uma pequena incisão.	Lesão do nervo radial superficial, fratura, infecção.
Tíbia	Fácil acesso, menor tempo operatório e menos perturbação da marcha do que a crista ilíaca.	Fratura, menor volume ósseo do que a crista ilíaca, infecção.

CC BY 2.0

Embora o enxerto vascularizado seja uma ótima opção para defeitos mandibulares com interrupção da continuidade, hemimandibulares e completos ou para tratar pacientes submetidos à radioterapia, na formulação do plano de tratamento deve ser considerado: a morbidade da área dadora, o custo associado ao procedimento e o tempo de internamento hospitalar (7).

No que diz respeito a complicações pós-operatórias de cirurgias de reconstrução mandibular, Sjöström et al. (2022) realizaram uma pesquisa que visava investigar complicações imediatas e tardias após ressecções e reconstruções mandibulares. Foram avaliados retrospectivamente dados de um período de 15 anos sobre complicações e recorrências entre pacientes submetidos a ressecções e RM para tratamento de cancro oral ($n = 190$) e osteorradionecrose ($n = 72$). As reconstruções incluíram enxertos compostos de fíbula, rádio, escápula ou crista ilíaca ($n = 177$), enxertos de tecidos moles ($n = 61$) ou fechamento primário sem enxerto ($n = 24$), totalizando 262 pacientes. O estudo retrospectivo mostrou que a cirurgia de RM está associada com alta incidência de complicações pós-operatórias, independente da indicação cirúrgica, da presença de comorbidades e da técnica de reconstrução empregada. Mostrou também que os pacientes mais vulneráveis se beneficiaram de RM menos avançadas (com placas metálicas, por exemplo), como refletido pelo baixo índice de complicações pós-operatórias e óbito que tais pacientes apresentaram neste tipo de reconstrução. Com isso, eles concluíram que as cirurgias menos avançadas de RM, após ressecções mandibulares, podem salvar a vida de pacientes mais vulneráveis (17).

O enxerto autólogo livre de fíbula é o tratamento atual de escolha para reparo de defeitos mandibulares e é considerado o tratamento padrão ouro para reconstrução mandibular, juntamente outros enxertos autólogos vascularizados colhidos de outros sítios anatómicos, devido às suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras, em combinação com a ausência de uma resposta imune de rejeição do enxerto. Além disso, este enxerto contém células-tronco vivas ou células osteoprogenitoras que migram, proliferam e promovem a cicatrização óssea. A maior preocupação com o uso dos enxertos autólogos de fíbula é a morbidade da área dadora, relatada em 31,2% dos pacientes. Essas complicações incluem distúrbios na cicatrização de feridas, parestesias, intolerância ao frio, fraqueza motora dos músculos da perna, dor, edema, estética ruim e distúrbios da marcha. Já foi relatado que estas morbidades são de longo prazo em 17% dos pacientes e elas são severamente incapacitantes em 4% dos pacientes (46).

Para contornar essa limitação dos enxertos autólogos, os enxertos de alógenos podem ser uma opção atraente, porém, reabsorção osteoclástica, risco de transmissão de infecções e imunogenicidade tornam esta alternativa insatisfatória. Outra opção são os materiais aloplásticos sintéticos (como metais e polímeros), porém estes materiais não são bioativos, não se ligam ao osso ou contribuem com a função das células ósseas. Também, podem induzir a formação de tecido fibroso na interface entre o material aloplástico e o osso, o que pode interferir na consolidação óssea, causar reabsorção óssea, fratura e eventual falha do enxerto ósseo (46). Diante do exposto, apesar dos grandes avanços cirúrgicos nas últimas décadas, a reconstrução mandibular de defeitos de continuidade continua sendo um desafio. Portanto, a engenharia de tecidos pode representar o próximo estágio na evolução das técnicas de reconstrução mandibular (47).

2.3.3 Reconstrução mandibular usando engenharia de tecidos

Medicina regenerativa é um campo da medicina que visa o desenvolvimento e uso de estratégias destinadas a reparar ou substituir órgãos, tecidos e células danificados, doentes ou metabolicamente deficientes através da engenharia de tecidos; transplante de células e órgãos artificiais; órgãos bioartificiais e tecidos (48). Portanto, a medicina regenerativa é um termo amplo que engloba todos os esforços terapêuticos para alcançar a regeneração tecidual (3).

A reconstrução óssea craniofacial é desafiadora devido à sua complexidade. Têm sido utilizados para reconstruir estes defeitos enxertos autólogos, alógenos, xenógenos (3) e

dispositivos metálicos (31); entretanto as complicações associadas a esses tratamentos incluem rejeição do transplante, infecção, morbidade da área dadora e longa permanência hospitalar. Atualmente, inúmeros grupos de pesquisa em todo o mundo estão aplicando técnicas regenerativas à medida que a engenharia de tecidos e a tecnologia de células-tronco avançam (3).

A engenharia de tecidos pode ser definida como o uso de células, técnicas de engenharia de materiais (como *scaffolds* e membranas) e interações bioquímicas para melhorar ou restaurar tecidos biológicos. No entanto, a estrutura única da mandíbula representa um desafio reconstrutivo específico. Uma vez que a mandíbula está sob constante *stress* devido suas funções (mastigação, fonação, etc), portanto, isso deve ser considerado ao planejar uma reconstrução adequada (38).

Para aplicação em um organismo vivo, como humanos, todos os materiais devem ter características específicas. Em primeiro lugar, para ser definido como um biomaterial, o material precisa ser biocompatível e, portanto, existir em harmonia com os fluidos biológicos, tecidos e células do hospedeiro, sem causar efeitos nocivos local ou sistemicamente. Além disso, as características químicas influenciam o comportamento celular do hospedeiro, bem como a topografia e a molhabilidade da superfície, necessárias para permitir a adesão, proliferação e diferenciação celular (49).

A configuração tridimensional também é um parâmetro importante. Ela deve fornecer uma estrutura para a nova formação de tecidos. Além disso, a porosidade, o tamanho e a forma dos poros são críticos para a engenharia de tecidos. Os poros devem permitir a colonização e vascularização das células. O tamanho dos poros deve ser mantido na faixa de 200 a 350 µm para garantir o crescimento celular (49).

O uso de *tissue scaffolding*⁴ permite a criação de tecidos multicamadas complexas e de arcabouços de tecidos (50). Para desenvolver um *scaffold* para substituir um tecido, as propriedades mecânicas específicas do biomaterial devem mimetizar, sempre que possível, aquelas do tecido que ele está tentando se assemelhar. Além disso, quando o objetivo também é alcançar a regeneração do tecido e a substituição completa do material exógeno por um novo tecido saudável, outra característica importante é o material ser

⁴ *Tissue Scaffolds: Estruturas de suporte ao crescimento celular compostas por materiais biocompatíveis. São matrizes de suporte sólido especialmente projetadas para fixação de células em usos de engenharia de tecidos e regeneração guiada de tecidos (55).*

absorvível. Especificamente em relação à regeneração do osso, três características imprescindíveis são: osteoindução, osteocondução e osteointegração (49).

Em engenharia de tecidos, várias técnicas podem ser utilizadas para realizar a síntese de tecidos; estas técnicas seguem princípios semelhantes. Para direcionar a diferenciação e proliferação celular, os pilares mais típicos do processo de engenharia de tecidos são células, *scaffolds* e fatores de crescimento. O transplante de células é frequentemente utilizado quando o defeito é difícil de corrigir. Depois de isolar as células do dador e expandi-las in vitro, as células são transplantadas para o defeito para facilitar o reparo e a regeneração (3).

As células expandidas também podem ser carregadas dentro de *scaffolds* bioativos. Após a adesão e crescimento celular, o tecido é implantado no defeito. Para restaurar a forma e a função, o *scaffold* se degrada progressivamente para dar espaço para que o tecido regenerado se integre totalmente ao hospedeiro. As aplicações de engenharia de tecidos utilizam várias técnicas de *scaffolds*, incluindo matriz extracelular descelularizada (ECM) e membranas celulares (*cell sheets*) (Figura 20).

A incorporação de materiais antimicrobianos para combater infecções que podem danificar estruturas implantadas devido é uma vantagem adicional das terapias regenerativas. A aplicação de engenharia de tecidos na região craniofacial é bastante nova. Os tratamentos reconstrutivos craniofaciais evoluíram de enxertos de tecidos para implantes impressos em 3D para engenharia de tecidos, ou uma combinação deles (3).

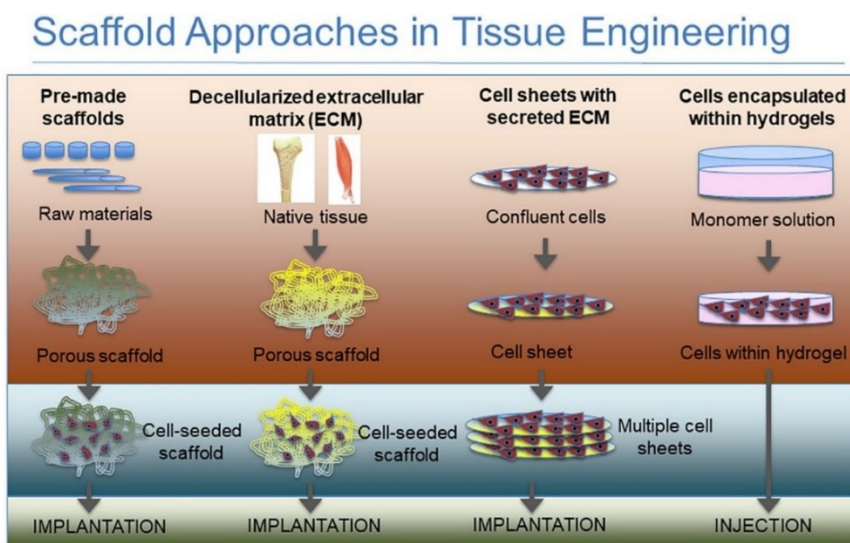


Figura 20 Representação esquemática das diferentes abordagens de scaffolds usados na engenharia de tecidos (4) (CC BY-NC 4.0).

Giannoudis et al. ilustrou o conhecido conceito diamante para engenharia de tecido ósseo (Figura 21), que se baseia em cinco fatores: um suporte osteocondutor ou *scaffold* desempenhando o papel de matriz extracelular, além da estabilidade mecânica desta matriz, da presença de células osteogénicas capazes de diferenciação, da presença de fatores de regulação osteoindutiva e vascular fornecimento de nutrição e do aporte de oxigénio (16).

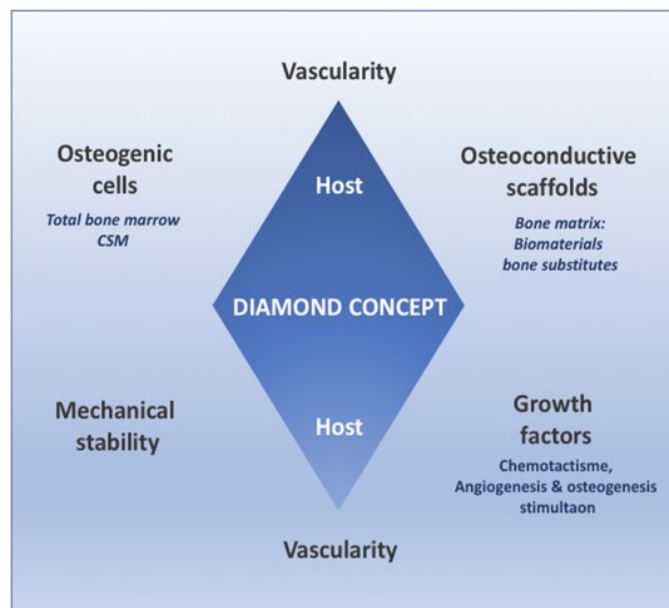


Figura 21 Conceito de diamante descreve as características necessárias para a engenharia de tecido ósseo. Características desejáveis de uma construção óssea, incluindo a matriz óssea (*scaffold*) capaz de guiar o crescimento ósseo, células osteogénicas, moduladores celulares, bem como o suprimento de oxigénio e nutrientes (16) (CC by-NC-ND 4-0).

O *scaffold* é um suporte 3D poroso que desempenha o papel de uma matriz extracelular que serve de guia para o crescimento ósseo advindo do tecido hospedeiro. Deve ser adequado às propriedades mecânicas locais, ser o vetor de células osteogénicas e permitir trocas celulares e colonização vascular. Conforme detalhado na Tabela 4, as propriedades ideais do *scaffold* devem incluir ausência de resposta imune, consolidação com o tecido hospedeiro e formação de novo osso. Além disso, a biodegradação e o osso recém-formado também devem ocorrer simultaneamente em uma taxa correspondente (16).

Tabela 4 Características desejáveis de scaffolds para engenharia de tecido ósseo (16).

Biocompatibilidade	Bioatividade	Osteoindução	Osteocondução
Ausência de rejeição. Sem liberação de componentes tóxicos.	Ligação e consolidação ao osso hospedeiro.	Estimulação de células-tronco e osteogênese.	Condução passiva do crescimento ósseo.
Biorreabsorção	Resistência mecânica	Porosidade	
Degradação do <i>scaffold</i> e substituição por tecido ósseo.	Resistência elástica e compressiva semelhante ao osso hospedeiro.	Arquitetura permitindo proliferação vascular e interação célula- <i>scaffold</i> .	

CC by-NC-ND 4-0

As cerâmicas de fosfato de cálcio (CaP), polímeros e substitutos ósseos alogênicos são os substitutos ósseos mais comumente descritos para reconstrução craniofacial em modelos animais pré-clínicos em humanos (16).

As cerâmicas de CaP podem ser compostas por hidroxiapatita (HA), fosfato beta-tricálcico (β TCP) ou ambos (fosfato de cálcio bifásico, BCP). Elas têm estreita semelhança com a fração inorgânica do osso, além de biocompatibilidade, osteocondução, bioatividade e boa resistência mecânica. A hidroxiapatita tem um longo tempo de biorreabsorção, mas fornece ao *scaffold* resistência mecânica. O fosfato beta-tricálcico degrada-se mais rapidamente e, portanto, tem maior biorreabsorção e maior biocompatibilidade, porém à custa de suas qualidades mecânicas. A combinação dos dois (BCP) permite o acúmulo das características de cada biomaterial e a obtenção de um equilíbrio entre suas propriedades mecânicas e de biorreabsorção (16).

Os substitutos ósseos poliméricos podem ser sintéticos ou naturais. Polímeros naturais, como o colágeno, possuem excelente osteocondução, porém baixa biocompatibilidade e propriedades mecânicas. Por isso, os polímeros sintéticos estão sendo cada vez mais estudados. Ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA), que combina PGA e PLA, e policaprolactonas oferecem biocompatibilidade e baixo custo. No entanto, a possibilidade de uma reação inflamatória associada à biorreabsorção prolongada, bioatividade limitada e baixa resistência mecânica são os principais pontos fracos desses *scaffolds*, restringindo severamente sua adequação para aplicação clínica da reconstrução mandibular (16).

Atualmente, biocerâmica de fosfato de cálcio (CaP) tende a ser a melhor solução para a reconstrução mandibular segmentar em ensaios experimentais e pesquisas pré-clínicas em humanos. Do ponto de vista cirúrgico, o *scaffold* deve ser capaz de se adaptar perfeitamente ao defeito mandibular. A construção de um *scaffold* anatomicamente semelhante à mandíbula pode ser alcançado usando processos CAD/CAM e a métodos

aditivos (por exemplo, impressão 3D). No entanto, na prática, a construção de *scaffolds* continua sendo um desafio técnico, em termos de controle da macro e microarquitetura, tornando a colonização por células osteogênicas e endoteliais pouco previsível. Além disso, a adição de elementos celulares osteogênicos, os fatores de crescimento (GFs), o suprimento vascular e o controle da degradação de materiais são indispensáveis para a regeneração óssea em uma reconstrução óssea (16).

Os substitutos ósseos alogênicos que foram desproteinizados e descelularizados apresentam excelentes características osteocondutoras (16). Um exemplo bem-sucedido de uso de osso alógeno com *scaffold* foi mostrado no trabalho de Melville e colaboradores (2017). Eles realizaram um estudo clínico retrospectivo para investigar o uso de engenharia de tecidos no tratamento de defeitos mandibulares de continuidade causados por tumores benignos. Foi utilizado osso alógeno particulado, concentrado de aspirado de medula óssea (BMAC) e proteína óssea morfogenética humana recombinante-2 (rhBMP-2). Os pacientes foram tratados por meio de cirurgia de reconstrução imediata, com incisões intraorais (51).



Figura 22 Colheita de aspirado de medula óssea da crista ilíaca anterior (52) (com permissão da Elsevier, Copyright 2020).

O arcabouço (*scaffold*) foi fornecido pelo osso alógeno (Figura 23), que atua como uma estrutura para a regeneração óssea. A sinalização para a regeneração é fornecida pelo rhBMP-2, que promove a diferenciação das células-tronco e das células osteogênicas. As células-tronco são fornecidas pelo BMAC (51).

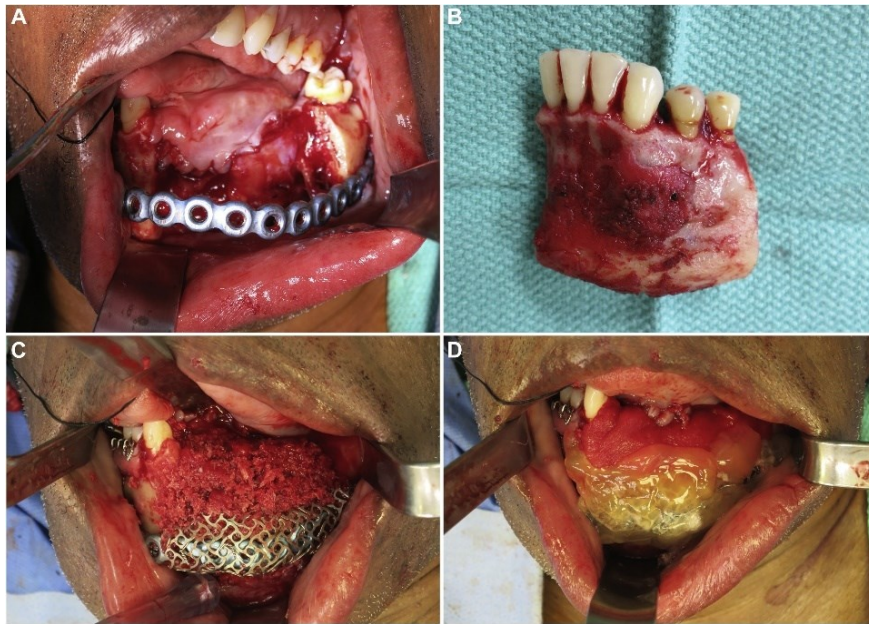


Figura 23 Reconstrução mandibular com concentrado de aspirado de medula óssea associado a rhBMP-2 e osso alógeno córtico-esponjoso triturado, completando o triângulo de engenharia de tecidos. A, B, Ressecção de ameloblastoma mandibular anterior. C, Colocação de enxerto ósseo no local do defeito. O cirurgião deve garantir que o tecido mole adequado esteja disponível para o fechamento primário sem tensão dos tecidos. D, Colocação de uma tira de rhBMP-2 como uma membrana sobre o enxerto ósseo sob o local da incisão (com permissão da Elsevier, Copyright 2020).

Os pacientes apresentaram adequada formação óssea no local do defeito, o que restaurou a continuidade mandibular. Todos os pacientes relataram satisfação com o resultado estético alcançado pela cirurgia (51).

Apesar de enxertos livres autólogos ainda serem o padrão ouro de reconstrução mandibular atual, eles não são isentos de complicações, como a morbidade da área dadora (38). O desafio atual da reconstrução mandibular é identificar um processo alternativo que evite as limitações da colheita de osso autólogo, mas que também tenha uma taxa de sucesso comparável ou superior à utilização de osso autólogo. Nos últimos anos, as pesquisas em engenharia de tecido ósseo têm mostrado resultados promissores para defeitos de continuidade (16). A engenharia tecidual é uma alternativa promissora que pode facilitar a regeneração óssea, tanto de pequenos, quanto de grandes defeitos mandibulares (38). Apesar de ser uma solução promissora, o uso de scaffolds sintéticos avançados e enriquecidos com células-tronco ainda não foi implementado na prática clínica (23).

2.4 Discussão

Brown e colaboradores criaram uma classificação de defeitos mandibulares e ressaltaram que existe pouco consenso em relação ao tipo de enxerto recomendando para cada tipo

particular de defeito. Neste trabalho, notámos também uma imensa falta de consenso entre os autores sobre o tipo de classificação dos defeitos mandibulares adotado. Uma vez que não existe uma classificação padrão e alguns autores nem sequer classificam ou descrevem os tipos de defeitos mandibulares reconstruídos, existe dificuldade em realizar uma análise do tipo de enxerto ósseo que poderia ter uma melhor indicação para um defeito específico.

As vantagens e limitações das técnicas de reconstrução mandibular de acordo com os tipos de enxertos ósseos encontrados neste estudo são resumidas nas tabelas 5, 6, 7 e 8.

Tabela 5 Vantagens e desvantagens da reconstrução mandibular com dispositivos metálicos.

Tipo de dispositivo	Vantagens	Desvantagens
Placas metálicas convencionais	• Reconstrução rápida • Única fase • Biocompatíveis. • Não provocam rejeição • Pacientes debilitados • Não há morbidade de área dadora	• Módulo de elasticidade elevado • <i>Stress shielding</i> • Dobragem para adaptação • Contraindicadas para áreas sujeitas a muitas forças • Não substituem o volume • Não possibilitam colocação de implantes dentários • Falhas comuns: afrouxamento do parafuso, fratura da placa, perda óssea e falha da reconstrução.
Placas metálicas personalizadas	• Melhor contorno mandibular • Não necessitam de dobragem • Menor risco de fadiga e falha do <i>hardware</i> • Menor tempo operatório • Menor esforço do cirurgião • Biocompatíveis • Não provocam rejeição • Não há morbidade de área dadora	• Módulo de elasticidade elevado • Custo elevado • Domínio o uso de tecnologias para planeamento virtual.

Fonte: da autora.

A reconstrução mandibular através de placas metálicas é mais rápida, de fase única, tem baixo custo e pode beneficiar pacientes que estão com a saúde debilitada por causa da patologia de base e que não estão aptos para serem submetidos a cirurgias mais complexas e demoradas. Outra vantagem é que os metais não induzem uma resposta imune de rejeição. Além disso, os metais utilizados atualmente são biocompatíveis.

As placas metálicas personalizadas têm vantagens adicionais pois não requerem o dimensionamento ou dobragem durante a cirurgia e, consequentemente, minimizam o risco de fadiga e falha do material tanto o esforço para o cirurgião e, também, reduzem o

tempo de cirurgia e o esforço do cirurgião. Além disso, as placas personalizadas restabelecem melhor o contorno mandibular.

Entre as limitações das placas metálicas, destaca-se que elas têm características físicas que não mimetizam o tecido ósseo e podem acarretar em perda óssea na região das placas e, conseqüentemente, falha da reconstrução; principalmente em regiões sujeitas a muitas forças. As placas convencionais apresentam elevados índices de falha a longo prazo (como fratura e afrouxamento de parafuso). Ao passo que as placas personalizadas têm maior custo que as convencionais e exigem que o cirurgião tenha domínio de novas tecnologias para realizar o planejamento virtual.

Tabela 6 Vantagens e limitações de enxertos ósseos não autólogos.

Tipo de enxerto	Vantagens	Limitações
Xenoenxerto	• Ilimitada disponibilidade • Baixo custo • Boas propriedades físicas • Menor tempo operatório • Propriedade osteocondutora • Propriedade osteointegração • Não há morbidade de área dadora	• Transmissão de infecções e zoonoses • Baixa capacidade osteoindutora • Ausência de capacidade osteogénica • Pobre desempenho clínico • Rejeição do enxerto • Questões éticas e religiosas
Aloenxerto	• Maior disponibilidade que os autoenxertos • Disponível em vários tamanhos e formas • Propriedade osteocondutora • Propriedade de osteointegração • Menor tempo cirúrgico (que autoenxertos) • Não há morbidade de área dadora • Pode ser usado como <i>scaffold</i> (engenharia de tecidos)	• Transmissão de infecções • Baixa capacidade osteoindutora • Baixa/ausência de capacidade osteogénica • Vascularização retardada • Formação óssea lenta • Taxas altas de reabsorção óssea • Rejeição do enxerto • Custo elevado • Questões éticas e religiosas • Tendência de escassez nos bancos de tecidos humanos

Fonte: da autora.

Com relação aos xenoenxertos, durante deste trabalho não foram encontradas pesquisas clínicas que utilizavam o xenoenxerto isoladamente para tratar defeitos de continuidade da mandíbula. Entretanto, trabalhos de revisão de literatura expõem vantagens e limitações do uso destes enxertos na reconstrução destes defeitos mandibulares.

Entre as vantagens dos enxertos xenógenos estão: a disponibilidade ilimitada e baixo custo do material. Estes materiais também apresentam propriedades físicas satisfatórias e características de osteocondução e osteointegração. Entretanto, os enxertos xenógenos

apresentam pobre desempenho clínico, baixa capacidade osteoindutora e ausência de capacidade osteogénica. Outra limitação importante é a possibilidade de causar uma resposta imune de rejeição, sendo que o risco de imunogenicidade é ainda maior que o apresentado pelos aloenxertos. Também existe risco de transmissão de infeções, incluindo zoonoses ao recetor. E ainda há a limitação do uso deste tipo de enxerto por questões religiosas e éticas.

A maior vantagem do aloenxerto é que não implica retirada de tecido de uma área dadora do próprio paciente e em morbidade pós-operatória, como ocorre com autoenxertos. Os aloenxertos apresentam alta disponibilidade, requerem menor tempo cirúrgico e menor tempo de internamento hospitalar, quando comparados aos autoenxertos. Eles são considerados vantajosos pela versatilidade, pois têm várias formas de apresentação. Aloenxertos também podem ser usados como *scaffolds* em cirurgias de reconstrução que aplicam técnicas de engenharia de tecidos.

Uma desvantagem dos aloenxertos é a possibilidade de rejeição do enxerto e a possibilidade de transmissão de infeções, algumas delas são incuráveis como infeção pelos vírus da hepatite B, C e HIV. A escassez tecidos humanos nos bancos de tecidos é outra limitação deste tipo de enxerto. Haugen et al. atribuíram como uma das causas da escassez o aumento do rigor de legislações que tratam deste tema, especialmente na Europa. Porém, apesar de regulamentações, como a Directiva 2004/23/CE, terem sido apresentadas pelos autores como uma desvantagem que promove a escassez de tecidos humanos, entendemos que pode ser vista também como uma vantagem para os pacientes. Pois, são valiosas para definir padrões de qualidade e de segurança dos aloenxertos porque essas legislações estabelecem normas para aquisição, testagem, processamento, armazenamento e distribuição dos tecidos e células humanas em toda a Europa.

Outra limitação dos enxertos alógenos é que têm altas taxas de insucesso porque não têm todas as propriedades ideais de um enxerto, uma vez que possuem reduzidas propriedades osteoindutoras e osteogénicas. Além disso, a vascularização do enxerto é retardada, a formação é óssea lenta e têm taxas mais altas de reabsorção óssea que os autoenxertos. Questões éticas e religiosas também podem limitar o uso deste tipo de enxerto.

Tabela 7 Vantagens e desvantagens de autoenxertos.

Tipo de enxerto	Vantagens	Limitações
Características gerais	• Propriedades ideais de enxerto • Não transmitem doenças • Não provocam rejeição • Sem restrições éticas e religiosas • Reabilitação com implantes dentários	• Limitada disponibilidade • Necessidade de duas cirurgias • Morbidade e complicações na área dadora • Maior tempo operatório • Maior perda de sangue • Maior tempo de internamento • Custo elevado
Enxertos não vascularizados	• Menor morbidade da área dadora	• Maiores taxas de falha • Não indicado para grandes defeitos • Menor taxa de sucesso de implantes dentários
Enxertos vascularizados	• Defeitos grandes • Defeitos de tecidos moles • Suprimento vascular • Maior taxa de sucesso de implantes dentários	• Maior morbidade da área dadora

Fonte: da autora.

Os autoenxertos possuem propriedades osteoindutora, osteocondutora, osteogénica e de osteointegração, ou seja, as propriedades ideais de um enxerto. Eles não apresentam risco de transmissão de infecções ao paciente ou de rejeição do enxerto. Questões éticas e religiosas não restringem o uso deste tipo de enxerto. E ainda podem admitir a realização de reabilitação oral com implantes.

Uma limitação dos autoenxertos é maior tempo operatório, com maior perda de volume sanguíneo e maior tempo de internamento, pois o paciente é submetido a 2 cirurgias, uma na mandíbula e outra para a colheita do enxerto da área dadora. E a maior limitação dos autoenxertos é a morbidade da área dadora, que pode ser funcional e estética.

Os enxertos vascularizados possuem um suprimento vascular e têm maiores taxas de sucesso na reconstrução de grandes defeitos de continuidade. Além disso, também podem ser usados para reconstrução de tecidos moles. Alguns destes enxertos, como o de fíbula, admitem a reabilitação oral com implantes com altas taxas de sucesso. A maior limitação dos enxertos livres vascularizados é a morbidade da área dadora, que é ainda maior nos enxertos vascularizados, em comparação aos enxertos não vascularizados, pois são colhidos além de tecido ósseo, pele, músculos e vasos sanguíneos. Por isso, os pacientes podem apresentar morbidades a longo prazo, que podem ser até incapacitantes.

Os enxertos autólogos não vascularizados, apesar de acarretarem menor morbidade da área dadora que os vascularizados, apresentam maiores taxas de falha, menor taxa de sucesso de implantes dentários e não são indicados para reconstrução de grandes defeitos mandibulares de continuidade.

Tabela 8 Vantagens e limitações de reconstrução mandibular com técnicas de engenharia de tecidos.

Tipo de enxerto	Vantagens	Limitações
Engenharia de tecidos	• Propriedades de osteoindução, osteocondução, osteogênese e osteointegração • Baixa morbidade da área dadora • Possibilidade de impressão 3D do <i>scaffold</i> • Biodegradabilidade • Pesquisas experimentais promissoras • Substâncias antibacterianas.	• Custo elevado • Alta demanda tecnológica • Escassez de pesquisas clínicas

Fonte: da autora

O objetivo do presente trabalho era avaliar as vantagens e desvantagens de técnicas de reconstrução mandibular com aplicação clínica. A respeito da engenharia de tecidos notamos uma escassez de pesquisas clínicas a respeito deste tema, porém artigos de revisão encontramos autores que, baseados nos estudos experimentais, acreditam que através destas tecnologias pode ser alcançado um enxerto sintético que apresente propriedades ideais, com as seguintes características: osteoindução, osteocondução, osteointegração, osteogênese, absorvível, não tóxico, personalizado através de impressão 3D e que pode ser incorporado com substâncias antimicrobianas. A coleta de células-tronco implica apenas em pequena e transitória morbidade da área dadora. No entanto, pudemos encontrar neste trabalho pesquisas clínicas que aplicam técnicas de engenharia de tecido ósseo usando o osso alógeno como *scaffold* com sucesso.

3 CONCLUSÕES

Os defeitos mandibulares de continuidade podem ser devastadores para os pacientes, física e psicologicamente, portanto a reconstrução mandibular é uma cirurgia que possui imenso impacto para estabelecer a função, a estética e a vida normal dos doentes.

Embora existam várias pesquisas experimentais em substitutos ósseos sintéticos para serem aliados a técnicas de engenharia de tecidos, esta ainda não é uma realidade clínica. Com a evolução destes estudos num futuro próximo as técnicas de engenharia de tecidos podem vir a competir, ou até mesmo superar, as vantagens do uso de autoenxertos.

No entanto, concluímos que os enxertos livres autógenos vascularizados ainda continuam a ser a opção que possui mais vantagens para o tratamento de defeitos de continuidade na mandíbula.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chim H, Salgado C, Mardini S, Chen HC. Reconstruction of Mandibular Defects. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2010 May 21;24(02):188–97. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1255336>
2. Rana M, Warraich R, Kokemüller H, Lemound J, Essig H, Tavassol F, et al. Reconstruction of mandibular defects - Clinical retrospective research over a 10-year period - Clinical r. *Head Neck Oncol*. 2011;3(1):23.
3. Emara A, Shah R. Recent update on craniofacial tissue engineering. *J Tissue Eng*. 2021;12.
4. Kumar BP, Venkatesh V, Kumar KAJ, Yadav BY, Mohan SR. Mandibular Reconstruction: Overview. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2016;15(4):425–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-015-0766-5>
5. Goh BT, Lee S, Tideman H, Stoelinga PJW. Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(7):597–605.
6. Shuker ST. Mandibular nonvascularized bone grafts of critical sizes and complex warfare defects with interrami intraoral fixation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(4):1173–7.
7. Marschall JS, Kushner GM, Flint RL, Jones LC, Alpert B. Immediate Reconstruction of Segmental Mandibular Defects With Nonvascular Bone Grafts: A 30-Year Perspective. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2020;78(11): 2099.e1-2099.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.03.035>
8. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. 2^o edition. London: BC Decker Inc; 2004.
9. Mandible - Download Free 3D model by University of Dundee, School of Dentistry (@DundeeDental) [7a3c3b9] [Internet]. [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://sketchfab.com/3d-models/mandible-7a3c3b99916e481197e6f18fda107c15>
10. Choi AH, Conway RC, Taraschi V, Ben-Nissan B. Biomechanics and functional distortion of the human mandible. *J Investig Clin Dent*. 2015 Nov 1;6(4):241–51.
11. Zimmermann EA, Ritchie RO. Bone as a Structural Material. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Sep 2];4(9):1287–304. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adhm.201500070>
12. Sperber GH, Sperber SM, Guttman GD, Tobia P v. *CRANIOFACIAL EMBRYOGENETICS AND DEVELOPMENT Second Edition* [Internet]. 2010. Available from: www.mcgraw-hill.com.sg
13. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod*. 1969 Jun 1;55(6):566–77.
14. Ferreira JJ, Zagalo CM, Oliveira ML, Correia AM, Reis AR. Mandible reconstruction: History, state of the art and persistent problems. Vol. 39, *Prosthetics and Orthotics International*. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 182–9.

15. Li X, Zhu K, Liu F, Li H. Assessment of quality of life in giant ameloblastoma adolescent patients who have had mandible defects reconstructed with a free fibula flap. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):4–9.
16. Paré A, Bossard A, Laure B, Weiss P, Gauthier O, Corre P. Reconstruction of segmental mandibular defects: Current procedures and perspectives. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(6):587–96.
17. Sjöström M, Danielsson D, Munck-Wikland E, Nyberg J, Sandström K, Thor A, et al. Mandibular resection in patients with head and neck cancer: acute and long-term complications after reconstruction. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2022;142(1):78–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.2021283>
18. Kaufman Y, Cole P, Hollier LH. Facial gunshot wounds: trends in management. *Craniofac Trauma Reconstr* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Aug 31];2(2):85–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110801>
19. Alper M, Totan S, Çankayali R, Songür E. Gunshot wounds of the face in attempted suicide patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1998;56(8):930–3.
20. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*. 2021 Jun 1;105(349):170–87.
21. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, Dormaar T, Coropciuc R, vander Poorten V, et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec 1;45(12):1592–9.
22. Zhang Q, Wu W, Qian C, Xiao W, Zhu H, Guo J, et al. Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects. *Materials Science and Engineering C* [Internet]. 2019;103(February):109858. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109858>
23. Steenen SA, Becking AG. Bad splits in bilateral sagittal split osteotomy: Systematic review of fracture patterns. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jul 1;45(7):887–97.
24. Sousa CS, Turrini RNT. Complications in orthognathic surgery: A comprehensive review. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2012 May 1;24(2):67–74.
25. Brown JS, Barry C, Ho M, Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*. 2016 Jan 1;17(1):e23–30.
26. Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular Reconstruction Using Microvascular Composite Free Flaps: Report of 71 Cases and a New Classification Scheme for Bony, Soft-Tissue, and Neurologic Defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(7):733–44.
27. Aziz SR. Andy Gump and His Deformity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(3):651–3.
28. Lilly GL, Petrisor D, Wax MK. Mandibular rehabilitation: From the Andy Gump deformity to jaw-in-a-day. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(4):708–20.
29. Zamborsky R, Svec A, Bohac M, Kilian M, Kokavec M. Infection in bone allograft transplants. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2016;14(5):484–90.
30. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*

- 2014 9:1 [Internet]. 2014 Mar 17 [cited 2022 Aug 25];9(1):1–27. Available from: <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-799X-9-18>
31. Xie C, Ye J, Liang R, Yao X, Wu X, Koh Y, et al. Advanced Strategies of Biomimetic Tissue-Engineered Grafts for Bone Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(14):1–18.
 32. Pogrel MA. The Concept of Stress Shielding in Nonvascularized Bone Grafts of the Mandible—A Review of 2 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;79(1):266.e1-266.e5.
 33. Kakarala K, Shnayder Y, Tsue TT, Girod DA. Mandibular reconstruction. *Oral Oncol*. 2018;77(January):111–7.
 34. Ahmed Mashrah MI, Aldhohrah T, Abdelrehem A, Ahmed SakranID K, Ahmad H, Mahran H, et al. Survival of vascularized osseous flaps in mandibular reconstruction: A network meta-analysis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257457>
 35. Offner D, Grado GF de, Meisels I, Pijnenburg L, Fioretti F, Benkirane-Jessel N, et al. Bone Grafts, Bone Substitutes and Regenerative Medicine Acceptance for the Management of Bone Defects Among French Population: Issues about Ethics, Religion or Fear? *Cell Med [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 30];11:215517901985766. Available from: [/pmc/articles/PMC6587382/](https://pmc/articles/PMC6587382/)
 36. Bucchi C, Fabbro M del, Arias A, Fuentes R, Mendes JM, Ordonneau M, et al. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Prefer Adherence [Internet]*. 2019 [cited 2022 Aug 30];13:179. Available from: [/pmc/articles/PMC6342143/](https://pmc/articles/PMC6342143/)
 37. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol [Internet]*. 2019 Jun 1 [cited 2022 Aug 27];46(S21):92–102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.13058>
 38. Basyuni S, Ferro A, Santhanam V, Birch M, McCaskie A. Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Jul 1;58(6):632–42.
 39. Chai KS, Omar FH, Saad AZM, Sulaiman WAW, Halim AS. A 20-year experience of immediate mandibular reconstruction using free fibula osteocutaneous flaps following ameloblastoma resection: Radical resection, outcomes, and recurrence. *Arch Plast Surg*. 2019;46(5):426–32.
 40. Bak M, Jacobson AS, Buchbinder D, Urken ML. Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol [Internet]*. 2010;46(2):71–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.006>
 41. Dean NR, Wax MK, Virgin FW, Magnuson JS, Carroll WR, Rosenthal EL. Original Research-Facial Plastic and Reconstructive Surgery Free Flap Reconstruction of Lateral Mandibular Defects: Indications and Outcomes. [cited 2022 Sep 6]; Available from: <http://otojournal.org>
 42. Schultz BD, Sosin M, Nam A, Mohan R, Zhang P, Khalifian S, et al. Classification of mandible defects and algorithm for microvascular reconstruction. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 2015 Apr 1 [cited 2022 Sep 17];135(4):743e–54e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811586/>

43. Kearns M, Ermogenous P, Myers S, Ghanem AM. Osteocutaneous flaps for head and neck reconstruction: A focused evaluation of donor site morbidity and patient reported outcome measures in different reconstruction options. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Sep 17];45(6):495–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466228/>
44. Connolly TM, Sweeny L, Greene B, Morlandt A, Carroll WR, Rosenthal EL. Reconstruction of midface defects with the osteocutaneous radial forearm flap: Evaluation of long term outcomes including patient reported quality of life. *Microsurgery* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Sep 17];37(7):752–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843005/>
45. Rendenbach C, Goehler F, Hansen L, Kohlmeier C, Amling M, Hanken H, et al. Evaluation of long-term functional donor-site morbidity after deep circumflex iliac crest artery bone flap harvest. *Microsurgery* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Aug 29];39(4):304–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/micr.30358>
46. Nelms L, Palmer WJ. Tissue engineering in mandibular reconstruction: osteogenesis-inducing scaffolds. *Plast Aesthet Res* [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2022 Sep 1];6:21. Available from: <https://parjournal.net/article/view/3221>
47. Chanchareonsook N, Junker R, Jongpaiboonkit L, Jansen JA. Tissue-engineered mandibular bone reconstruction for continuity defects: A systematic approach to the literature. *Tissue Eng Part B Rev* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Sep 1];20(2):147–62. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2013.0131>
48. Medicine NL of. MeSH Browser [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D044968>
49. Battafarano G, Rossi M, de Martino V, Marampon F, Borro L, Secinaro A, et al. Strategies for bone regeneration: From graft to tissue engineering. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–22.
50. Medicine NL of. MeSH Browser [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D023822>
51. Melville JC, Nassari NN, Hanna IA, Shum JW, Wong ME, Young S. Immediate Transoral Allogeneic Bone Grafting for Large Mandibular Defects. Less Morbidity, More Bone. A Paradigm in Benign Tumor Mandibular Reconstruction? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2017;75(4):828–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.049>
52. Melville JC, Tran HQ, Bhatti AK, Manon V, Young S, Wong ME. Is Reconstruction of Large Mandibular Defects Using Bioengineering Materials Effective? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2020;78(4):661.e1–661.e29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.11.024>
53. Aubin JE, Heersche JNM. Osteoprogenitor Cell Differentiation to Mature Bone-Forming Osteoblasts. Vol. 49. 2000.
54. Callister WDRDG. *Ciência e Engenharia de Materiais - Uma Introdução*. 10ª edição. LTC; 2020.
55. Medicine NL of. MeSH Browser [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D054457>