NAPOLEÃO-QUINTESSENCE
DEGUSTAÇÃO
CORTESIA DO AUTOR

A Nova Geração de Biomateriais para Regeneração Óssea e Periodontal

Editado por
Richard J. Miron, DDS, BMSc, MSc, PhD, Dr med dent
Yufeng Zhang, MD, DDS, PhD

NAPOLEÃO editora
QUINTESSENCE PUBLISHING BRASIL

Sumário

Dedicatória *vii*
Prefácio *viii*
Colaboradores *x*

01 **Propriedades Regenerativas dos Enxertos Ósseos: Uma Comparação Entre Autógenos, Alógenos, Xenógenos, e Aloplásticos** *1*
Richard J. Miron / Yufeng Zhang

02 **Osso Autógeno: O Padrão Ouro para Regeneração Óssea** *15*
Richard J. Miron / Homayoun H. Zadeh / Tobias Fretwurst / Kathia Nelson / Yufeng Zhang / Reinhard Gruber / Michael A. Pikos / Ferdinando D'Avenia

03 **O Uso de Enxertos Alógenos para Regeneração Óssea e Periodontal** *35*
Alberto Monje / Angel Insua / Michael A. Pikos / Richard J. Miron / Hom-Lay Wang

04 **O Uso de Enxertos Xenógenos em Implantodontia e Periodontia** *59*
Richard J. Miron / Sarah Al-Maawi / Anton Sculean / Michael A. Pikos / Yufeng Zhang / Shahram Ghanaati

05 **Nova Geração de Enxertos de Osso de Origem Bovina Associado a Atelo-colágeno de Tipo 1** *71*
Richard J. Miron / Mustafa Abd El Raouf / Yufeng Zhang / Andrea Grassi / Ferdinando D'Avenia

06 **Materiais Substitutos Ósseos Sintéticos** *85*
Jonathan Du Toit / Howard Gluckman

07 **Nova Geração de Fosfatos de Cálcio Sintético Osteoindutores: Osopia** *99*
Richard J. Miron / Albert Barroso Panella / Joost de Bruijn / Yufeng Zhang / Huipin Yuan

08 **O Uso de Enxerto Autógeno de Dentina Particulada para Aumento e Preservação Alveolar Pós Extração** *109*

Itzhak Binderman / Mariusz Duda / Gideon Hallel / Robert Horowitz

09 **Nova Geração de Adesivos Ósseos Reabsorvíveis Osetocondutores: Tetranite** *121*

George Kay / Michael Brown / Michael A. Pikos / Alan Pollack / Paul Fugazzotto / Bruce R. Donoff / Richard J. Miron / David L. Cochran

10 **Impressão 3D de Membranas para o Aumento Ósseo Alveolar** *141*

Xiaoxin Zhang / Hudi Xu / Yufeng Zhang / Richard J. Miron

11 **Membranas para Regeneração Tecidual e Óssea Guiada** *155*

Richard J. Miron / Yufeng Zhang / Jordi Caballé Serrano / Michael A. Pikos / Ferdinando D'Avenia / Anton Sculean

12 **Membrana Derivada de Sangue Autógeno: Fibrina Rica em Plaqueta na Odontologia Regenerativa** *169*

Richard J. Miron / Alexandre-Amir Aalam / Alina Krivitsky Aalam / Masako Fujioka-Kobayashi / Vincent Guillemette / Fatiha Chandad / Mark Bishara / Gregori Kurtzman / Alain Simonpieri / Yufeng Zhang / Shahram Ghanaati / Joseph Choukroun

13 **Regeneração Óssea com Proteína Morfogenética 2** *185*

Richard J. Miron / Michael A. Pikos / Yufeng Zhang / Stuart Froum / Ismael Khouly

14 **Derivado da Matrix do Esmalte: Contexto Biológico Pré-clínico** *197*

Richard J. Miron / Anton Sculean / David L. Cochran / Nikos Donos / James Deschner / Michel Dard / Yufeng Zhang / Adrian Kasaj / Yoshinori Shirakata / Dieter D. Bosshardt

15 **Derivado da Matrix do Esmalte: Estudos Clínicos** *211*

Richard J. Miron / Dieter D. Bosshardt / Stuart Froum / Giovanni Zucchelli / Carlos Nemcovsky / Staale Petter Lyngstadaas / Andreas Stavropoulos / Leonardo Trombelli / Giulio Rasperini / Søren Jepsen / Anton Sculean

16 **Eficácia das PDGF e FGF-2 Recombinantes Humanos na Odontologia Regenerativa** *227*

Liwei Zheng / Ye Ling

17 **Abordagens Associadas para Regeneração Periodontal: Biologia, Enxertos Ósseos e Membranas de Barreira** *235*

Richard J. Miron / Andreas Stavropoulos / Dimitris Nikolidakis / Nicole B. Arweiler / Ferenc Döri / Yufeng Zhang / Nikos Donos / Anton Sculean

18 **Nova Geração de Proteína Óssea Morfogenética 9: O future da regeneração óssea?** *255*

Richard J. Miron / Toshiaki Nakamura / Yoshinori Shirakata / Nikola Saulacic / Kazuyuki Noguchi / Yufeng Zhang / Masako Fujioka-Kobayashi

19 **Osteogain: A Nova Geração de Derivados da Matriz do Esmalte** *265*

Richard J. Miron / Yoshinori Shirakata / Yufeng Zhang / Benjamin Pippenger / Toshiaki Nakamura / Kazuyuki Noguchi / Anton Sculean

20 **Nova Geração da Cicatrização de Feridas com Ácido Hialurônico** *283*

Masako Fujioka-Kobayashi / Meizi Eliezer / Patrick R. Schmidlin / Anton Sculean / Richard J. Miron

21 **Nova Geração de Enxertos Ósseo com Incorporação de Ion para a Regeneração Óssea e Periodontal** *297*

Yulan Wang / Richard J. Miron / Yufeng Zhang

22 **Nova Geração de Uso de Terapia Genética para Obtenção de Fatores de Crescimento** *315*

Xiaoxin Zhang / Hudi Xu / Richard J. Miron / Yufeng Zhang

23 **Recomendações Clínicas e Protocolo para Seleção de Biomateriais para Regeneração Óssea e Periodontal** *331*

Richard J. Miron / Yufeng Zhang

Abreviações *353*

Índice *357*

01

Propriedades Regenerativas dos Enxertos Ósseos: Uma Comparação entre Enxertos Autógenos, Alógenos, Xenógenos e Aloplásticos

Richard J. Miron / Yufeng Zhang

Resumo

O uso de materiais de enxerto ósseo em implantodontia, periodontologia e cirurgia oral tornou-se tão difundido nas últimas duas décadas que novos produtos estão sendo rapidamente colocados no mercado ano após ano, com diferentes afirmações sobre seus potenciais regenerativos. Portanto, uma melhor compreensão das propriedades biológicas de cada uma dessas classes de biomateriais é fundamental para que os clínicos otimizem seus resultados regenerativos. A classificação mais comum dos materiais de enxerto ósseo envolve (1) osso autógeno proveniente do mesmo indivíduo, (2) enxertos alógenos provenientes de osso de cadáver humano, (3) enxertos xenógenos provenientes de outra fonte animal e (4) enxertos aloplásticos sinteticamente fabricados. Este capítulo apresenta uma visão geral das propriedades regenerativas específicas de cada uma dessas classes de materiais de enxerto ósseo, incluindo suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras. Depois disso, uma comparação direta é feita entre cada um dos enxertos ósseos, particularmente em relação aos seus usos na odontologia.

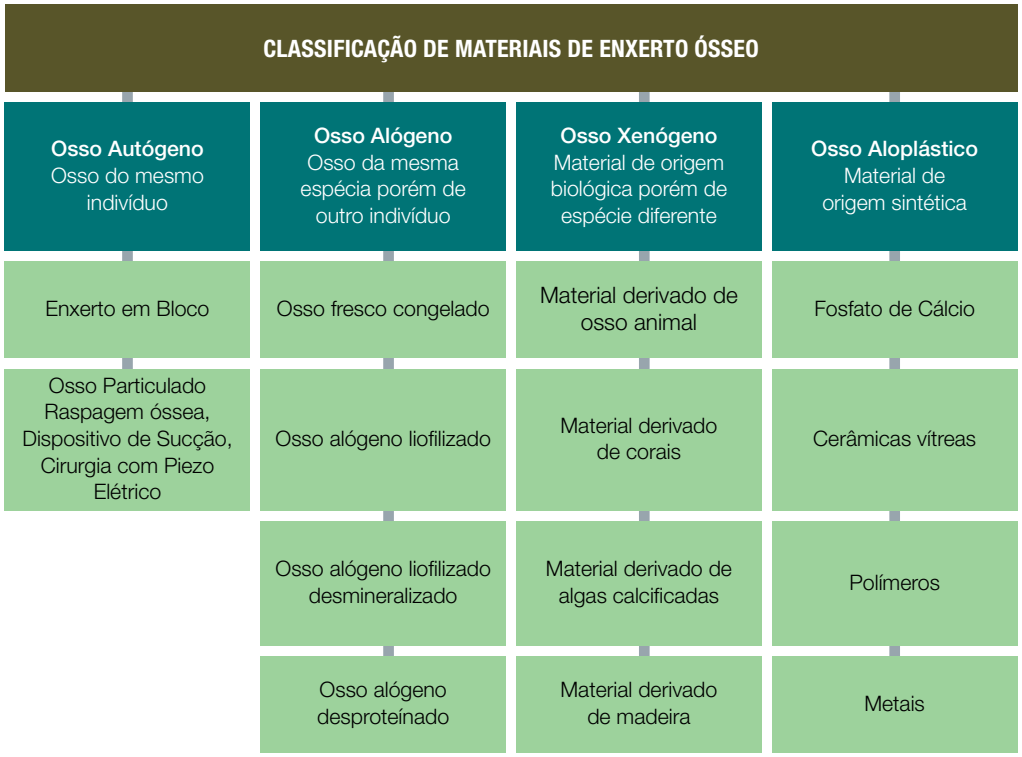

FIG 1-1 Classificação de materiais de enxerto ósseo incluindo autógenos, alógenos, xenógenos e aloplásticos.

Originalmente, os materiais de enxerto ósseo foram desenvolvidos para servir como uma rede de suporte estrutural passiva, sendo sua característica principal a biocompatibilidade.[1,2] No entanto, os avanços na engenharia de tecidos e medicina regenerativa permitiram que uma grande variedade de enxertos ósseos fosse colocada no mercado. cada um apresentando vantagens e desvantagens (Fig 1-1). Atualmente, muitos materiais de enxerto ósseo foram projetados com topografias de superfícies específicas, tanto em microescala quanto em nanoescala, com o objetivo de orientar ainda mais a formação de novo osso, uma vez implantados in situ. O número crescente de enxertos ósseos atualmente disponíveis tem um valor estimado de mercado global que ultrapassa US $ 2,5 bilhões anuais, com mais de 2,2 milhões de procedimentos realizados.[3] Como tal, a necessidade de biomateriais "inteligentes" torna-se vital devido ao envelhecimento da população e o aumento do número de procedimentos de enxerto ósseo realizados anualmente para doenças como osteoporose, artrite, tumores e trauma.[4]

Materiais de enxerto ósseo têm sido extensivamente estudados no campo da odontologia (bem como na medicina ortopédica) para preencher defeitos ósseos causados em grande parte por doença periodontal. As indicações clínicas para o uso de materiais de enxerto ósseo variam de sítios unitários a casos extensos de arcada completa. Alguns enxertos precisam ser altamente osteoindutores para facilitar a formação de osso vertical ou horizontal (como os enxertos autógenos), enquanto outros devem ser não-reabsorvíveis para evitar futuras reabsorções (enxertos xenógenos derivados de bovinos). Considerando a ampla gama de usos dos materiais de enxerto ósseo, nenhum material sozinhos apresenta todas as características necessárias. Muitas vezes é necessário combinar duas ou mais classes de enxertos ósseos para obter um resultado favorável e previsível. Embora cada um dos materiais de enxertia precise preencher várias propriedades relacionadas ao seu uso, incluindo biocompatibilidade, segurança, características de superfície ideais, geometria e manuseio adequados, bem como boas propriedades mecânicas, os enxertos ósseos são rotineiramente caracterizados com base em suas propriedades osteogênicas, propriedades osteoindutoras e osteocondutoras (Tabela 1-1). O material de enxerto ideal deve, portanto, (1) conter células progenitoras osteogênicas dentro do arcabouço de enxerto ósseo capaz de depositar nova matriz óssea, (2) demonstrar potencial osteoindutivo por recrutar e induzir células-tronco mesenquimais (MSCs) a se diferenciar em osteoblastos maduros, e (3) fornecer um suporte que facilita o crescimento de tecido 3D.

Consequentemente, o padrão ouro para enxerto ósseo é osso autógeno, colhido como um bloco ósseo ou partículas ósseas, como apresentado no capítulo[2]. Esses enxertos

TABELA 1-1 **Classificação dos mateirais de enxerto ósseo usados para regeneração periodontal de defeitos intra-ósseos**

Característica do Material	Ideal	Autógeno	Alógeno	Xenógeno	Aloplástico
Biocompatibilidade	+	+	+	+	+
Segurança	+	+	+	+	+
Característica de Superfície	+	+	+	+	+
Geometria	+	+	+	+	+
Manuseio	+	+	+/–	+	+
Características Mecânicas	+	+	+/–	+	–
Osteogenicidade	+	+	–	–	–
Osteoindutividade	+	+	+/–	–	–
Osteocondutividade	+	+	+	+	+

apresentam uma excelente combinação das três propriedades biológicas importantes dos enxertos ósseos: osteocondução, osteoindução, e osteogênese.[5] Apesar de sua alta capacidade de melhorar a neoformação óssea, suas limitações, incluindo o maior tempo cirúrgico e o custo, bem como o suprimento limitado e a morbidade adicional do paciente, terapias alternativas se fazem necessárias. Estas incluem enxerto de osso alógeno (osso alógeno fresco congelado ou liofilizado [FDBA], osso alógeno liofilizado desmineralizado [DFDBA] e osso alógeno desproteinizado), enxertos xenógenos (derivados de animais, corais, algas calcificadas ou madeira), e uma matriz de materiais aloplásticos sintéticos (hidroxiapatita [HA], fosfatos ß-tricálcio [β-TCPs], fosfatos de cálcio bifásico [BCPs], polímeros, cerâmicas vítreas e vidros bioativos).[6–10] Embora esses materiais sejam osteocondutores por definição, apenas um número limitado de materiais osteoindutivos estão disponíveis.[2]

Regeneração Óssea

A regeneração óssea com resultados previsíveis na cavidade oral é um dos procedimentos cirúrgicos mais difíceis enfrentados pelo dentista. Uma compreensão de vários fatores-chave é, no entanto, necessária para otimizar os resultados regenerativos. O campo da engenharia de tecidos propôs que três fatores principais são necessários para a regeneração óssea e tecidual (Fig. 1-2). Primeiro, é necessário um arcabouço (material de enxerto ósseo ou coágulo de fibrina) para facilitar o repovoamento celular e a regeneração dos tecidos na área do defeito. Em segundo lugar, as moléculas de sinalização são necessárias para estimular a regeneração de novos tecidos e recrutar células progenitoras futuras para o local do defeito. Terceiro, as células osteogênicas são obrigadas a depositar uma nova matriz óssea. Embora essas três propriedades otimizem a engenharia de tecidos, é igualmente essencial entender que tanto o tempo quanto o ambiente favorável (estabilidade, estímulo de carga, perfusão de oxigênio, pH dos tecidos ósseos, viabilidade das paredes ósseas circunvizinhas, etc.) são necessários para otimizar ainda mais a formação de osso novo (veja Fig. 1-2). Uma variedade de materiais de enxerto ósseo, membranas de barreira e moléculas de sinalização (proteína morfogenética óssea 2 [BMP-2], fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF]) foram trazidas para o mercado para cumprir essa tarefa (Fig 1-3).

Enquanto todos os materiais de enxerto podem ser considerados osteocondutores, com base na sua capacidade de promover nova formação óssea e apoiar o crescimento de tecido 3D, pouco potencial de indução óssea adicional é proporciona-

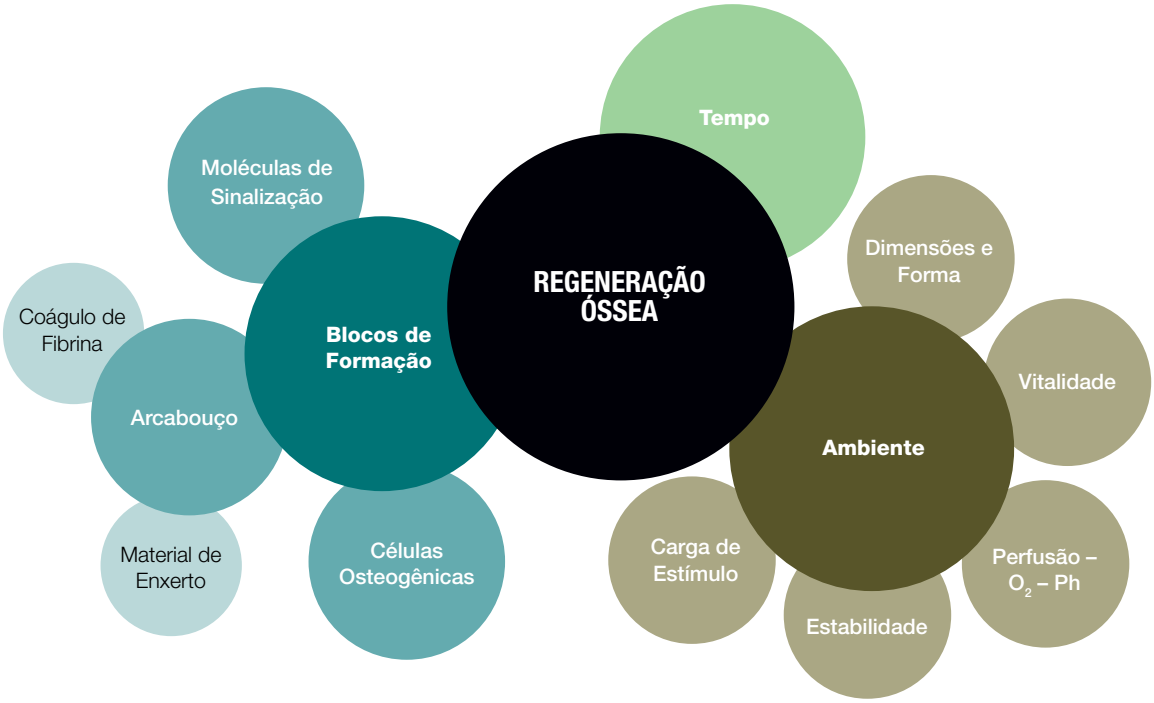

FIG 1-2 Fatores responsáveis pela formação óssea. Enquanto um andaime, moléculas sinalizadoras e células osteogênicas são os alicerces da engenharia de tecidos, outros fatores, incluindo tempo adequado e fatores ambientais apropriados, são cruciais para a regeneração óssea ideal.

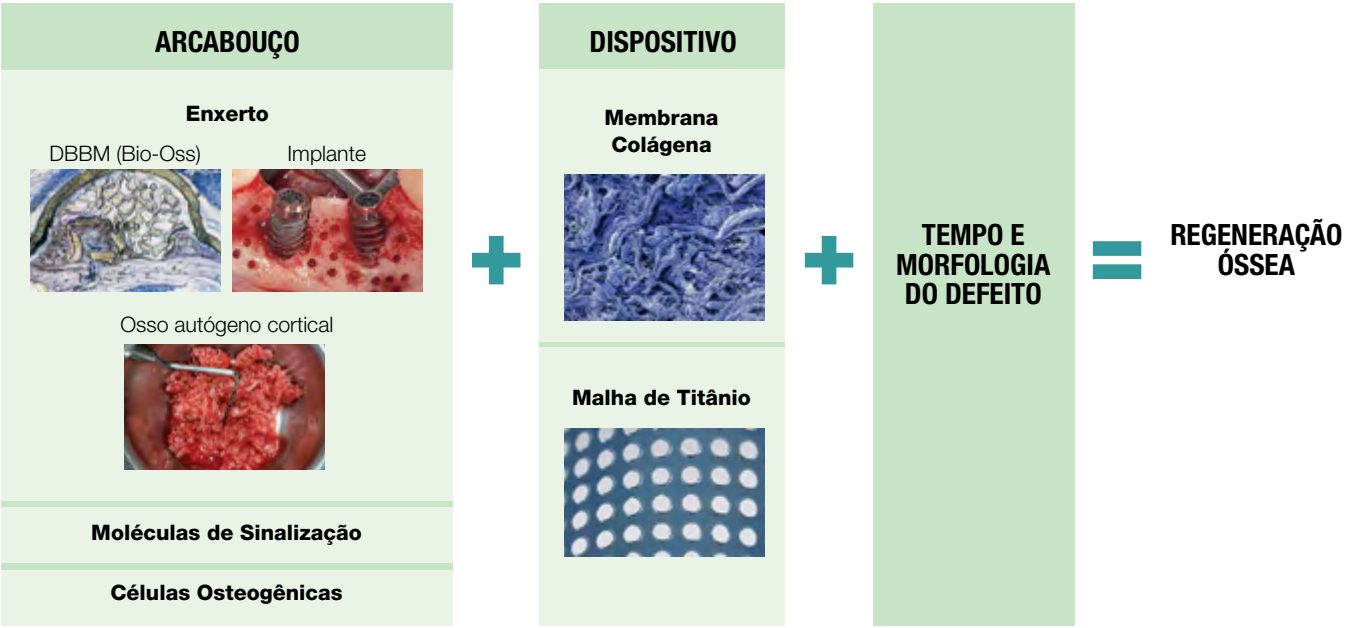

FIG 1-3 Exemplos de enxertos / arcabouços (osso bovino desproteinizado [DBBM], Bio-Oss [Geistlich], osso autógeno, implante) e dispositivos (membranas de barreira fabricadas de colágeno ou malha de titânio) que podem facilitar aneoformação óssea. (Cortesia do Dr Ferdinando D'Avenia.)

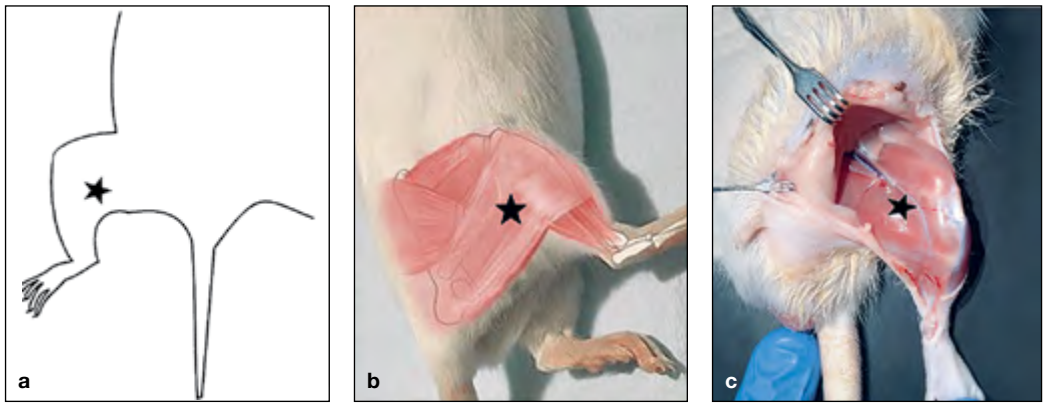

FIG 1-4 *(a até c)* Modelo de formação óssea ectópica. O fêmur é dissecado, e tanto um material de enxerto ósseo quanto um fator de crescimento são colocados no músculo longe do osso.

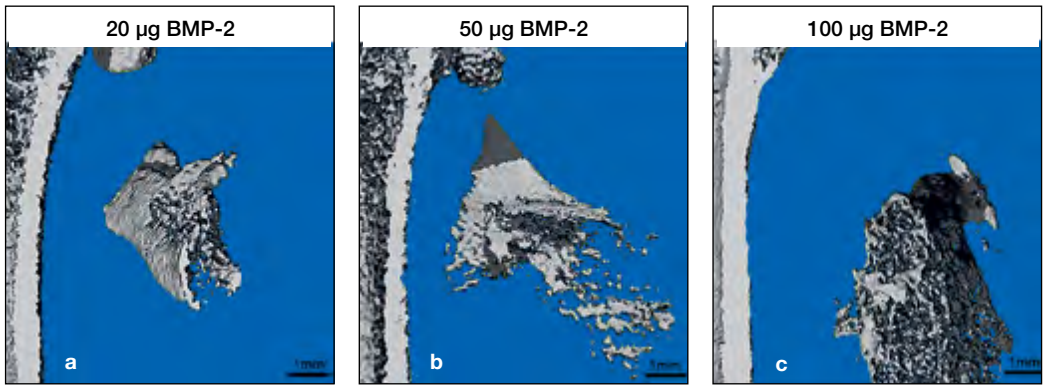

FIG 1-5 *(a até c)* Exemplo de um aumento dose- dependente na formação óssea ectópica com concentrações crescentes de BMP-2 humana recombinante (rhBMP-2) de 20 a 100 µg. (Reimpresso com permissão de Zhang et al.[11])

do. Em contraste, o osso autógeno é osteogênico devido à sua incorporação de células progenitoras vivas que podem estimular ainda mais a formação óssea, e também é osteoindutor baseado em sua capacidade de secretar fatores de crescimento para o microambiente local. Todos os outros enxertos ósseos são completamente desprovidos de células vivas e, portanto, não são considerados osteogênicos (Tabela 1-1). A maioria das pesquisas até hoje sobre enxerto ósseo, materiais tem se concentrado em otimizar seu potencial osteoindutivo. Simplificando, um biomaterial osteoindutivo (como definido pelo Dr. Marshall Urist, um cirurgião ortopédico, nos anos 60) é um biomaterial que é capaz de induzir a formação óssea extraesquelética (ectópica) - isto é, formação óssea em áreas onde o osso não deve ser formado, como no músculo, tecido epitelial ou tecido mole. Originalmente, os materiais osteoindutivos eram caracterizados pela investigação de métodos nos quais a matriz óssea desmineralizada poderia induzir a formação óssea ectópica no músculo gastrocnêmio (na parte inferior da perna) de ratos e camundongos. A Figura 1-4 ilustra um modelo típico utilizado para confirmar a presença de osteoindutividade. A Figura 1-5 demonstra a capacidade de doses crescentes de BMP-2 de promover a formação óssea ectópica de uma maneira dose-dependente.[11]

Com os avanços na tecnologia médica, nossa capacidade de caracterizar com precisão os eventos biológicos foi drasticamente aprimorada. Como tal, foi recentemente proposto que o fenômeno da osteoindução seja dividido em três princípios[2] (Fig. 1-6). Estes incluem a capacidade de um material osteoindutivo de (1) recrutar células osteoprogenitoras mesenquimatosas (MSCs), (2) induzir uma MSC indiferenciada a se diferenciar em um osteoblasto maduro e (3) induzir formação óssea ectópica quando implantadas em localizações extraesqueléticas. A combinação desses três princípios maximiza o potencial osteoindutivo do enxerto ósseo e a capacidade de contribuir para a neoformação óssea.[2] As seções a seguir apresentam as quatro classes de materiais de enxerto ósseo e discutem brevemente suas vantagens e limitações.

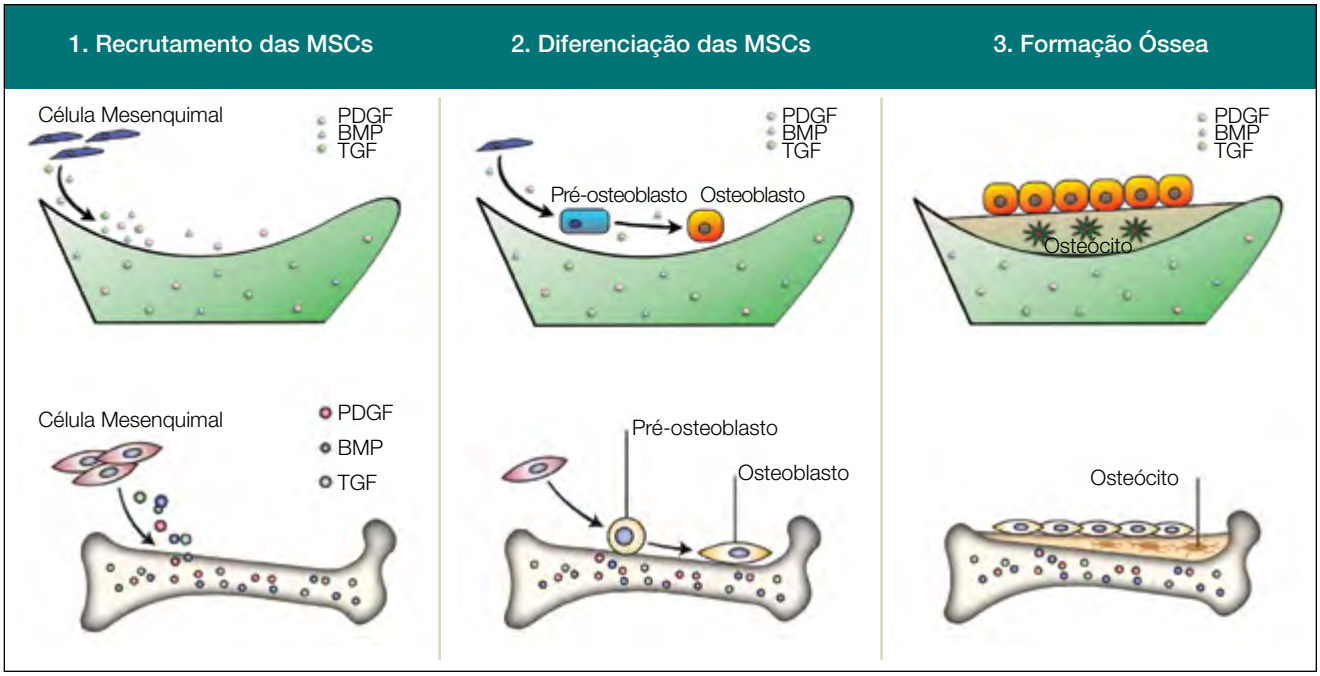

FIG 1-6 Princípios dos materiais osteoindutores: (1) Os materiais osgteoindutores devem ser capazes de recrutar MSCs para superfícies de enxerto ósseo através da liberação do fator de crescimento. (2) O material deve promover a diferenciação das MSCs em osteoblastos. (3) Os osteoblastos devem ser capazes de formar osso ectópico in vivo. TGF, fator de crescimento transformador. (Reimpresso com permissão de Miron e Zhang.[2])

Enxertos Autógenos

O enxerto ósseo autógeno envolve a coleta de osso obtido do mesmo paciente. Os sítios doadores mais comuns da cavidade oral incluem a sínfise mandibular (área do queixo) ou ramo anterior da mandibular (o processo coronóide). Curiosamente, tem sido demonstrado em vários estudos que a técnica de colheita tem uma influência significativa na viabilidade das células dentro do arcabouço, bem como a futura integração óssea do enxerto[5,12-14] (ver capítulo 2). A principal vantagem do osso autógeno é que ele incorpora todas as três características ideais primárias dos enxertos ósseos (isto é, osteocondução, osteoindução e osteogênese). Compostos principalmente por matriz óssea e osteócitos, esses enxertos são conhecidos por liberarem uma ampla variedade de fatores de crescimento, incluindo BMPs, PDGF, fator de crescimento transformador β (TGF-β), e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), regulam a formação / reabsorção óssea através da via RANKL / OPG (ativador do receptor do fator nuclear κB ligando / osteoprotegerina).[14] Diversos estudos utilizando apenas osso autógeno foram documentados com relação à cicatrização de defeitos.[15–18] Os autoenxertos continuam sendo o padrão ouro em enxerto ósseo, e defeitos ósseos complicados geralmente requerem incorporação pelo menos parcial de enxertos autógenos para melhorar a consolidação do enxerto (ver capítulo 2).

Enxertos Alógenos

Os enxertos ósseos alógenos envolvem a colheita de ossos obtidos de um cadáver humano que foi processado e descontaminado com segurança. Eles são tipicamente categorizados em dois grupos: (1) osso fresco congelado ou (2) FDBA e DFDBA. Embora os enxertos alógenos tenham sido o material de enxerto de substituição mais utilizado na América do Norte, vários países europeus e asiáticos não permitem o seu uso devido às suas preocupações de segurança. Uma das principais vantagens dos enxertos alógenos em relação a outros enxertos ósseos comercialmente disponíveis é que eles possuem potencial osteoindutivo, encontrado principalmente nos enxertos desmineralizados. Muitos estudos demonstraram sua eficácia na promoção de nova formação óssea em uma ampla gama de tipos de defeitos[19-22] (ver capítulo 3). Os enxertos alógenos permanecem como o material de substituição ideal para vários procedimentos comuns em odontologia, incluindo a cicatrização de alvéolos pós extração, procedimentos de levantamento de seio maxilar, procedimentos de regeneração óssea guiada (GBR) e em conjunto com a terapia de implantes.

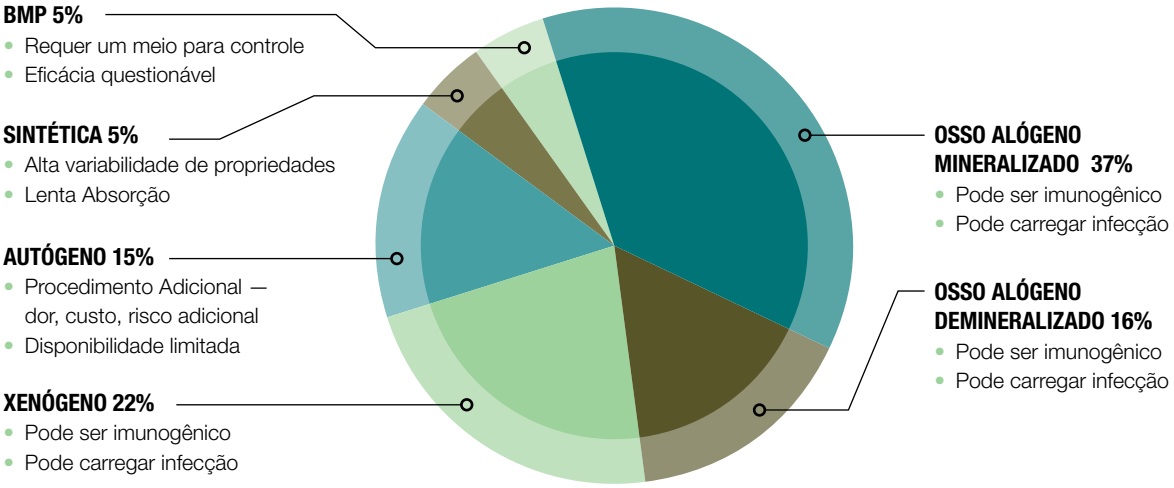

FIG 1-7 Uso proporcional de materiais de enxerto ósseo na América do Norte. A maior porcentagem (pouco mais de 50%) é dedicada aos enxertos alógenos, enquanto 15% são enxertos autógenos, 22% são enxertos xenógenos, 5% são materiais sintéticos e 5% são rhBMP-2.

Enxertos Xenógenos

Embora os enxertos alógenos vem sendo utilizados principalmente na América do Norte, os enxertos xenógenos derivados de doadores de animais são muito utilizados principalmente na Europa e na Ásia, devido ao seu extenso histórico de evidências clínicas. Um enxerto xenógeno bem documentado é o osso bovino desproteinizado (DBBM), que é um mineral de matriz óssea anorgânica altamente purificado que varia em tamanho de 0,25 a 1,0 mm sob o nome comercial de Bio-Oss (Geistlich). As vantagens de utilizar o DBBM como enxerto ósseo incluem sua segurança documentada, seu conteúdo mineral comparável ao do osso humano e suas características não reabsorvíveis. Embora os enxertos xenógenos não possuam qualquer forma de potencial osteogênico ou osteoindutivo devido ao seu processo completo de desproteinização, suas características não reabsorvíveis os tornam enxertos ósseos atraentes para uma variedade de situações clínicas.[23–27] Seu uso clínico é apresentado em detalhes no capítulo 4.

Enxertos Aloplásticos

Os materiais aloplásticos são enxertos ósseos sinteticamente desenvolvidos, fabricados em laboratório, derivados de diferentes combinações de HA, β-TCP, polímeros e / ou vidros bioativos.[28–31] Embora possuam uma superfície osteocondutora que permita a fixação e proliferação celular e o crescimento ósseo em 3D, em comparação com outras, classes de enxertos ósseos, em vários estudos comparativos, demonstraram uma habilidade de formação óssea inferior. No entanto, vários materiais aloplásticos foram fabricados com a incorporação de fatores de crescimento recombinantes capazes de facilitar a regeneração óssea ou periodontal.[2] O uso de materiais aloplásticos é abordado em detalhes no capítulo 6.

Uso Proporcional de Materiais de Enxerto Ósseo

A Figura 1-7 demonstra o uso proporcional de cada material de enxerto na América do Norte. A maior proporção de procedimentos de aumento ósseo realizados nos Estados Unidos é realizada com enxertos alógenos mineralizados (37%), com outros 16% do mercado usando enxertos alógenos desmineralizados. Portanto, um total de 53% dos procedimentos de enxertia realizados na área odontológica rotineiramente utilizam enxertos alógenos. Curiosamente, 22% de todos os procedimentos de enxerto ósseo são realizados com enxertos xenógenos, a grande maioria deles utilizando Bio-Oss. Apenas cerca de 15% dos procedimentos de aumento ósseo em odontologia são realizados com enxertos autógenos, apesar de ser considerado o padrão ouro. Estes geralmente são realizados por cirurgiões treinados e exigem conjuntos de habilidades cirúrgicas adicionais e procedimentos cirúrgicos mais longos. Curiosamente, 5% dos procedimentos de aumento ósseo são realizados com BMP-2 recombinante humano (Infuse Bone Graft, Medtronic) e outros 5% são realizados com materiais aloplásticos sintéticos, limitados principalmente a clínicas “holísticas” ou pacientes que solicitam o uso de produtos não humanos / derivados de animais (ver Fig 1-7).

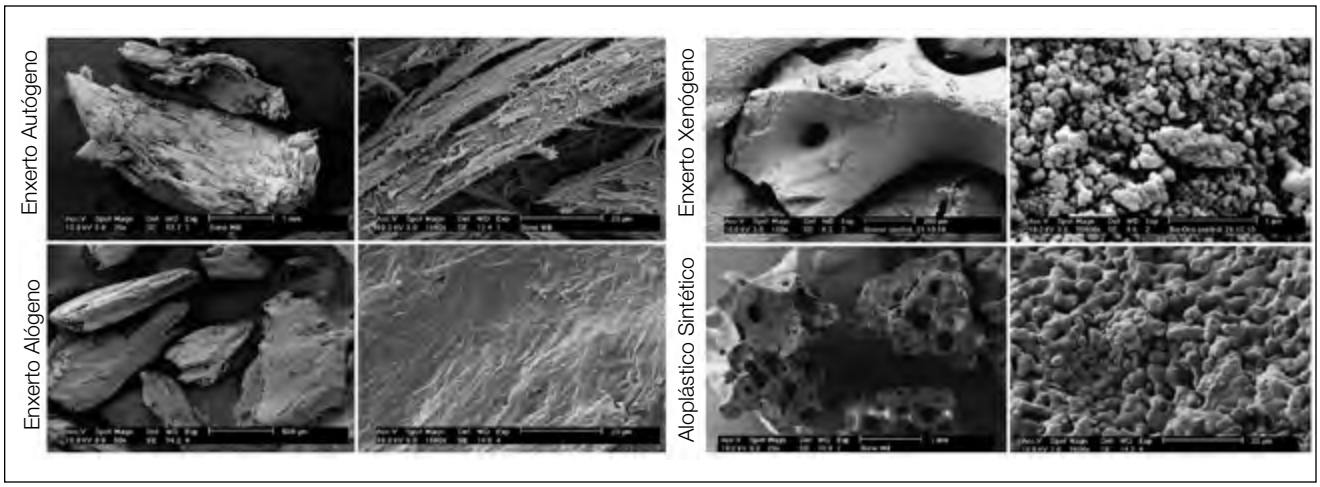

FIG 1-8 Microscopia eletrônica de varredura de quatro materiais de enxerto ósseo comumente utilizados em odontologia, incluindo osso autógeno colhido com um raspador de osso, DFDBA, DBBM e um BCP fabricado sinteticamente. (Reimpresso com permissão de Miron et al.[32])

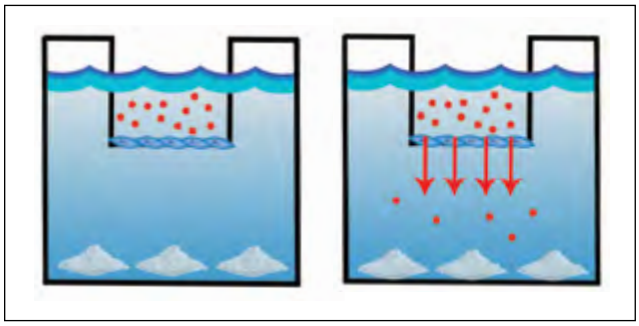

FIG 1-9 Ensaio de Transwell que investiga a capacidade de MSCs para migrar em direção a um material de enxerto ósseo. As MSCs são colocadas no compartimento superior com poros pequenos e, logo em seguida, um material de enxerto ósseo / fator de crescimento é colocado no compartimento inferior. Após 24 horas, as células que passaram pelos poros são contadas e quantificadas para determinar a capacidade de cada material a ser recrutado para o biomaterial introduzido.

Propriedades Regenerativas de Enxertos Autógenos, Alógenos, Xenógenos e Aloplásticos Sintéticos

Como parte de uma série de experimentos realizados de 2009 a 2016, o grupo de pesquisa dos autores estava interessado no potencial regenerativo de vários materiais de enxerto ósseo e, mais especificamente, em como cada classe de enxerto ósseo era comparada entre si. A Figura 1-8 ilustra a morfologia típica de cada um desses materiais de enxerto ósseo.[32] Uma característica comum entre todos os enxertos são suas topografias de superfícies ásperas, especialmente os materiais aloplásticos fabricados sinteticamente (ver Fig. 1-8). As células da linhagem de formação óssea (osteoblastos) atuam de maneira muito mais favorável em superfícies ásperas quando comparadas a superfícies lisas. Em seguida, a migração celular foi avaliada usando um Ensaio de Transwell (Fig. 1-9). Neste teste, as MSCs são colocadas em um compartimento superior com poros pequenos, e um material de enxerto ósseo ou fator de crescimento é então introduzido na câmara inferior. As células que são atraídas para o material passam pelos poros e podem depois ser contadas para investigar o potencial de cada um dos biomateriais para recrutar células. Esta experiência mostrou que apenas enxertos autógenos e alógenos são capazes de recrutar células (Fig. 1-10), provavelmente como resultado de sua incorporação de fatores quimiotáticos de crescimento, incluindo BMP-2 e PDGF. Em um segundo experimento, a proliferação celular (capacidade de multiplicação das células) foi investigada quando as células foram semeadas em cada um dos materiais de enxerto ósseo. Enquanto todos os enxertos ósseos foram capazes de induzir a proliferação celular, os enxertos autógenos mostraram superioridade quando comparados com todos os outros grupos (Fig. 1-11).

Por fim, a diferenciação de MSCs em direção à linha de osteoblastos foi então investigada. Descobriu-se que as partículas de ossos autógenos induziam a diferenciação de osteoblastos com o maior potencial, enquanto um novo material osteoindutivo sintético (Osopia, Regedent; ver capítulo 7) também mos-

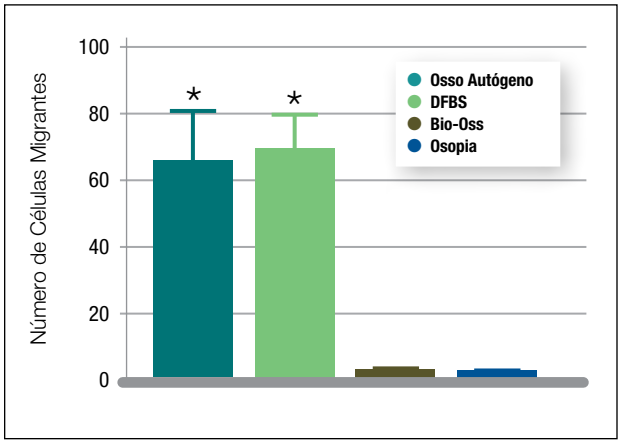

FIG 1-10 Ensaio de migração usando uma câmara Boyden de células estromais da medula óssea (BMSCs) semeadas na presença de osso autógeno colhido com um raspador de osso, DFDBA, DBBM (Bio-Oss), e um BCP fabricado sinteticamente (Osopia, Regedent). Os resultados deste estudo demonstraram que apenas osso autógeno e alógeno foram capazes de recrutar células devido à incorporação de fatores de crescimento, incluindo BMPs e PDGF. O *asterisco* (*) denota uma diferença significativa. (Miron et al.[32])

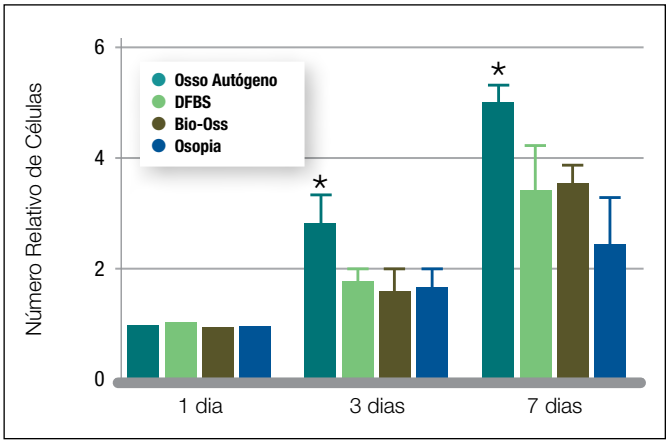

FIG 1-11 Ensaio de proliferação de BMSCs semeadas em cada material de enxerto ósseo e quantificado para o número de células 1, 3 e 7 dias pós-sementeira. Observou-se que os autoenxertos apresentaram desempenho significativamente melhor que todos os outros grupos aos 3 e 5 dias. O asterisco indica uma diferença significativa. (Miron et al.[32])

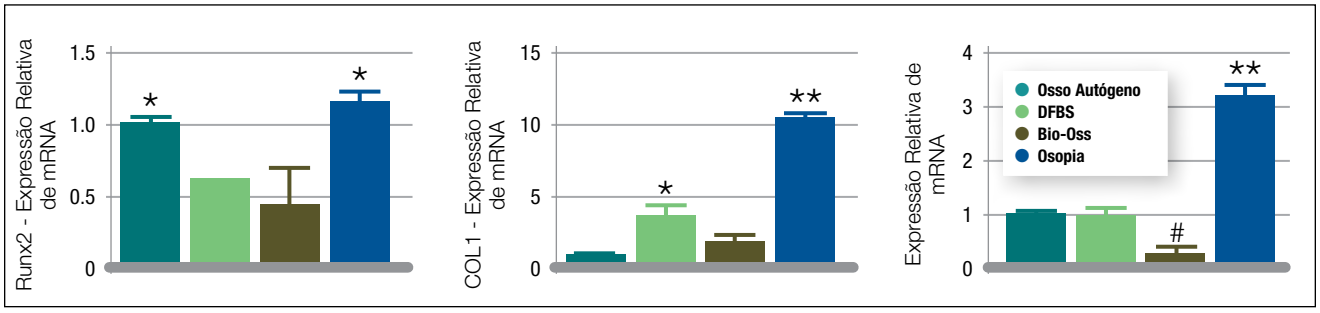

FIG 1-12 Níveis relativos de mRNA de Runx2, colágeno-1 (COL1), fosfatase alcalina (ALP) e osteocalcina (OC) para investigar a diferenciação osteoblástica de BMSCs semeadas em osso autógeno colhido com raspador de osso, DFDBA, DBBM (Bio-Oss) e um BCP (Osopia) fabricado sinteticamente aos 3 dias após a semeadura. Verificou-se que tanto o osso autógeno como os novos enxertos ósseos osteoindutores sinteticamente fabricados foram capazes de promover a diferenciação rápida de células-tronco em osteoblastos formadores de osso. O asterisco denota uma diferença significativa, o *asterisco duplo* (**) denota um valor significativamente maior do que todos os outros grupos ($P < 0,05$), e o *sinal numérico* (#) indica um valor significativamente menor do que todos os outros grupos. (Miron et al.[32])

trava uma capacidade de transformar MSCs em osteoblastos (Fig 1-12). Deve-se notar que, rotineiramente, os materiais aloplásticos sintéticos não apresentam bom desempenho em tais estudos e que a comercialização desse enxerto ósseo sintético particulado apresenta potencial adicional quando comparado aos enxertos ósseos sintéticos anteriores, conforme destacado no capítulo 7. Figura 1-13 demonstra a capacidade de DFDBA, Bio-Oss e Osopia (aloplástico) para induzir formação óssea ectópica. Observe que o Bio-Oss foi incapaz de induzir qualquer formação de osso ectópico. Além disso, a Fig. 1-14 mostra a formação óssea ectópica no músculo da panturrilha de cães beagle resultantes do uso de Osopia. Rotineiramente, no entanto, os materiais aloplásticos não são capazes de induzir a formação óssea ectópica.

Em resumo, a Tabela 1-2 descreve o potencial regenerativo de cada uma destas classes de materiais de enxerto ósseo. Não surpreendentemente, o osso autógeno foi significativamente melhor que todas as outras classes de enxerto ósseo e continua sendo o padrão ouro. A capacidade dos enxertos alógenos de participar da osteoindução corresponde bem aos dados da América do Norte, que demonstram que os enxertos alógenos são o biomaterial de substituição mais utilizado para enxerto ósseo (ver Fig. 1-7). Curiosamente, os enxertos xenógenos, mesmo não apresentando propriedades ideais para a regeneração óssea, ainda dominam mais de 20% de todos os procedimentos de enxertia. Os enxertos xenógenos foram incapazes de promover o recrutamento celular ou a proliferação celular e, além disso, foram o único grupo que

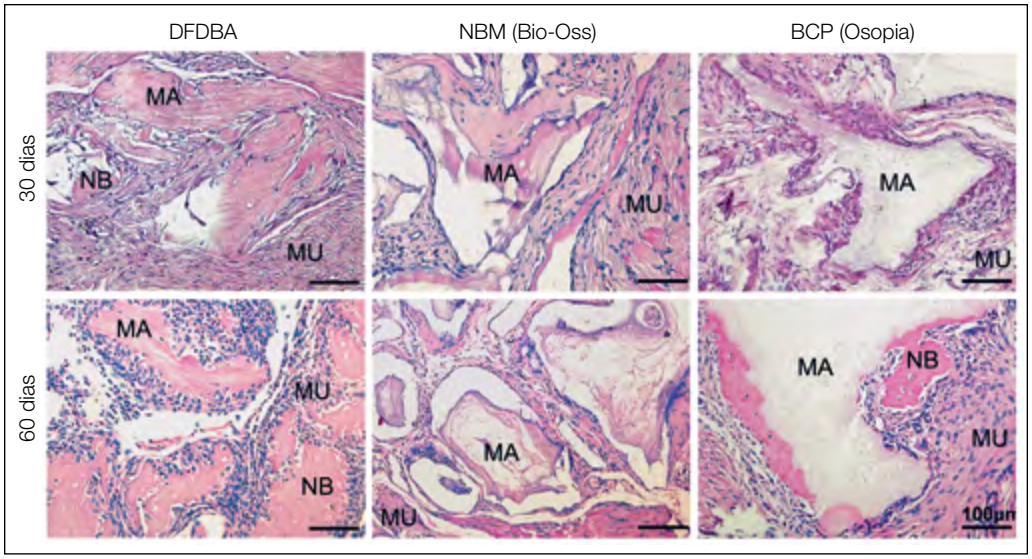

FIG 1-13 Coloração com hematoxilina-eosina (h & e) de amostras representativas de DFDBA, mineral ósseo natural (NBM; Bio-Oss) e um BCP sintético (Osopia) implantado nos músculos da panturrilha de cães beagle aos 30 e 60 dias para analisar a formação óssea ectópica em vivo. MA, material; MU, músculo; NB, novo osso. Barra = 100 µm. Ambos DFDBA e BCP foram capazes de promover a formação óssea ectópica, confirmando seu potencial osteoindutivo. (Reimpresso com a permissão de Miron et al.[32])

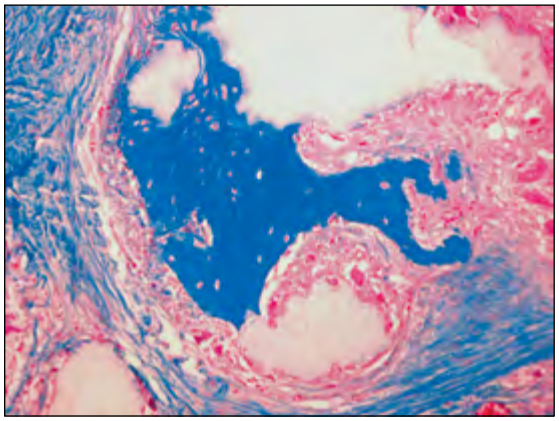

FIG 1-14 Coloração de Mason demonstrando a formação de osso ectópico para os suportes de BCP (Osopia) quando implantado no músculo de cães beagle em 60 dias. (Reimpresso com a permissão de Miron et al.[32])

TABELA 1-2 **Potencial Osteoindutor das Quarto Classes de Materias de Enxerto Ósseo**

	Enxerto Autógeno	Enxerto Alógeno	Enxerto Xenógeno	Enxerto Aloplástico
Recrutamento Celular	×	×		
Proliferação Celular	×			
Diferenciação Celular	×			×
Formação de Osso Ectopica	×	×		×

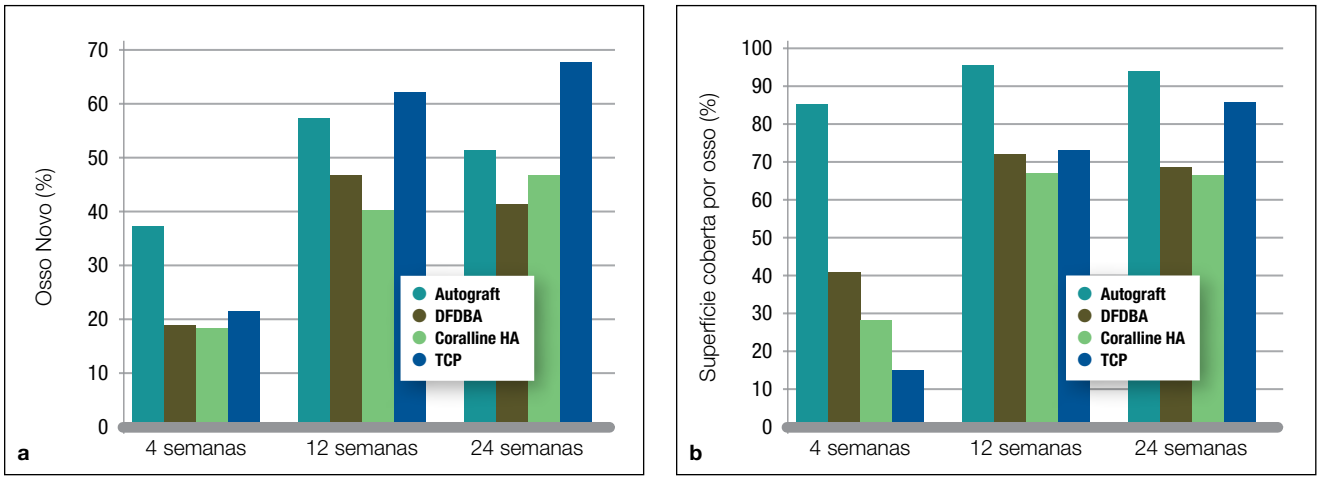

FIG 1-15 *(a)* Porcentagem de osso novo em defeitos ósseos padronizados nas mandíbulas de miniporcos enxertados com enxerto autógeno particulado, DFDBA, HA xenogênico derivado de coral (HA de coralina) ou aloplástico β-TCP. *(b)* Porcentagem da superfície do material de enxerto coberto com osso como um indicador do potencial osteocondutor do enxerto particulado. (Dados de Buser et al.[33])

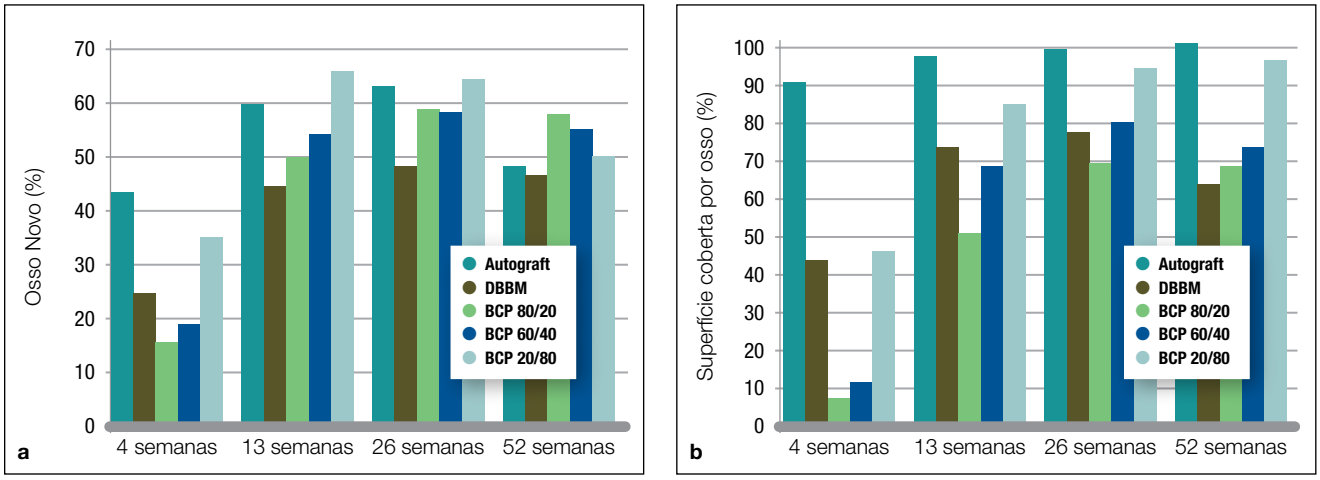

FIG 1-16 *(a)* Porcentagem de formação de osso novo em defeitos ósseos padronizados nas mandíbulas de miniporcos enxertados com enxerto autógeno particulado, DBBM ou BCP com três diferentes proporções de HA e β-TCP. Nas primeiras fases da cicatrização, maior neoformação óssea foi demonstrada em defeitos enxertados com BCPs com alto conteúdo de β-TCP content. *(b)* Porcentagem da superfície do material de enxerto coberto com osso em defeitos ósseos padronizados nas mandíbulas de miniporcos. (Dados de Jensen et al.[7])

não induziu a diferenciação espontânea dos osteoblastos das CTMs, nem tiveram qualquer capacidade de produzir formação óssea ectópica. O Capítulo 4 caracteriza a importância dos enxertos xenógenos na odontologia, principalmente devido às suas propriedades não reabsorvíveis, e discute sua relevância e necessidade para várias indicações em odontologia regenerativa. Por último, deve notar-se que os materiais de enxerto ósseo sintéticos não mostraram capacidade para melhorar a formação óssea. No entanto, o Osopia BCP, promissor e inovador material, demonstra o potencial osteoindutivo com base na sua capacidade de produzir formação óssea ectópica e transformar rapidamente as células-tronco em osteoblastos formadores de osso. Esta nova classe de enxertos ósseos é destacada no capítulo 7.

É importante ressaltar que uma série de estudos in vivo realizados na Universidade de Berna demonstraram que o osso autógeno induz uma formação óssea mais rápida quando comparado a outros materiais substitutos ósseos, incluindo enxertos xenógenos, alógenos e aloplásticos fabricados sinteticamente[33] (Figs. 1-15 e 1-16). Portanto, sem dúvida, o osso autógeno continua sendo o padrão ouro para a regeneração óssea.

Conclusão

Sabe-se que os autoenxertos contêm fatores de crescimento dentro de sua matriz[34,35], que auxiliam no recrutamento e proliferação de células-tronco e induzem sua diferenciação em relação aos osteoblastos de formação óssea. Estudos anteriores demonstraram claramente que os enxertos autógenos são capazes de liberar uma ampla gama de fatores de crescimento ao longo do tempo, incluindo BMPs, TGFs, IGFs e VEGFs.[35] Curiosamente, a técnica de colheita utilizado para coletar partículas ósseas tem mostrado um tremendo impacto no enxertos autógenos final (destacado em detalhes no capítulo 2).

Os enxertos alógenos, por outro lado, demonstraram ser o material de enxerto de escolha por uma variedade de razões. Isto é destacado por seu uso extensivo nos países que permitem e apoiam seu uso. Os enxertos alógenos são amplamente utilizados na América do Norte, enquanto as regulamentações locais na Europa restringem sua prática, o que, em geral, limitou sua popularidade em alguns países. As vantagens dos enxertos alógenos são apresentadas em detalhes no capítulo 3.

Os enxertos xenógenos, em contraste, têm uma capacidade de formação óssea muito baixa. No entanto, eles são a segunda classe de biomateriais mais utilizada, por serem não reabsorvíveis, o que os torna vantajosos sob várias indicações clínicas (ver capítulo 4).

Por último, os materiais sintéticos fabricados em laboratório não têm sido utilizados com frequência devido às suas propriedades de formação óssea mais baixas e às taxas de degradação mais rápidas. Os materiais aloplásticos tem seu uso limitado a clínicas "holísticas" e vários empreendimentos de pesquisa. No entanto, anos de pesquisa na Holanda foram pioneiros no desenvolvimento do primeiro enxerto ósseo osteoindutor mineralizado e sinteticamente fabricado sem o uso de fatores de crescimento (Osopia).[36,37] Esses novos enxertos são apresentados no capítulo 7.

Em resumo cada categoria de enxerto ósseo apresenta vantagens e desvantagens. Como resultado, cada um também tem indicações clínicas específicas. Mais importante ainda, o clínico deve entender que nenhum material único de enxerto ósseo pode ser utilizado para todas as indicações clínicas, necessitando, portanto, de uma melhor compreensão de cada uma de suas propriedades regenerativas individuais e indicações clínicas. O capítulo final deste livro-texto discute como otimizar o uso de cada uma dessas classes de enxertos ósseos para vários protocolos regenerativos para aproveitar ao máximo suas propriedades regenerativas enquanto minimiza suas desvantagens potenciais.

Referências

1. Langer R, Tirrell DA. Designing materials for biology and medicine. Nature 2004;428:487–492.
2. Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: A review of old concepts with new standards. J Dent Res 2012;91:736–744.
3. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. Injury 2005;36(suppl 3):S20–S27.
4. Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. Nature Mater 2009;8:457–470.
5. Miron RJ, Hedbom E, Saulacic N, et al. Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques. J Dent Res 2011;90:1428–1433.
6. Bender SA, Rogalski JB, Mills MP, Arnold RM, Cochran DL, Mellonig JT. Evaluation of demineralized bone matrix paste and putty in periodontal intraosseous defects. J Periodontol 2005;76:768–777.
7. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009;90:171–181.
8. Buser D, Chappuis V, Kuchler U, et al. Long-term stability of early implant placement with contour augmentation. J Dent Res 2013(12 suppl);92:176S–182S.
9. Emerton KB, Drapeau SJ, Prasad H, et al. Regeneration of periodontal tissues in non-human primates with rhGDF-5 and beta-tricalcium phosphate. J Dent Res 2011;90:1416–1421.
10. Park CH, Rios HF, Jin Q, et al. Tissue engineering bone-ligament complexes using fiber-guiding scaffolds. Biomaterials 2012;33:137–145.
11. Zhang Y, Yang S, Zhou W, Fu H, Qian L, Miron RJ. Addition of a synthetically fabricated osteoinductive biphasic calcium phosphate bone graft to BMP2 improves new bone formation. Clin Implant Dent Relat Res 2016;18:1238–1247.
12. Atari M, Chatakun P, Ortiz O, et al. Viability of maxillary bone harvesting by using different osteotomy techniques. A pilot study. Histol Histopathol 2011;26:1575–1583.
13. Saulacic N, Bosshardt DD, Jensen SS, Miron RJ, Gruber R, Buser D. Impact of bone graft harvesting techniques on bone formation and graft resorption: A histomorphometric study in the mandibles of minipigs. Clin Oral Implants Res 2015;26:383–391.
14. Miron RJ, Gruber R, Hedbom E, et al. Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. Clin Implant Dent Relat Res 2013;15:481–489.
15. Abolfazli N, Saleh Saber F, Lafzi A, Eskandari A, Mehrasbi S. A clinical comparison of Cenobone (a decalcified freeze-dried bone allograft) with autogenous bone graft in the treatment of two- and three-wall intrabony periodontal defects: A human study with six-month reentry. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects 2008;2:1–8.
16. Chitsazi MT, Shirmohammadi A, Faramarzie M, Pourabbas R, Rostamzadeh A. A clinical comparison of nano-crystalline hydroxyapatite (Ostim) and autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:e448–e453.
17. Jindal V, Gill AS, Kapoor D, Gupta H. The comparative efficacy of decalcified allogenic bone matrix and intra-oral free osseous autografts in the treatment of periodontal intrabony defects. J Indian Soc Periodontol 2013;17:91–95.
18. Zubery Y, Moses O, Tal H, Pitaru S. Treatment of deep intrabony defects by the use of autogenous cancellous bone and marrow. Refuat Hashinayim 1990;8:3–8.
19. Fucini SE, Quintero G, Gher ME, Black BS, Richardson AC. Small versus large particles of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony periodontal defects. J Periodontol 1993;64:844–847.

20. Harasty LA, Brownstein CN, Deasy MJ. Regeneration of intrabony defects: Comparing e-PTFE membrane vs. decalcified freeze dried bone allograft—A pilot study. Periodontal Clin Investig 1999;21:10–17.
21. Parashis A, Andronikaki-Faldami A, Tsiklakis K. Comparison of 2 regenerative procedures—guided tissue regeneration and demineralized freeze-dried bone allograft—in the treatment of intrabony defects: A clinical and radiographic study. J Periodontol 1998;69:751–758.
22. Reynolds MA, Bowers GM. Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. J Periodontol 1996;67:150–157.
23. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: A randomized clinical trial. J Periodontol 2004;75:1668–1677.
24. Hutchens LH Jr. The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: Case reports. Compend Contin Educ Dent 1999;20:365–368,370,372–374.
25. Nevins ML, Camelo M, Rebaudi A, Lynch SE, Nevins M. Three-dimensional micro-computed tomographic evaluation of periodontal regeneration: A human report of intrabony defects treated with Bio-Oss collagen. Int J Periodontics Restorative Dent 2005;25:365–373.
26. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss: A bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Clin Periodontol 1999;26:421–428.
27. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol 2002;73:423–432.
28. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, et al. The use of a mineralized allograft for sinus augmentation: An interim histological case report from a prospective clinical study. Compend Contin Educ Dent 2005;26:259–260,262–254,266–258.
29. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. Int J Periodontics Restorative Dent 2008;28:273–281.
30. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, et al. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. J Periodontol 2000;71:1258–1269.
31. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, et al. Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses. Int J Periodontics Restorative Dent 2005;25:551–559.
32. Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. Clin Oral Implants Res 2016;27:668–675.
33. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. Clin Oral Implants Res 1998;9:137–150.
34. Li H, Pujic Z, Xiao Y, Bartold PM. Identification of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in commercial demineralized freeze-dried bone allograft preparations: Pilot study. Clin Implant Dent Relat Res 2000;2:110–117.
35. Miron RJ, Gruber R, Hedbom E, et al. Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. Clin Implant Dent Relat Res 2013;15:481–489.
36. Fellah BH, Gauthier O, Weiss P, Chappard D, Layrolle P. Osteogenicity of biphasic calcium phosphate ceramics and bone autograft in a goat model. Biomaterials 2008;29:1177–1188.
37. Yuan H, Fernandes H, Habibovic P, et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:13614–13619.

SUPER LANÇAMENTO!

Reserve já o seu

(19) **3466.2063**

NAPOLEÃO - QUINTESSENCE
Publishing Brasil

www.napoleaoeditora.com.br