

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



A Utilização de Xenoenxertos na Implantologia

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

André Filipe Gonçalves Alcaide

Orientador: Professor Doutor Fernando Guerra

Co-orientador: Dr. Rui Isidro Falacho

Coimbra

2012

Afiliação dos autores

André Alcaide*, Prof. Doutor Fernando Guerra**, Dr. Rui Isidro Falacho***.

*Aluno do 5º Ano do Mestrado Integrado de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

** Professor Auxiliar com Agregação da FMUC

***Assistente Convidado de Prostodontia Fixa da FMUC

Resumo

Introdução: Nas reabilitações implanto-suportadas são muitos os casos onde a disponibilidade óssea é insuficiente, quer no sentido vertical, quer horizontal. Assim, torna-se imprescindível recorrer a técnicas regenerativas. O médico dentista, perante o tipo de defeito com que se depara, a sua localização, tamanho e forma, deve saber escolher a melhor técnica a adoptar e o melhor biomaterial a aplicar, conhecendo as vantagens e desvantagens das diferentes opções de que dispõe. Apesar dos autoenxertos serem ainda considerados o *gold standard* da regeneração óssea, estes apresentam limitações, principalmente devido à necessidade de existir um local secundário onde é efectuada a colheita, que por si só pressupõe um ato cirúrgico e invasivo, independente da cirurgia no local receptor. Como alternativa existem os aloenxertos, xenoenxertos ou mesmo materiais aloplásticos, que são usados por si só, ou combinados com osso autógeno. Um xenoenxerto é um material de substituição proveniente de uma espécie animal diferente do receptor. Apesar de ser possível a utilização de derivados de matrizes ósseas de espécies bovinas, porcinas, equinas e mesmo exoesqueletos de certas espécies de coral marinho, o seu conceito base é o mesmo: fornecer uma matriz estável que permita a proliferação das células da linha osteoblástica do hospedeiro – osteocondução. Estes materiais dividem-se em dois grandes grupos, segundo a sua composição físico-química: os de base de hidroxiapatite e os de carbonato de cálcio (aragonite). A sua diversa composição e os diferentes procedimentos de remoção de matéria orgânica que são utilizados pelos fabricantes determinam uma heterogeneidade em muitas características destes materiais, gerando comportamentos biológicos díspares. Objectivo: A presente monografia de revisão define as situações clínicas em que é necessário recorrer a técnicas regenerativas para aumento do tecido ósseo disponível, quando é exequível e indicada a utilização de xenoenxertos, caracterizando e definindo as suas vantagens e desvantagens técnicas e biológicas face a outros materiais e/ou técnicas cirúrgicas. Conclusões: A evidência científica ainda tem algumas lacunas em relação aos critérios que deverão levar à escolha de um método e material e não outros, pelo que a decisão clínica deve tentar recair no melhor conhecimento disponível buscando, sempre que possível, o procedimento mais simples, menos invasivo, com rigor e no tempo mais racional procurando corresponder às expectativas dos pacientes. Os xenoenxertos disponíveis apresentam propriedades e desempenhos biológicos com resultados satisfatórios sendo essenciais em muitos dos processos regenerativos do tecido ósseo contribuindo para a resolução de situações clínicas complexas.

Palavras-chave: osso alveolar; expansão alveolar; regeneração óssea; osso autógeno; xenoenxerto; implantes dentários.

Justificação do tema e Objectivo:

A reabilitação oral implanto-suportada está condicionada a uma miríade de fatores, de entre os quais é essencial destacar a disponibilidade óssea, que se afirma como um dos mais significativos na decisão clínica.

Na presença de defeitos ósseos do complexo maxilo-facial durante uma reabilitação, o médico dentista encontra-se perante um desafio profissional que se reflete principalmente a nível estético e funcional. Estes desafios tornam-se ainda mais acentuados quando associados a estados de desdentação. Num período de 6 meses, após a perda da peça dentária, está descrita uma perda de osso que pode ir de 29 a 63% e de 11 a 22% nos sentidos horizontal e vertical, respectivamente⁽¹⁾.

No entanto, o diverso tipo de defeitos ósseos com que se pode deparar pode ser condicionante dos materiais e técnicas a usar. Os defeitos ósseos podem classificar-se da seguinte forma: a) verticais, b) horizontais, c) combinados (perda horizontal e vertical simultânea), d) fenestrações e deiscências (academicamente incluídas na mesma categoria). É, então, perante o tipo de defeito com que se depara, a sua localização, tamanho e forma, que o clínico deve saber escolher a melhor técnica a adoptar e o biomaterial indicado, sendo conhecedor de todas as vantagens e desvantagens de ambos. À partida, a decisão deve recair sobre a díade material/técnica que seja mais simples, menos invasiva, tenha menor risco de complicações e atinja os resultados esperados no menor intervalo de tempo possível⁽²⁾.

Um enxerto ósseo para poder ser considerado como tal, deve possuir pelo menos uma das seguintes propriedades: osteoindução, osteocondução, osteopromoção e osteogénese⁽³⁻⁶⁾.

A capacidade de osteoindução de um enxerto pressupõe que este possa promover a formação de tecido ósseo num local onde não seria habitual (heterotópico), através da sua capacidade de induzir as células pluripotenciais do hospedeiro a diferenciarem-se em células osteoblásticas, ou nas suas precursoras; a osteocondução está relacionada com a possibilidade do material de enxerto constituir uma matriz capaz de servir como suporte e guia ao crescimento de tecido ósseo e, deste modo, à migração das células osteoprogenitoras da periferia para o centro do defeito; a osteopromoção reside na exacerbação de uma normal formação óssea, num local onde esta já seria possível (ortotópico); a osteogénese é a capacidade de um enxerto possuir em si mesmo células formadoras de tecido ósseo bem como a matriz que as suporte para que estas desempenhem um papel eficaz no local de destino (contendo todos os elementos necessários para uma formação óssea direta), desde que lhes seja assegurado um suporte nutricional e metabólico⁽⁷⁾.

Apesar dos autoenxertos (onde o dador e o recetor são o mesmo sujeito) serem ainda considerados o *gold standard* da regeneração óssea, pelo facto de apresentarem todas as características anteriormente descritas, apresentam limitações, principalmente devido ao reduzido volume que é possível extrair e à exigência de um local secundário onde é efectuada a colheita, que por si só pressupõe mais um acto cirúrgico e invasivo. Como alternativa existem os aloenxertos (provenientes dos bancos de ossos ou de dadores em morte cerebral), xenoenxertos (provenientes de uma espécie animal diferente da do hospedeiro) ou mesmo materiais aloplásticos (sintetizados em laboratório,

geralmente compostos de fosfato de cálcio e/ou biovidros) que são usados por si só, ou combinados com osso autógeno.

Tendo em mente todas as alternativas terapêuticas, os substituintes ósseos, para além de serem considerados alógenos, xenógenos ou sintéticos, devem ser sempre biocompatíveis, isentos de capacidade antigénica, e passíveis de esterilização, não descurando jamais as capacidades mecânicas exigidas (similares ao tecido ósseo que pretendem substituir) e mantendo-se fáceis de manusear⁽⁸⁾. Com efeito, para uma boa regeneração óssea é desejável que o material possua propriedades físicas, químicas e mecânicas semelhantes às do tecido em questão. Neste sentido, apresentam-se de particular importância os enxertos de origem natural.

Considerando a larga experiência e o notável volume de trabalhos realizados sobre regeneração óssea e xenoenxertos no Laboratório dos Tecidos Duros da Universidade de Coimbra, torna-se incontornável a elaboração deste trabalho alicerçado em todo o conhecimento já produzido nesta área.

A presente monografia de revisão tenta definir as situações clínicas em que é necessário e exequível recorrer a técnicas regenerativas, para aumento do tecido ósseo disponível, com a utilização de xenoenxertos, caracterizando e definindo as suas vantagens e desvantagens técnicas e biológicas face a outros materiais e/ou técnicas cirúrgicas.

Dinâmica do tecido ósseo

Para melhor compreender os mecanismos regenerativos é necessário ter em mente a dinâmica do tecido ósseo. De facto, O osso está em atividade constante num processo contínuo de remodelação. Este processo consiste na reparação ou substituição do tecido ósseo danificado ou em má posição, através da reabsorção pelos osteoclastos e posterior formação pelos osteoblastos. De igual forma, ao ser aplicado um material de substituição óssea, pretende-se que este seja gradualmente reabsorvido pelo organismo, e substituído por novo tecido ósseo. Caso não seja possível, é de considerar que, pelo menos, seja formado novo osso contíguo ao biomaterial e que o venha a englobar completamente.

Ainda que a principal preocupação e atenção na colocação de um material de substituição óssea seja quase sempre dirigida para as células da linha osteogénica (constituindo a sua presença um nítido predomínio nas primeiras fases de osteointegração), os osteoclastos são inúmeras vezes as primeiras células ósseas a tomar contato com o biomaterial. Neste âmbito, os osteoclastos poderão desempenhar, um importante papel na preparação da superfície dos biomateriais para posterior adesão e atividade dos osteoblastos. De fato, e ao contrário do que se poderia pensar, normalmente não há formação de novo osso sem primeiro haver uma certa actividade osteoclástica do material de enxerto. A este respeito importa referir a conformação das lacunas de Howship, lacunas de reabsorção provocadas pelos osteoclastos nas superfícies ósseas, cujas concavidades constituem locais estratégicos e privilegiados para a formação de matriz osteóide e a sua posterior mineralização. A sua geometria conformacional, dimensão, composição, e microarquitetura reúnem as características ideais para o desenvolvimento e actividade das células da linhagem osteoblástica.

Além da sua forma e composição, parece haver uma aglomeração local de iões e/ou factores de crescimento, que são libertados da matriz óssea aquando da sua reabsorção, assim como a estimulação dos mecanismos de angiogénese⁽⁹⁾. Compreende-se facilmente que os osteoclastos, na sua actividade de reabsorção de matriz mineralizada (de origem natural ou sintética), para além do seu directo envolvimento na reparação de áreas ósseas danificadas e no equilíbrio homeostático do cálcio, estejam também, e sobretudo, a preparar estas superfícies, possibilitando condições para uma posterior e eficaz colonização pelas células da linhagem osteoblástica. Esta dinâmica osteoclástica está na base dos tão característicos processos de *creeping substitution* de enxerto ósseo.

O *footprint* deixado pela actividade osteoclástica terá uma topografia de excelência para a indução de um fenótipo osteoblástico. Os materiais de enxerto ósseo devem, por isso, ser bastante semelhantes ao tecido ósseo humano, criando condições para o desenrolar do processo de remodelação óssea.

Cinética dos processos de cicatrização e regeneração óssea de enxertos

Tendo em vista uma abordagem esclarecedora dos xenoenxertos, torna-se imprescindível iniciar com a compreensão dos processos envolvidos na cicatrização e regeneração, traçando uma perspetiva geral da dinâmica e evolução temporal e espacial do processo de regeneração óssea e osteointegração de materiais de substituição óssea, tomando como exemplo um defeito ósseo preenchido com um material de enxerto em grânulos.

No decurso do processo de cicatrização e regeneração óssea propriamente dito, associado à aplicação de materiais de substituição visando o preenchimento de defeitos ósseos podemos considerar várias fases. Numa primeira fase, devido à agressão provocada pelo ato cirúrgico e colocação dos materiais, observa-se o imediato desenvolvimento de um hematoma e, deste modo, a formação de uma matriz provisória neste local. Esta matriz provisória consiste, essencialmente, numa rede de fibrina (derivada da activação dos sistemas de coagulação), contendo numerosos factores moleculares, que estimulam o processo de regeneração óssea. A retenção, organização e riqueza do coágulo é, pois, considerada como um pré-requisito essencial para a migração das células, proporcionando os componentes estruturais e bioquímicos responsáveis pelo início, desenvolvimento e controlo do processo de cicatrização. Depois da formação do hematoma segue-se uma resposta inflamatória aguda (também comum a todos os processos de cicatrização) com o aparecimento de um tecido de granulação, sendo o coágulo invadido por polimorfonucleares, monócitos e macrófagos e por moléculas bioativas que promovem, o influxo de células pluripotenciais, ativam os processos mitóticos e estimulam a angiogénese local⁽³⁾.

Os numerosos fatores de crescimento e diferenciação libertados, durante esta resposta inflamatória, atuam como agentes de atração quimiotática para a migração de células brancas do sangue e células osteoprogenitoras para o local da ferida⁽⁵⁾.

Importa sublinhar que, na cicatrização óssea a população osteogénica é proveniente maioritariamente da medula óssea incluindo células mesenquimatosas indiferenciadas (*mesenchymal stem cells* - MSC), células do estroma e em menor escala, das células de revestimento ósseo e osteoblastos que poderão derivar das superfícies ósseas expostas pelo traumatismo. Recentemente, foi demonstrada a

existência de células osteoprogenitoras na circulação periférica, com uma concentração muito mais elevada do que inicialmente estava estabelecida⁽¹⁰⁾. Por outro lado, tem também vindo a ser confirmado que as células endoteliais podem diferenciar-se em células com um fenótipo osteoblástico. De fato, há cada vez mais evidências que apontam para um ancestral comum entre células endoteliais e células da linha osteoblástica. As células endoteliais parecem, assim, poder diferenciar-se em células com fenótipo osteoblástico. Os factores de crescimento vaso-endotelial (*vaso-endothelial growth factors* – VEGF) e a endotelina-1 estão envolvidos no mecanismo de sinalização entre as estruturas vasculares e ósseas, revelando-se como elementos cruciais nos mecanismos de angiogénese, indispensáveis aos processos de formação óssea.

As células mesenquimatosas indiferenciadas têm capacidade de se diferenciarem numa grande variedade de tipos celulares, dependendo do seu habitat e dos factores reguladores presentes no meio. Entre estas estão as células da linha osteocondral que, num meio ósseo, têm o potencial de se diferenciarem em condroblastos ou osteoblastos dependendo, em geral, das condições de estabilidade e da tensão de oxigénio. Em locais estáveis e bem vascularizados a maior parte destas células diferencia-se em osteoblastos, enquanto que em locais mecanicamente instáveis e menos vascularizados têm tendência a diferenciar-se em condroblastos. A este respeito, é importante assinalar a existência de diferentes gradientes de vasos sanguíneos entre as regiões mais periféricas e as regiões mais centrais dos defeitos. Nas zonas mais periféricas é sempre visível uma quantidade assinalável de vasos sanguíneos acompanhando geralmente um padrão de ossificação tipicamente intramembranosa. Por outro lado, nas zonas de transição para as regiões mais centrais a densidade de vasos é geralmente bastante menor, implicando, muitas vezes, a conversão para um tipo de ossificação endocondral conduzindo ao aparecimento de uma matriz cartilágnea. Este aspecto pode justificar, pelo menos em parte, porque é que a formação de novo tecido ósseo é sempre bastante maior junto às margens dos defeitos, sendo bastante menor, nas zonas centrais⁽¹¹⁾. Nestas regiões, encontra-se geralmente, maior quantidade de tecido conjuntivo e poucos vasos sanguíneos, necessitando normalmente de muito mais tempo para a formação de tecido ósseo.

Por outro lado, as características do local receptor onde se coloca o enxerto, nomeadamente a sua estabilidade mecânica, suprimento sanguíneo e tensão de oxigénio, vão determinar, muitas vezes, o aparecimento de uma ossificação intramembranosa ou endocondral e a eficácia clínica da intervenção⁽¹²⁾.

Mais uma nota, para sublinhar que a vascularização fornece não só o fluxo de oxigénio e nutrientes necessários à síntese de matriz óssea como também um suprimento de cálcio e fosfato, representando também uma fonte de, células hematopoéticas, células da linha osteoclástica e até mesmo células da linha osteoblástica⁽¹³⁾.

Os períodos marcados por um predomínio dos processos de remodelação são caracterizados por uma reabsorção progressiva das áreas de tecido ósseo imaturo (inicialmente formado), em paralelo com a degradação, desgaste e fragmentação de muitas partículas de enxerto⁽¹¹⁾. Com efeito, os processos de reabsorção osteoclástica verificados nesta fase estão quase sempre associados a uma

biodegradabilidade dos biomateriais de enxerto, bem como ao progresso e desenvolvimento de um tecido ósseo organizado e perfeitamente funcional⁽⁴⁾.

Em síntese, após a aplicação de um material de enxerto ósseo num defeito, este vai sendo progressivamente ocupado por uma quantidade cada vez maior de trabéculas ósseas, seguindo-se um processo sequencial e centrípeto. Esta sequência é comum a todos os processos de regeneração óssea e osteointegração, qualquer que seja o tipo de enxerto utilizado. Contudo, o seu resultado final, em termos de qualidade e quantidade de tecido ósseo regenerado, está na dependência dos enxertos ósseos utilizados.

Modelos animais de estudo

A literatura é consensual no que concerne à utilização de modelos de experimentação animal como meio de excelência para o desenvolvimento de estudos na área da regeneração óssea. Estes têm uma contribuição ímpar na avaliação da eficácia biológica e funcional de vários substituintes ósseos. Assim, o primeiro passo no delineamento de um procedimento experimental, bem como na extrapolação dos seus resultados para o ambiente clínico, passa por uma correta escolha do modelo animal^(14, 15).

No âmbito da regeneração óssea, vários modelos podem ser utilizados, desde modelo bovino, primata, canino, porcino, e leporídeo. De todos os modelos animais enunciados, o coelho (modelo leporídeo) tem sido amplamente utilizado, com resultados de excelência, pelo grupo de investigação do Laboratório de Tecidos Duros da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, no qual esta monografia de revisão se insere. Esta utilização prende-se com a facilidade de manuseamento e metabolismo ósseo aproximado a animais de maior porte e ao homem⁽¹⁶⁾. Outro aspecto que não podemos deixar de mencionar relativamente a este modelo diz respeito às vantajosas características morfofuncionais e embriológicas dos locais anatómicos passíveis de serem selecionados para estudos de regeneração⁽¹⁷⁾. Para além das vantagens referidas, este modelo permite estudos de curta duração com defeitos de dimensão crítica (que compreendem a dimensão mínima a partir da qual não é possível a regeneração do defeito sem recurso a materiais de preenchimento) e a elaboração de dois defeitos por animal, possibilitando a comparação direta entre modalidades experimentais com redução da variabilidade individual e a consequente necessidade de um menor número de animais, de acordo com o descrito por Guerra⁽³⁾, Matos⁽⁴⁾, Martins⁽¹⁸⁾ e Palma⁽¹¹⁾.

Em resumo, a utilização de modelos experimentais animais é incontornável em estudos de regeneração óssea e já foi bem documentado^(3, 4, 11, 18) que a escolha do modelo experimental pode respeitar alguns dos princípios *standard* neste campo, ou seja, diminuição ao mínimo indispensável do número de animais utilizados, de forma a obter informação precisa em quantidade suficiente e diminuição na incidência ou severidade de procedimentos desumanos aplicados aos animais.

Xenoenxertos

Após a compreensão dos processos regenerativos, debruçemo-nos então sobre os xenoenxertos propriamente ditos. De acordo com o referido, um xenoenxerto é um material de substituição proveniente de uma espécie animal diferente do receptor. Apesar de ser possível a utilização de derivados de matrizes ósseas de espécies bovinas, porcinas, equinas e mesmo exoesqueletos de certas espécies de coral marinho, o seu conceito base é o mesmo: fornecer uma matriz natural e estável que permita suportar e guiar a proliferação das células da linha osteoblástica do hospedeiro – osteocondução⁽¹⁹⁾.

Numa primeira análise, os xenoenxertos dividem-se em dois grandes grupos, no respeitante à sua constituição química: os compostos com uma base de hidroxiapatite e os compostos com uma base de carbonato de cálcio⁽²⁰⁾. Este último grupo é composto essencialmente pelos enxertos coralinos, sob a forma de aragonite. Apesar de partilharem a mesma base química, a organização e microestrutura física dos materiais de enxerto podem ser diferentes. Um dos factores que para isto contribui é a acção da temperatura. Os processos de remoção de matéria orgânica das matrizes ósseas através de temperatura levam a alterações da hidroxiapatite, sendo que quanto mais alta a temperatura a que as matrizes forem expostas, maiores são os seus graus de pureza e cristalinidade⁽²¹⁾. A maior cristalinidade, no entanto retira-lhe capacidades de remodelação.

Após remoção do conteúdo orgânico, a porosidade do material pode também aumentar, devido ao maior número de poros da matriz mineral e das dimensões de cada um⁽²⁰⁾. No entanto, a sinterização das matrizes (que ocorre sempre a altas temperaturas) pode inverter a tendência, e conduzir a uma diminuição da porosidade. Tal facto é causado pelo aumento da dimensão dos cristais de hidroxiapatite. A calcinação das matrizes minerais a mais baixas temperaturas (600 °C) parece ser suficiente para as desproteinizar, enquanto se mantém uma elevada porosidade⁽²¹⁾.

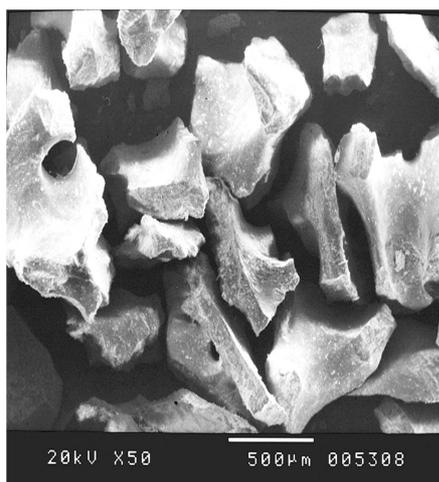


Figura 1 – Morfologia, em microscopia electrónica de varrimento, do Bio-Oss® granular (gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Fernando Guerra)

Os derivados de matriz óssea animal (maioritariamente de origem bovina), como por exemplo o Bio-Oss® (Geistlich Pharma AG, Switzerland) (Figura 1), são submetidos a processos físico-químicos que eliminam toda a porção orgânica, mantendo intacta a estrutura mineral. A esterilização por raios gama contribui também para a diminuição do potencial antigénico e inflamatório do material de enxerto. A matriz mineral resultante tem uma organização estrutural muito semelhante à do tecido ósseo humano, com elevada porosidade, fornecendo, pois, uma ampla área de contacto para a integração com o novo tecido ósseo. É de notar, ainda, que a remoção do material orgânico na sua totalidade é mais teórica do que prática, pois alguns vestígios de proteínas podem permanecer em íntima relação com a matriz mineral. Este facto pode constituir uma explicação para a capacidade

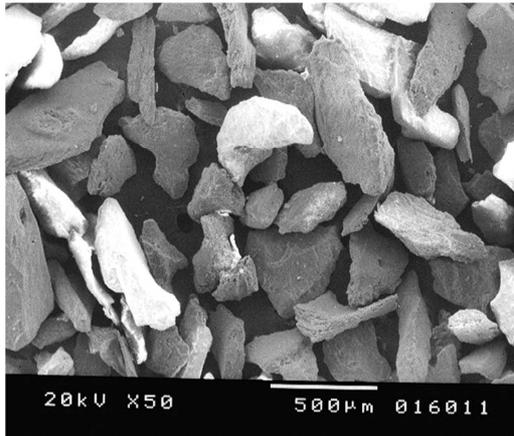


Figura 2 - Morfologia, em microscopia electrónica de varrido, do BioCoral® (gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Fernando Guerra)

osteopromotora do osso bovino desmineralizado⁽²²⁾. Por outro lado, a adição de colagénio do tipo I à matriz mineralizada pode aumentar e acelerar a adesão dos osteoblastos à matriz do xenoinxerto⁽²³⁾ e facilitar o manuseamento do material, diminuindo a sensibilidade técnica e permitindo melhor adaptação ao local que se pretende regenerar e menor perda de partículas^(3, 24). Os derivados do esqueleto do coral (maioritariamente de espécie *Porites*), como por exemplo o Biocoral® (INOTEB France) (Figura 2), são produto da transformação do carbonato de cálcio coralino em hidroxiapatite e fosfato tri-cálcico. A matriz resultante possui igualmente uma boa porosidade e interconetividade entre os poros, apesar de apresentar uma superfície de contacto inferior à da matriz bovina.

Embora biodegradáveis, o elevado teor de hidroxiapatite destes derivados coralinos (decorrente do seu processamento) torna a sua reabsorção mais lenta⁽²⁵⁾. Outros materiais de origem não-bovina surgiram entretanto no mercado, visando maioritariamente afastar os riscos de transmissão da encefalopatia espongiforme bovina (*bovine spongiform encefalopathy* - BSE)⁽³⁾. Estes derivados de origem porcina (Figura 3) ou equina são também teoricamente isentos de toda a matéria orgânica, parecendo apresentar propriedades e resultados comparáveis aos dos substituintes de origem bovina⁽²⁶⁻³⁰⁾.

Como é possível antever pelo parágrafo anterior, existe uma ampla variedade de opções quer em tipos de xenoinxertos, quer na sua forma de apresentação, quer nas especificidades das diferentes marcas de biomateriais. Assim, torna-se fundamental fazer uma pequena e muito sucinta viagem pelas formas de apresentação mais comuns e por algumas especificidades associadas aos materiais comercializados.

A dicotomia mais básica de diferenciação dos xenoinxertos em relação à sua forma de apresentação será a distinção entre materiais de enxerto em blocos ou em partículas ou grânulos. Ambas as formas podem ter uma microestrutura densa ou porosa, conforme se trata de osso cortical ou esponjoso, havendo ainda a hipótese de apresentar uma constituição mista⁽³¹⁾. Os blocos estão disponíveis em dimensões variadas e são conformados previamente à sua colocação, visando uma melhor adaptação ao defeito ósseo. Podemos considerar como uma variação dos blocos tradicionais as folhas de osso cortical que, quando hidratadas com fluídos como soro, sangue ou plasma, se tornam flexíveis, o que lhes confere um comportamento semelhante ao das membranas.

O particulado ósseo xenógeno consiste numa mistura de fragmentos resultantes da trituração de blocos de matriz óssea. Esta formulação é geralmente aplicada em locais a regenerar que não exijam tanto desempenho mecânico como aqueles em que são usados os blocos ou para compensação de

lacunas que possam existir aquando da colocação de blocos. A sua apresentação normalmente compreende partículas de granulometrias diferentes, que podem variar entre 250 a 2000 μm . A manipulação dos particulados é, no entanto, difícil. Mesmo quando hidratados, estes materiais não formam uma massa coesa e estável⁽³²⁾, pelo que o clínico se depara com algumas dificuldades na estabilização e possível deslocação de partículas, o que pode reduzir a quantidade de material disponível para o volume que se pretenda regenerar. Para otimizar o manuseamento e a eficácia destes materiais de enxerto, foram introduzidas algumas alterações no seu modo de apresentação, aparecendo a utilização de veículos transportadores, que permitem a injeção do material

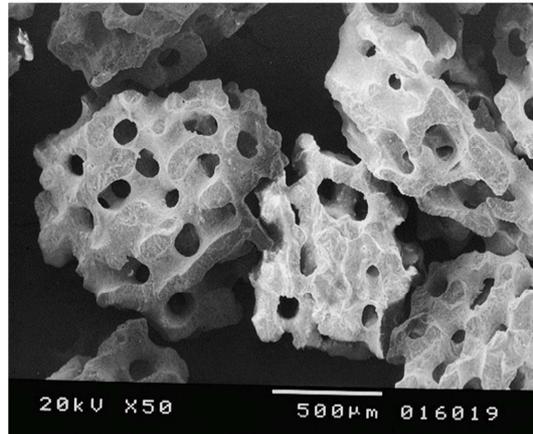


Figura 3 - Morfologia, em microscopia electrónica de varrimento, do OsteoBio@ granular, um enxerto de origem porcina (gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Fernando Guerra)

directamente no local desejado proporcionando uma forma mais simples de manuseamento. Neste âmbito (veículos transportadores) encontram-se vários hidrogéis que podem ter como base uma variedade de compostos, sendo os mais frequentemente comercializados baseados em ácido hialurónico ou carboximetilcelulose + glicerol, apresentando o primeiro maior viscosidade (tipo *putty*, se for liofilizado) do que o último (tipo gelatina). Estas formulações, quando comparadas, demonstram melhores resultados regenerativos com veículos à base de ácido hialurónico, sobretudo se liofilizado (Figura 4), apresentando um desempenho biológico e técnico mais eficaz^(11, 33). Por outro lado o hidrogel conduz à formação de uma matriz óssea menos robusta devido à migração inesperada das partículas, que pode levar a uma falha na manutenção do espaço, embora apresente uma pretensa facilidade de manuseamento⁽⁴⁾.

Como já foi referido, a presença de colagénio nas matrizes de xenoenxertos, pode potenciar as suas características, aumentando a possível osteopromoção por parte do enxerto⁽³⁴⁾. A sua incorporação pode ser nativa (quando o colagénio original do osso animal não é removido nos processos de fabrico) ou efectuada *a posteriori*. A manutenção do colagénio nativo depende do tipo de processamento a que o material de enxerto está sujeito, pois os processos térmicos de remoção proteica e de antigénios fazem com que a maioria do colagénio se perca. Quando o processamento se faz exclusivamente de forma química (por acção enzimática), o colagénio nativo é mantido na sua integridade, enquanto, simultaneamente, se garante a ausência de actividade antigénica que poderia causar reacções inflamatórias ou de rejeição. O desempenho deste tipo de enxertos já foi testado clínica⁽³⁵⁻³⁷⁾ e laboratorialmente⁽³⁸⁾, mostrando-se bastante eficiente.

A adição de colagénio após o processamento da matriz óssea pode adquirir variadas formas. De um modo semelhante ao que foi descrito para o hidrogel, a suspensão de um granulado (ou microgranulado) num gel de colagénio pretende conferir-lhe melhores características técnicas. A consistência do produto final irá depender do rácio sob a qual os compostos estão misturados. As partículas de enxerto podem, no entanto, não se encontrar suspensas mas sim envoltas em colagénio

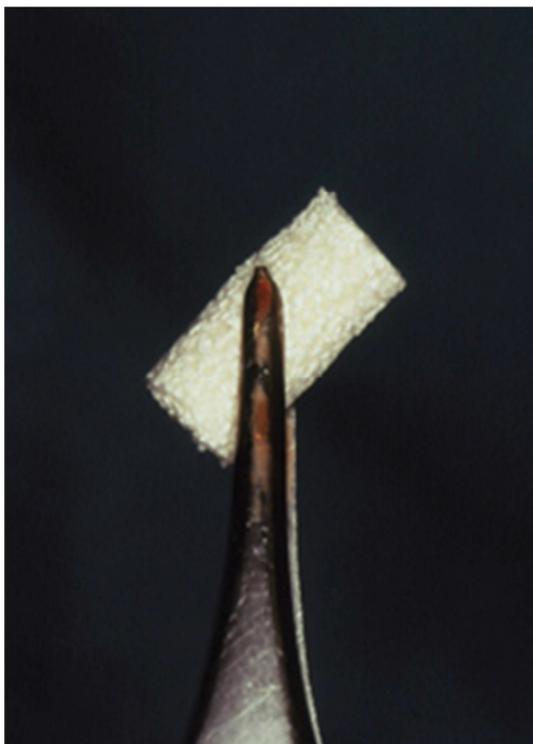


Figura 4 – Formulação do PepGen P-15® granular num hidrogel de hialurato de sódio liofilizado em cilindro (gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Fernando Guerra)

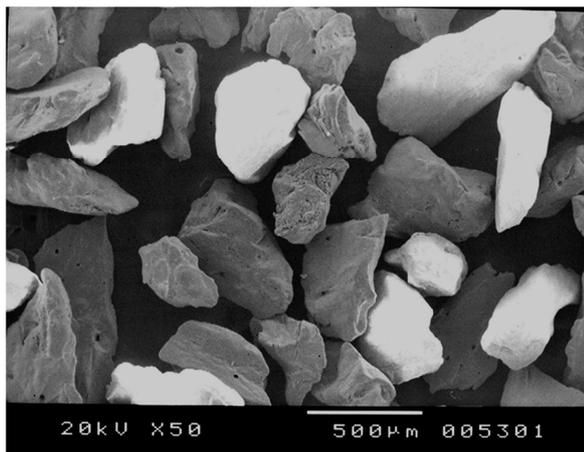


Figura 5 - Morfologia, em microscopia electrónica de varrimento, do PepGen P-15® granular (gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Fernando Guerra)

(que pode ser proveniente da mesma espécie animal do granulado ou não), sendo mais fácil e eficaz a sua coesão.

De um modo semelhante, o PepGen P-15® (Dentsply Friadent, Germany) (Figura 5) é também um material granulado com a particularidade de ser formado por grânulos de matriz óssea anorgânica de origem bovina

que têm adsorvida uma sequência sintética de 15 aminoácidos constituinte do colagénio tipo I. Deste modo, pretende apresentar as vantagens do colagénio tipo I, num fragmento envolvido no domínio da ligação celular, mas sem a preocupação de reacções inflamatórias ou antigénicas que possam surgir de uma origem biológica. Este composto induz, por mecanismos haptotáticos, uma fixação mais rápida das células da linha osteoblástica, aumentando deste modo a taxa de formação de tecido ósseo nos primeiros dias de cicatrização⁽³⁹⁾.

Ainda neste contexto, é importante realçar a existência de constantes atualizações e de novas formulações de materiais de enxerto ósseo que tentam colmatar falhas anteriores e corresponder a novas necessidades técnicas e/ou clínicas. Recentemente, caminhamos para o desenvolvimento de materiais biomiméticos com uma composição e estrutura capaz de alterar a interactividade da sua superfície e as respostas celulares. Com efeito, o progresso e optimização de uma grande variedade de metodologias de tratamento e controlo das características de superfície de muitos materiais de enxerto ósseo têm vindo a ser responsável pelo aparecimento de uma nova geração de biomateriais que apresenta uma funcionalização ou uma topografia estrategicamente pensada e desenhada de forma a estimular e modular a resposta celular e molecular no sentido pretendido^(40, 41). Hoje em dia as nanocaracterísticas da superfície parecem sobrepor-se à composição química do biomaterial, controlando, por si só, muitas funções celulares, reforçando a estreita correlação entre as

características físicas da superfície e o respectivo desempenho biológico e promovendo as capacidades osteoindutoras intrínsecas da superfície do biomaterial.

O futuro dos biomateriais de substituição óssea e da implantologia terá de passar obrigatoriamente pelo desenvolvimento e optimização de superfícies controladas e estandardizadas⁽¹⁸⁾.

Os materiais convencionais utilizados até hoje, com o objectivo de promover os mecanismos de regeneração óssea, apresentam sempre uma rugosidade de superfície geralmente considerada a nível de uma escala micro, sendo, no entanto, normalmente lisos, quando considerados a uma escala nano. Interessa, pois, a obtenção de superfícies que apresentem uma micro, sub-micro e uma nanorugosidade adequadas. É já hoje possível a modificação das características de superfície dos biomateriais, visando superfícies híbridas com diferentes rugosidades de modo a satisfazerem os interesses pretendidos⁽¹⁸⁾.

Uma nota final para realçar que a principal vantagem dos derivados xenógenos face a materiais aloplásticos reside nos factos de estes últimos serem reabsorvidos a velocidades imprevisíveis (quer muito rápido ou muito devagar) levando a resultados inconsistentes, bem como possuírem uma capacidade osteocondutiva bastante questionável. É ainda de referir que os materiais aloplásticos induzem mais inflamação tecidular e reacções de corpo estranho do que outros substituintes ósseos⁽⁴²⁾. Por outro lado, os xenoenxertos são, muitas vezes, preferidos aos aloenxertos devido ao receio da possível transmissão de doenças do dador para o hospedeiro.

Alguns princípios biológicos essenciais têm de ser cumpridos para que ocorram de forma favorável os processos de regeneração óssea num dado local cirúrgico: a) encerramento primário da ferida cirúrgica (para garantir, preferencialmente, uma cicatrização por primeira intenção); b) suprimento sanguíneo adequado e estimulação dos mecanismos de angiogénese (de modo a fornecer oxigénio e nutrientes) para além da presença de células pluripotenciais mesenquimatosas no local a regenerar; c) estabilidade local que permita a formação do coágulo; d) manutenção do espaço e distanciamento dos tecidos adjacentes (garantido a diferenciação das células osteogénicas, ou suas precursoras, em detrimento dos fibroblastos⁽⁴³⁾). Para melhor desempenharem estes dois últimos princípios, os xenoenxertos são muitas vezes associados a uma colocação de membranas (que podem ser reabsorvíveis ou não). As membranas não reabsorvíveis são constituídas por materiais sintéticos, como por exemplo, por politetrafluoroetileno expandido. É ainda vulgar o reforço estrutural das membranas não-reabsorvíveis com metais como o titânio.

As membranas reabsorvíveis têm a vantagem de não ser necessária uma segunda intervenção, para sua remoção depois do período necessário à regeneração, mas a sua rigidez é inferior e a exposição à cavidade oral durante a cicatrização pode levar à ineficácia da membrana e, possivelmente, da regeneração óssea. Estas membranas reabsorvíveis podem ser sintéticas sendo no entanto uma das mais utilizadas a de colagénio de origem suína, a Bio-Gide® (Geistlich Pharma AG, Switzerland). Porém, já está em fase de testes a utilização de um composto sintético polimérico (já usado para

regeneração tecidual em Periodontologia), o Atrisorb® (Atrix Laboratories Inc.), cujas características aliadas ao facto de ser uma membrana fluída lhe poderão reservar um lugar muito promissor nos processos de regeneração óssea, caso dê provas histológicas e clínicas⁽⁴⁴⁾.

Quando comparadas, as membranas reabsorvíveis e as não reabsorvíveis parecem mostrar-se igualmente eficazes⁽⁴⁵⁾. Apesar de essenciais, as membranas, para além da fixação celular na sua superfície e da exclusão celular do local cirúrgico, parecem não desempenhar um papel activo na regeneração óssea. Para colmatar esta lacuna, já está descrita a utilização de folhas flexíveis de osso xenógeno anteriormente referido, que, possuindo características de manuseamento semelhante às membranas, vêm acrescentar alguma capacidade osteopromotora ao processo regenerativo⁽⁴⁶⁾.

Recentemente, a utilização de biomoduladores tem vindo a mostrar-se como um trunfo a ter em conta. A associação de xenoenxertos a factores de crescimento ósseo, como o factor de crescimento humano recombinante derivado de plaquetas (*recombinat human platelet-derived growth factor - rhPDGF*) ou a proteína morfogenética de osso 2 (*bone morphogenic protein 2 - BMP2*), são importantes para a indução da formação de novo osso horizontal⁽³⁷⁾ e vertical⁽⁴⁷⁾. De igual modo, a engenharia de tecidos (através da utilização de células estaminais mesenquimatosas associadas a matrizes mineralizadas) demonstrou grande eficiência na elevação do seio maxilar⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, a utilização de plasma rico em plaquetas por si só ou associado a materiais xenógenos/aloplásticos não parece mostrar grande sucesso na regeneração óssea⁽⁴⁹⁾. No entanto, a evidência científica nesta área ainda é reduzida.

Havendo formação de novo osso através da utilização de xenoenxertos, a taxa de sobrevivência de implantes colocados em rebordos aumentados é similar àquela obtida com implantes colocados em rebordos não aumentados⁽⁵⁰⁾.

Assim, torna-se imprescindível abordar as utilizações dos xenoenxertos em situações clínicas específicas e de elevada prevalência, nomeando-as e dissertando um pouco sobre as soluções possíveis.

Aumento horizontal do rebordo alveolar

O rebordo alveolar é tido como de estrutura estreita (diminuído horizontalmente) necessitando, portanto, de ser aumentado quando a sua largura vestibulo-lingual/palatina não ultrapassa 4 milímetros. Para aumento horizontal do rebordo estão preconizadas 3 técnicas: regeneração óssea guiada (*guided bone regeneration - GBR*), *split-crest* e blocos tipo *onlay*, e qualquer uma delas permite a colocação imediata de implantes desde que se consiga garantir a estabilidade primária do(s) implante(s)⁽⁵¹⁾. Caso tal não aconteça, é preferível efectuar a colocação de implantes nouro tempo cirúrgico, após o aumento ósseo do rebordo.

A regeneração óssea guiada consiste, sucintamente, em usar uma membrana aposta ao rebordo, criando e protegendo um determinado volume que delimita a área onde se pretende que seja formado

novo osso. O coágulo transporta para o local os fatores de crescimento e as células pluripotenciais e formadoras de osso, enquanto a membrana exclui as células formadoras de tecidos moles. A sua combinação com xenoenxertos em regeneração óssea guiada demonstra um bom alargamento do rebordo em análises histológicas e densitométricas⁽⁵²⁾.

Na técnica *split-crest* é efectuada uma incisão na crista óssea da zona desdentada onde depois, com o auxílio de expansores, se separa a cortical vestibular da cortical lingual/palatina. São feitas incisões verticais de descarga a fim de reduzir a tensão e minimizar o risco de fratura da tábua vestibular. O espaço obtido é preenchido por um biomaterial, em blocos ou em grânulos, que pode ser recoberto com uma membrana. A sensibilidade técnica deste método é uma desvantagem para a sua utilização.

No aumento horizontal com blocos de osso tipo onlay, estes são geralmente aparafusados ao rebordo, de modo a permitir um justo contato (que garante a vascularização) e evitando a movimentação dos blocos. Deste modo, em primeira linha para este método surgem os enxertos autógenos (geralmente intra-orais) ou alógenos frescos congelados, sendo preferíveis os primeiros devido à menor exacerbação inflamatória pós-operatória⁽⁵³⁾. Os xenoenxertos podem ser aqui usados em partículas para preencher eventuais lacunas entre os blocos e o rebordo, embora seja possível utilizar grânulos de ósseo autógeno se a quantidade de osso obtida em bloco for excedente à necessária.

Jensen e colaboradores⁽⁵⁴⁾ constataram que o uso de blocos autógenos garante melhores resultados e menor ocorrência de complicações do que o uso de partículas, com ou sem associação a membranas. Na mesma revisão, referem que o uso de membranas reabsorvíveis oferece maior ganho ósseo e menor necessidade de procedimentos regenerativos adicionais. Foram obtidas conclusões semelhantes por Esposito⁽⁵⁵⁾ quando comparada a utilização de osso autógeno, com ou sem membrana, com a associação de Bio-Oss® e uma membrana, sendo favorecido o osso autógeno em ambos os casos. Foi também associado um maior risco de falha do implante ao uso de Bio-Oss®, embora não seja estatisticamente significativo.

Seja qual for a técnica usada para aumentar a largura do rebordo alveolar, quando são colocados implantes em osso regenerado, as taxas de sobrevivência dos implantes são semelhantes às dos implantes colocados em osso pristino⁽⁵⁶⁾, sem haver, no entanto, evidência de alto nível de significância que dite qual é o melhor método para a expansão óssea.

A falta de dimensão horizontal do rebordo alveolar nem sempre se traduz numa diminuição absoluta da sua largura. Por vezes, há defeitos localizados que não impedem a colocação nem a estabilidade primária de implantes, mas deixam expostas algumas das suas espiras, podendo comprometer a osteointegração ou permitir uma infiltração microbiológica, com conseqüente infeção, afectando o prognóstico da reabilitação, sobretudo se a superfície do implante for rugosa. Uma deiscência é um defeito da crista óssea causado pelo facto de a espessura desta ser mais reduzida do que a espessura do restante osso alveolar, levando a que o corpo do implante não fique totalmente incorporado no osso, e pode resultar numa recessão gengival, caso não seja tratada. Este pormenor faz com que seja por vezes necessário aliar à regeneração óssea a regeneração de tecidos moles a fim de garantir a estética da reabilitação. Uma fenestração é o resultado de uma diminuição da

espessura, em determinado local, do osso alveolar em relação à sua crista, e manifesta-se pela exposição do implante de forma semelhante a uma janela na cortical óssea. Estes defeitos decorrem, muitas vezes, no seguimento de problemas periodontais ou processos inflamatórios exacerbados como, por exemplo, um abscesso periapical com fístula que cria uma concavidade exagerada na tábua óssea vestibular. A regeneração de deiscências ou fenestrações é feita essencialmente através de regeneração óssea guiada concomitante à colocação do implante⁽²⁶⁾. A associação de membranas a xenoenxertos ou aloplásticos mostra melhores resultados na osteocondução para este tipo de defeitos⁽⁵⁷⁾. Como a quantidade de material necessária é reduzida, torna-se possível usar coletores para aproveitar os fragmentos ósseos resultantes da preparação do leito do implante ou de um local de colheita secundário (intra-oral), com especial atenção para a possível contaminação do material⁽⁵⁸⁾.

Aumento vertical ou combinado do rebordo alveolar

Um rebordo ósseo que possua mais de 7 milímetros de altura é considerado um rebordo com altura suficiente para ser reabilitado com implantes. Uma altura inferior à indicada pode pressupor a utilização de técnicas de aumento ósseo vertical, no caso de não se pretender a utilização de implantes curtos. Os métodos mais documentados na literatura, e, por isso, mais usados são a utilização de osso autógeno (de origem intra- ou extra-oral) em blocos tipo *onlay* ou particulado e sustentado por membranas (regeneração óssea guiada)⁽⁵⁴⁾. No entanto há também indicações para a aplicação de osso xenógeno ou autógeno em blocos tipo *inlay* ou de técnicas de osteogénese por distração óssea. Este último método consiste numa osteotomia segmentar do osso alveolar e colocação de dispositivos de distração que irão forçar a elevação da crista óssea em cerca de meio milímetro por dia, seguida de um período de consolidação e mineralização⁽⁵⁹⁾. A osteodistração elimina a necessidade de colher osso ou usar substituintes, no entanto, não pode ser usada em rebordos em “lâmina-de-faca” (que não possuam largura adequada) e acarreta maior custo do que, por exemplo, a regeneração óssea guiada⁽⁵⁵⁾.

O método de blocos *onlay* é análogo ao descrito para o aumento ósseo horizontal, exceto que a fixação dos blocos será sobre a crista óssea e não sobre a cortical.

O método *inlay*, como o nome sugere, consiste na separação da crista óssea do restante osso alveolar e seguida interposição de material de enxerto ósseo. É semelhante ao método *split-crest*, mas aplicado no sentido vertical. Os blocos de biomaterial sustentarão a crista óssea e os espaços remanescentes devem ser preenchidos com grânulos ou blocos de origem xenógena, autógena, alógena, sintética ou uma combinação dos anteriores. A fixação dos enxertos com parafusos pode não ser necessária, caso o material utilizado seja capaz de manter o espaço sem se deslocar, o que pode reduzir o risco de fratura dos blocos de osteotomia⁽⁶⁰⁾.

Novamente, as técnicas supracitadas permitem a colocação imediata ou diferida de implantes, conforme se consiga ou não assegurar a sua estabilidade primária.

É necessário ter em conta que nem sempre a regeneração óssea é o método a seguir, mesmo quando o osso alveolar disponível não possui a altura convencionada para a colocação de implantes. Por exemplo, em mandíbulas atroficas, pode ser preferível a utilização de implantes curtos (com

menos de 7 milímetros de comprimento) em detrimento de procedimentos de aumento vertical do osso, porque a probabilidade de fracasso dos implantes curtos é menos significativa do que a morbidade associada ao pós-operatório de uma cirurgia de enxerto, e logo, às suas possíveis complicações⁽⁶¹⁾.

Elevação do seio maxilar

A elevação do pavimento do seio maxilar é um tipo de aumento vertical do osso disponível que merece especial atenção, não só pela sua complexidade como também pelo facto de ser amplamente documentada. Novamente aqui, a necessidade de aumento da disponibilidade óssea nem sempre é clara. É possível a utilização de implantes curtos a fim de evitar os procedimentos regenerativos, mas o seu desempenho e a sua taxa de sobrevivência a longo prazo carecem de mais conhecimento científico⁽⁶²⁾.

A técnica descrita por Boyne⁽⁶³⁾ para elevação do pavimento do seio maxilar é hoje em dia conhecida por abordagem por janela lateral. Após a incisão com descarga e descolamento de espessura total do vestíbulo lateral, é feita a osteotomia da parede lateral do seio, numa forma quadrangular. O fragmento de osso obtido pode ser levantado para dentro do seio, formando o novo limite inferior do mesmo. A membrana de Schneider é descolada do pavimento original do seio, sendo o espaço resultante preenchido com osso autógeno particulado, colhido da crista ilíaca do paciente. A fim de eliminar esta segunda ferida cirúrgica, podem aplicar-se substituintes ósseos como os xenoenxertos, que apesar de não formarem uma quantidade de osso tão grande como o osso autógeno garantem resultados comparáveis e previnem a re-expansão tardia do seio maxilar devido à sua taxa de reabsorção mais lenta^(28, 64, 65). Note-se a presença de septos fibrosos que, por vezes, dividem internamente o seio maxilar. Nos casos em que tal acontece, e em que tais septos atravessam a zona que se pretende regenerar, devem ser feitas duas janelas, uma distal e outra mesial ao septo.

Summers⁽⁶⁶⁾ desenvolveu uma abordagem diferente ao seio maxilar, mais conservadora e originalmente descrita por Tatum em 1986⁽⁶⁷⁾. O acesso ao pavimento do seio é feito através da crista óssea, recorrendo a osteótomos de extremidade convexa. Ao chegar a uma distância de cerca de 1,5 mm da membrana do seio, o osteótomo liberta o restante osso do pavimento do seio, que é elevado juntamente com a membrana. Um descolamento da membrana cria uma loca onde é depositado o material de preenchimento. O osso alveolar resultante da osteotomia na crista pode ser colhido de imediato, não havendo necessidade de um local secundário de colheita, reduzindo a morbidade inerente ao processo de aumento ósseo. Ainda assim, e caso a quantidade obtida não seja suficiente para preencher a cavidade realizada, pode haver uma mistura de osso autógeno com outro substituinte, havendo aqui novamente a indicação para utilização de xenoenxertos. A abordagem pela crista, apesar de menos invasiva, oferece menos altura de novo osso do que a abordagem por janela lateral⁽⁶⁸⁾.

Várias outras modificações surgiram à técnica de Tatum desde então, como o uso de um balão insuflável para elevar a membrana do seio⁽⁶⁹⁾, mantendo-se ainda a técnica de Summers como o método *standard* para elevação do pavimento do seio maxilar através da crista alveolar. Cosci, em

2000⁽⁶⁸⁾, sugeriu o uso de brocas atraumáticas para remover todo o osso e atingir a membrana de Schneider sem a perfurar, sendo esta elevada de seguida. Comparando directamente este método com a técnica de Summers, o primeiro foi relatado como sendo mais rápido e tendo melhor peri- e pós-operatório, preferido então pelos pacientes⁽⁷⁰⁾.

Quando abordado o seio maxilar por janela lateral, não havendo então osso autógeno prontamente disponível, as condições para a aplicação de xenoenxertos particulados são favoráveis^(29, 71, 72). Aqui, o único propósito da mistura com osso autógeno será o aumento da quantidade de material disponível pois os resultados da regeneração usando osso bovino desmineralizado não são inferiores ao mesmo conjugado com osso cortical autógeno^(73, 74), voltando a ser vantajoso o facto de não ser necessário uma ferida cirúrgica para colheita do osso. Mais, há sugestão na literatura de que a reabsorção do enxerto de osso autógeno é mais rápida do que a de um xenoenxerto, podendo ser demasiado rápida para uma boa regeneração, o que se traduz numa perda de volume do enxerto que, num estudo animal, atingiu uma média de perda de 65% do volume original⁽⁷⁵⁾. Pode mesmo dar-se o caso de haver nova expansão do volume do seio devido à reabsorção do material de enxerto, pelo que é então sugerida a mistura de osso autógeno com um xenoenxerto, ou exclusivamente o segundo, para contrariar esta tendência⁽²⁾.

Apesar da formação de novo osso ser já um dado adquirido na utilização de xenoenxertos, existe um relato recente na literatura, de um estudo animal, em que se alerta para uma possível limitação destes biomateriais, em que após a colocação imediata de implantes em alvéolos aumentados através de elevação do seio, a interface implante-osso criada era estatisticamente superior quando usado osso autógeno do que quando usado exclusivamente o xenoenxerto Bio-Oss®. A origem do osso autógeno não se mostrou relevante e a proporção em que este poderia ser misturado com o material xenógeno não alterou significativamente os resultados⁽⁷⁶⁾.

De forma semelhante, e apesar de já ter sido referenciada no presente artigo como favorável, a utilização de biomoduladores necessita de ser estudada exaustivamente pois os seus resultados carecem de esclarecimento: há referência recente na literatura a casos onde a associação de Bio-Oss® e BMP2 apresentou resultados inferiores àqueles obtidos exclusivamente com Bio-Oss® no preenchimento do seio maxilar através de janela lateral⁽⁷⁷⁾.

Critérios de decisão

Após analisadas as situações clínicas que podem requerer procedimentos regenerativos é importante referir algumas premissas que permitam caracterizar a utilização dos xenoenxertos para aumento da disponibilidade óssea para uma reabilitação com implantes.

A estabilidade primária do implante depende das características do local a regenerar e da forma de apresentação do material de enxerto, mas a origem desse material não decide se o implante poderá ou não ser colocado de imediato. Após a regeneração do osso com xenoenxertos e colocação de implantes, num segundo tempo cirúrgico, a taxa de sobrevivência dos implantes é muito elevada, podendo estes ser postos em carga num intervalo de 30 dias^(56, 78, 79). A colocação imediata de implantes é possível em paralelo com a utilização de xenoenxertos.

As taxas de sucesso da regeneração óssea do rebordo alveolar podem estar mais relacionadas com a sensibilidade técnica e experiência do operador do que com o material usado. A sobrevivência dos implantes pode dever-se ao osso alveolar original que permanece em contato com o implante e não ao osso regenerado⁽⁷⁹⁾.

As complicações dos procedimentos regenerativos são comuns (e mais frequentes no aumento ósseo vertical), e podem levar ao fracasso da regeneração e conseqüente impossibilidade de reabilitação, pelo que os prós e contras devem ser pesados individualmente para cada caso clínico⁽⁸⁰⁾. Em adição, há alternativas terapêuticas que podem contornar a necessidade de aumento do volume ósseo em casos que o prognóstico da regeneração possa ser reservado.

A evidência científica ainda não tem estabelecidos quais os critérios que deverão levar à escolha de um método ou material sobre outros. As tentativas existentes de formulação de *guidelines* para orientar os médicos dentistas na decisão clínica⁽⁵¹⁾ carecem de confirmação sob alto nível de significância, pelo que esta deve tentar recair sobre o procedimento mais simples e menos invasivo, que o operador consiga desempenhar com maior celeridade e rigor e que possa corresponder às expectativas⁽²⁾.

Conclusões

O desempenho dos xenoenxertos demonstra, com provas dadas, que são auxiliares imprescindíveis na formação de novo osso, de boa qualidade e estrutura, capaz de sustentar uma reabilitação protética com implantes. A disponibilidade comercial destes materiais constitui também um atrativo que contribui para o seu uso generalizado, associados ou não a membranas.

Os defeitos ósseos existentes nos maxilares necessitam de procedimentos regenerativos na sua resolução clínica, com indicação para o uso dos materiais xenógenos, o que permite alargar o leque de possibilidades da reabilitação oral com recurso a implantes dentários. Dentro destas situações de deficiente disponibilidade óssea destaca-se a elevação do pavimento do seio maxilar onde os xenoenxertos são a opção de primeira linha.

O clínico quando deparado com a necessidade de escolha do xenoenxerto a utilizar, deve ser dotado da capacidade de eleger a forma de apresentação e o material que mais se adequam ao caso clínico particular.

Não obstante, são necessários estudos em maior escala e a longo prazo, no mais elevado nível de evidência, que permitam a evolução destes materiais e a correta avaliação da sua utilização nas diversas situações clínicas.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Fernando Guerra, ao Dr. Rui Isidro Falacho, à Prof. Doutora Maria Helena Figueiredo, à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, em especial à Área de Medicina Dentária, sem os quais a realização deste trabalho nunca teria sido possível.

Referências:

1. Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23:1-21.
2. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:237-59.
3. Guerra FADRA. Biomimética: formulações haptotáticas para aplicação em regeneração óssea [Tese de Doutorado]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2003.
4. Matos SMA. Aplicação de matrizes enriquecidas com moduladores biológicos na regeneração de tecidos periodontais e tecidos ósseos [Tese de Doutorado]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2008.
5. Attawia M, Kadiyala S, Fitzgerald K, *et al*. Cell-based approaches for bone graft substitutes. In: Laurencin CT, editor. *Bone Grafts Substitutes: ASTM International*; 2003. p. 126-41.
6. Boyan BD, McMillan J, Lohmann CH, *et al*. Bone graft substitutes: Basic information for successful clinical use with special focus on synthetic graft substitutes. In: Laurencin CT, editor. *Bone Grafts Substitutes: ASTM International*; 2003. p. 231-59.
7. Brunsvold MA, Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontology* 2000. 1993;1(1):80-91.
8. Baldini N, De Sanctis M, Ferrari M. Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. *Dental Materials*. 2011;27(1):61-70.
9. Judas F, Palma P, Falacho RI, Figueiredo H. Estrutura e dinâmica do tecido ósseo. Coimbra:Clínica Universitária de Ortopedia, HUC. 2012.
10. Undale A, Srinivasan B, Drake M, *et al*. Circulating osteogenic cells: characterization and relationship to rates of bone loss in postmenopausal women. *Bone*. 2010 Jul;47(1):83-92.
11. Palma PJR. Estudo de novas formulações para regeneração óssea em defeitos de dimensão crítica. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2009.
12. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol*. 2008 Oct;19(5):459-66.
13. Ripamonti U, Petit JC, Teare J. Cementogenesis and the induction of periodontal tissue regeneration by the osteogenic proteins of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Periodontal Res*. 2009 Apr;44(2):141-52.
14. Hollinger JO, Kleinschmidt JC. The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg*. 1990 Jan;1(1):60-8.
15. Goldstein SA. Tissue engineering: functional assessment and clinical outcome. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;961:183-92.
16. Holy CE, Fialkov JA, Schoichet MS, Davies JE. In vivo models for bone tissue-engineering constructs. In: Davies JE, editor. *Bone Engineering*. Toronto, Canada2000. p. 495-504.
17. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 1999.
18. Martins O. Estudo, *in vivo*, de uma hidroxiapatite de arquitetura otimizada [Dissertação de Mestrado em Patologia Experimental]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009.

19. Ramirez-Fernandez M, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, *et al.* Bone response to hydroxyapatites with open porosity of animal origin (porcine [OsteoBiol mp3] and bovine [Endobon]): a radiological and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Jul;22(7):767-73.
20. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, *et al.* Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010 Feb;92(2):409-19.
21. Figueiredo M, Fernando A, Martins G, *et al.* Effect of the calcination temperature on the composition and microstructure of hydroxyapatite derived from human and animal bone. *Ceramics International*. 2010;36:2383-93.
22. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, *et al.* Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol*. 2000 Aug;71(8):1258-69.
23. Basle MF, Lesourd M, Grizon F, *et al.* [Type I collagen in xenogenic bone material regulates attachment and spreading of osteoblasts over the beta1 integrin subunit]. *Orthopade*. 1998 Feb;27(2):136-42.
24. Wong RW, Rabie AB. Effect of bio-oss collagen and collagen matrix on bone formation. *Open Biomed Eng J*. 2010;4:71-6.
25. Demers C, Hamdy CR, Corsi K, *et al.* Natural coral exoskeleton as a bone graft substitute: a review. *Biomed Mater Eng*. 2002;12(1):15-35.
26. Dahlin C, Lekholm U, Becker W, *et al.* Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995 May-Jun;10(3):312-8.
27. Kim TI, Lee SC, Park YJ, *et al.* Experimental study on the bone regenerative capacity of equine bone mineral in canine alveolar bone defects. *J Periodontal Implant Sci*. 2011;410(5).
28. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, *et al.* Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar;13(1):13-8.
29. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, *et al.* A Collagenated Porcine Bone Substitute for Augmentation at Neoss Implant Sites: A Prospective 1-Year Multicenter Case Series Study with Histology. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 Oct 26.
30. Calvo Guirado JL, Ramirez Fernandez MP, Negri B, *et al.* Experimental Model of Bone Response to Collagenized Xenografts of Porcine Origin (OsteoBiol(R) mp3): A Radiological and Histomorphometric Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar 31.
31. Merckx M. Autogenous bone and bovine bone mineral as grafting materials in maxillofacial surgery: Catholic University of Nijmegen; 2000.
32. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):377-96.
33. Palma P, Figueiredo H, Matos S, *et al.* Comportamento biológico de diferentes formulações na regeneração óssea – um estudo experimental. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

34. Pagnutti S, Maggi S, Di Stefano DA, Ludovichetti M. An enzymatic deantigenation method allows achieving physiological remodeling and even osteopromoting bone grafting materials. *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2007;21(4):491-5.
35. Artese L, Piattelli A, Di Stefano DA, *et al.* Sinus lift with autologous bone alone or in addition to equine bone: an immunohistochemical study in man. *Implant Dent.* 2011 Oct;20(5):383-8.
36. Di Stefano DA, Artese L, Iezzi G, *et al.* Alveolar ridge regeneration with equine spongy bone: a clinical, histological, and immunohistochemical case series. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009 Jun;11(2):90-100.
37. De Angelis N, Scivetti M. Lateral ridge augmentation using an equine flex bone block infused with recombinant human platelet-derived growth factor BB: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011 Jul-Aug;31(4):383-8.
38. Perrotti V, Nicholls BM, Piattelli A. Human osteoclast formation and activity on an equine spongy bone substitute. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Jan;20(1):17-23.
39. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, *et al.* Bioactivation of an anorganic bone matrix by P-15 peptide for the promotion of early bone formation. *Biomaterials.* 2005 Oct;26(28):5648-57.
40. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008 Nov;108(11):4742-53.
41. Barrere F, Mahmood TA, de Groot K, Van Blitterswijk CA. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions. *Materials Science and Engineering.* 2008;59:221-8.
42. Rokn AR, Khodadoostan MA, Reza Rasouli Ghahroudi AA, *et al.* Bone formation with two types of grafting materials: a histologic and histomorphometric study. *Open Dent J.* 2011;5:96-104.
43. Wang HL, Boyapati L. "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent.* 2006 Mar;15(1):8-17.
44. Kim D, Kang T, Gober D, Orlich C. A liquid membrane as a barrier membrane for guided bone regeneration. *ISRN Dent.* 2011;2011:468282.
45. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997 Nov-Dec;12(6):844-52.
46. Ludovichetti M, Di Stefano DA, Pagnutti S, *et al.* Vertical ridge augmentation using a flexible heterologous cortical bone sheet: three-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011 Jul-Aug;31(4):401-7.
47. Simion M, Nevins M, Al-Hezaimi K, *et al.* Vertical Ridge Augmentation Using an Equine Bone and Collagen Block Infused With Recombinant Human Platelet Derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB): A Randomized Single-Blind Histologic Study in Non-Human Primates. *J Periodontol.* 2012 Jan 5.
48. Gutwald R, Haberstroh J, Kuschnierz J, *et al.* Mesenchymal stem cells and inorganic bovine bone mineral in sinus augmentation: comparison with augmentation by autologous bone in adult sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jun;48(4):285-90.
49. Bassi AP, Carvalho PS. Repair of bone cavities in dog's mandible filled with inorganic bovine bone and bioactive glass associated with platelet rich plasma. *Braz Dent J.* 2011;22(1):14-20.

50. Barone A, Orlando B, Cingano L, *et al.* A Randomized Clinical Trial to Evaluate and Compare Implants Placed in Augmented vs. Non-Augmented Extraction Sockets A 3-Year Evaluation. *J Periodontol.* 2011 Dec 5.
51. Fu JH, Wang HL. Horizontal bone augmentation: the decision tree. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011 Jul-Aug;31(4):429-36.
52. Ohayon L. Ridge enlargement using deproteinized bovine bone and a bioresorbable collagen membrane: a tomодensitometric, histologic, and histomorphometric analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011 Jun;31(3):237-45.
53. Lumetti S, Consolo U, Galli C, *et al.* Fresh-Frozen Bone Blocks for Horizontal Ridge Augmentation in the Upper Maxilla: 6-Month Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012 Apr 24.
54. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:218-36.
55. Esposito M GM, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4).
56. Donos N, Mardas N, Chadha V. Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):173-202.
57. Schwarz F, Herten M, Ferrari D, *et al.* Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen): an immunohistochemical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;36(12):1198-206.
58. Graziani F, Cei S, Ivanovski S, *et al.* A systematic review of the effectiveness of bone collectors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 Sep-Oct;22(5):729-35.
59. Rachmiel A, Emodi O, Aizenbud D. [Reconstruction of the alveolar ridge by osteodistraction for implant placement]. *Refuat Hapeh Vehashinayim.* 2011 Jul;28(3):30-6, 69.
60. Scarano A, Carinci F, Assenza B, *et al.* Vertical ridge augmentation of atrophic posterior mandible using an inlay technique with a xenograft without miniscrews and miniplates: case series. *Clinical Oral Implants Research.* 2011 Oct;22(10):1125-30.
61. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006 Sep-Oct;21(5):696-710.
62. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, *et al.* Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2010 Spring;3(1):7-26.
63. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980 Aug;38(8):613-6.

64. Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, *et al.* Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann(R) BoneCeramic, Bio-Oss(R), Puros(R), and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Feb 13.
65. Lambert F, Leonard A, Drion P, *et al.* Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 May;22(5):538-45.
66. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*. 1994 Feb;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
67. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986 Apr;30(2):207-29.
68. Cosci F, Luccioli M. A new sinus lift technique in conjunction with placement of 265 implants: a 6-year retrospective study. *Implant Dent*. 2000;9(4):363-8.
69. Hu X, Lin Y, Metzmacher AR, Zhang Y. Sinus membrane lift using a water balloon followed by bone grafting and implant placement: a 28-case report. *Int J Prosthodont*. 2009 May-Jun;22(3):243-7.
70. Checchi L, Felice P, Antonini ES, *et al.* Crestal sinus lift for implant rehabilitation: a randomised clinical trial comparing the Cosci and the Summers techniques. A preliminary report on complications and patient reference. *Eur J Oral Implantol*. 2010 Autumn;3(3):221-32.
71. Lee DZ, Chen ST, Darby IB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with deproteinized bovine bone mineral: a clinical and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Jun 24.
72. Nevins M, Camelo M, De Angelis N, *et al.* The clinical and histologic efficacy of xenograft granules for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011 Jun;31(3):227-35.
73. Pikdoken L, Gurbuzer B, Kucukodaci Z, *et al.* Scintigraphic, histologic, and histomorphometric analyses of bovine bone mineral and autogenous bone mixture in sinus floor augmentation: a randomized controlled trial--results after 4 months of healing. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;69(1):160-9.
74. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, *et al.* Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Mar;23(3):263-73.
75. Jensen T, Schou S, Svendsen PA, *et al.* Volumetric changes of the graft after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios: a radiographic study in minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2011 Nov 2.
76. Jensen T, Schou S, Gundersen HJ, *et al.* Bone-to-implant contact after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios in mini pigs. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Apr 24.
77. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 Feb;32(1):61-7.

78. Todisco M. Early loading of implants in vertically augmented bone with non-resorbable membranes and deproteinised anorganic bovine bone. An uncontrolled prospective cohort study. *Eur J Oral Implantol*. 2010 Spring;3(1):47-58.
79. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22 Suppl:49-70.
80. Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, *et al*. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD003607.