

# HARMONIZAÇÃO VI SA GIS MIO FACIAL DO JOVEM AO SENIL

PROTOCOLO MAJOR®  
REESTRUTURAÇÃO DA FACE

Maria Madalena Lamounier

 NAPOLEÃO editora

 QUINTESSENCE PUBLISHING  
BRASIL

NAPOLEÃO-QUINTESSENCE  
+

DEBILITADO

CORTESIA DO AUTO



# Sumário

- 1 Bases históricas do Visagismo: Origens e interpretação do belo  
22
- 2 Visagismo: Beleza e estética  
44
- 3 Visagismo: Conceito e método  
52
- 4 Alfabetização Visual  
67
- 5 O espelho da imagem e o reflexo do indivíduo  
100
- 6 Identidade de Gênero  
122
- 7 O Visagismo na Harmonização Facial: A forma como elemento visual  
134
- 8 Morfopsicologia da Face  
152
- 9 Fisiognomia  
165

- 10 As rugas e seus significados  
228
- 11 Personalidade e Distúrbios da beleza  
234
- 12 Consulta Inicial/Consultoria/Análise Facial psico-estética  
264
- 13 Curiosidades sobre a “Proporção Áurea” sob diversos aspectos  
288
- 14 Visagismo na face jovem  
304
- 15 Da mesoterapia ao microagulhamento  
330
- 16 Harmonização na Paralisia Facial  
340
- 17 A importância do restabelecimento da DVO no Visagismo  
362
- 18 O processo de envelhecimento e as dificuldades na face senil  
394
- 19 A importância dos biomateriais na reestruturação da face  
418
- 20 Reestruturação da face  
428
- 21 Aspectos legais na documentação odontológica em HOF  
484

Capítulo 20



Reestruturação da face

O Protocolo Major® é um procedimento cirúrgico destinado a volumizar arcabouços ósseos faciais que sofreram perdas ósseas, inclusive pela patogênese do processo de envelhecimento. É um recurso a mais a ser utilizado pelo profissional da face, no sentido de promover volumização e embelezamento da face, por meio da inserção de implantes sólidos, que irão espessar os tecidos moles flácidos, dando sustentação e melhorando os sinais de envelhecimento.

O Protocolo Major® foi estudado a partir da carência de um volumizador facial para a face mais madura. A necessidade surgiu devido ao aparecimento de muitas intercorrências com o uso de preenchedor injetável - ácido hialurônico - em faces mais flácidas, com deslocamento de volume pós-operatório. Vários foram os retornos de

pacientes insatisfeitos com queixas de deslocamento desse material na rotina da clínica. Apesar de todos os critérios terem sido seguidos a despeito do produto e da técnica, houve o deslocamento de volume do malar para as áreas mais baixas do terço médio da face, causando um efeito indesejável. Assim, foi pesquisado este protocolo para este fim.

A técnica, além de preenchimento e volumização, promove também a manutenção do arcabouço ósseo justaposto, o que é de extrema relevância nas áreas de perdas ósseas, oriundas do processo de envelhecimento. Esse é um incremento já utilizado, há muitos anos, na Odontologia e na Medicina, sendo, agora, direcionado para a área de Harmonização Facial para volumizar as regiões mais acometidas pela perda óssea no processo de envelhecimento: região malar,

maxila, mento e ângulos da mandíbula.<sup>133</sup>

Em um trabalho muito interessante, conduzido por Pessa et al.,<sup>117</sup> foi demonstrado que o remodelamento ósseo contribui para retardar a patogênese do processo de envelhecimento facial. Assim, o Protocolo Major®, sendo um processo de preenchimento de áreas atróficas da face, utilizando as biocerâmicas de fosfato de cálcio (BFCs), é muito bem indicado no processo de reestruturação facial.

Foram utilizadas, nesse protocolo, biocerâmicas bioativas compostas, principalmente, de hidroxiapatita e beta fosfato tricálcico, além de outros minerais. Elas são bio-soluções inovadoras na reconstituição de tecidos e sistemas, já utilizadas há anos nas áreas na área médica para reparo de pequenos e grandes defeitos ósseos, reconstrução de ossos longos, recuperação de áreas perdidas, correção

de perda óssea natural adquirida ao longo dos anos e para fins estéticos, cirurgia plástica, dentre outras. O uso desse biomaterial nanoestruturado, além de tratamento corretivo, permite a reconstrução anatômica, estética e funcional. A reconstrução óssea e a manutenção de espaços anatômicos ocorrem devido às características das BFCs: osteoindução, osteocondução,<sup>92</sup> biomimetismo, biocompatibilidade, útil como substituto ósseo,<sup>88</sup> como *scaffold* nanoestruturado e meio de cultura celular com capacidade osteogênica, dentre outras. Segundo Garrido et al.,<sup>51</sup> as biocerâmicas de fosfato de cálcio são consideradas os biomateriais mais promissores na reconstrução óssea.

Assim sendo, o Protocolo Major® auxiliará o profissional no tratamento e na reestruturação da face, agregando maiores conhecimentos à harmonização facial.

## 20.1 Protocolo Major® - Fatores limitantes

### O envelhecimento facial

O envelhecimento é definido como um processo lento, progressivo e contínuo, resultante de alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas, que acomete todo o organismo com o passar dos anos. A pele, por ser um órgão exposto, está sujeita aos danos causados pela radiação ultravioleta (UV). Por esse motivo, classifica-se o envelhecimento cutâneo em intrínseco (cronológico) e extrínseco (fotoenvelhecimento).<sup>96</sup>

A pele é um marcador ideal da idade cronológica.<sup>143</sup> Assim, o envelhecimento cronológico está relacionado com a idade e a genética do indivíduo, enquanto o fotoenvelhecimento é decorrente da ação de fatores ambientais, como a radiação solar, que degenera as fibras elásticas e colágenas. As principais alterações ocorridas na pele envelhecida acontecem no colágeno dérmico, levando a modificações das propriedades biomecânicas.<sup>110</sup> Ortolan<sup>110</sup> comprovou em estudos que o

envelhecimento promove a diminuição do colágeno total e de suas frações I e III com degradação e fragmentação das fibras e o aumento da densidade de material elástico desorganizado. O mecanismo citado como responsável pelo envelhecimento é a diminuição das proteosomas (enzimas multicatalíticas) responsáveis pela degradação de proteínas oxidadas e deformadas, que interferem na atividade dos fibroblastos, levando à diminuição da síntese proteica e ao aumento da proteólise.<sup>157</sup> Assim, o envelhecimento é um processo natural e imutável em todos os órgãos.<sup>47, 110</sup> Esse complexo processo se inicia por volta dos 30 anos de idade, e acontece por diversos motivos, inclusive aqueles que podem ser de ordem gravitacional, causando o descenso dos tecidos a partir de pontos de aderência.<sup>11</sup>

Ainda são diminuídas as propriedades de resistência e flexibilidade da pele, devido a sua desorganização estru-

tural em que a derme e epiderme se encontram, aquelas que no jovem se articulavam e se adaptavam intimamente. Também, as propriedades de elasticidade e plasticidade da pele se alteram devido à diminuição dos queratinócitos na epiderme e de fibras elásticas e colágenas na derme. Com a diminuição de plasticidade, a pele perde a capacidade de suportar pressão.<sup>43</sup> Devido à perda de elasticidade, a pele perde o correto equilíbrio entre os lipídios superficiais, os compostos hidrossolúveis, a água e a queratina (proteína fibrosa constituída por cadeias polipeptídicas predominante no queratinócito). Nesse caso, a pele apresenta-se seca e rugosa.<sup>43</sup> Os queratinócitos são as principais células da epiderme, que dão resistência física a ela. A absorção das radiações UV, de efeito cumulativo com a idade, causa estresse aos queratinócitos, levando-os à morte e conseqüente fragilidade na pele,<sup>103</sup> senescência ou apop-

tose. A radiação ultravioleta (UV) penetra na pele e, de acordo com o comprimento de onda, interage com as diferentes células localizadas nas diferentes camadas. A radiação de ondas curtas (UVB: 290-320nm) é mais absorvida na epiderme e afeta, predominantemente, os queratinócitos, enquanto as ondas mais longas (UVA: 320-400nm) penetram de modo mais profundo, atingindo não só os queratinócitos da epiderme como também os fibroblastos da derme, segundo Krutmann.<sup>82</sup> O aumento da idade das populações, inclusive da brasileira, é uma realidade, e isso faz com que um público mais senescente se interesse por procedimentos de rejuvenescimento, almejando por qualidade de vida. Nesse contexto, estudos e técnicas eficazes, com resultados comprovados, são necessários para entender esse público-alvo antes de atendê-lo.

## 20.2 Protocolo Major® - Limites da face mais senescente

### Abordagens diferentes de três profissionais da face

Nesse contexto, três especialistas da área de Harmonização Facial foram convidados a relatar sobre as dificuldades encontradas pelo profissional na resolução da reestruturação da face, em uma fase de início de processo de senescência, ou seja, face mais ‘madura’.

Segundo Gisele Dionizio da Costa,<sup>31</sup> especialista na área de Harmonização Orofacial, na cidade do Porto, a dificuldade em harmonizar uma face mais ‘madura’ pode estar relacionada a diversos aspectos:



*“Seja pela força do tempo ou pela falta de cuidados diários, a pele vai perdendo vitalidade. Por meio de pesquisas histológicas, é possível observar que o suporte nutricional epidérmico vai diminuindo, e que tal modificação prejudica a transferência de nutrientes, de uma camada a outra da pele, o que acarreta dificuldade de absorção de nutrientes pela pele mais senescente. Um outro fator relevante é a diminuição na taxa de renovação celular, diminuição de 30% a 50% entre a terceira e oitava década de vida, além da demora no processo de reparação na pele senescente, que é duas ou três vezes mais lento que no indivíduo jovem”.*

Estudos constantes são realizados em relação ao uso de fatores de crescimento em cosméticos na tentativa de acelerar o processo reparacional e/ou o rejuvenescimento da pele.

De acordo com Kerscher e Buntrock,<sup>77</sup> os fatores de crescimento cosmoterapêuticos são proteínas (derivadas de outras substâncias) que possuem a ação de estimular a produção de colágeno e elastina no tecido cutâneo, amenizando os sinais de envelhecimento da pele. Ten-

do ainda em vista que, na pele envelhecida, a proliferação celular e a síntese da matriz extracelular e seus componentes encontram-se reduzidas, os fatores de crescimento (cosméticos) possuem ações sinalizadoras para induzirem a síntese de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, de acordo com Oliveira.<sup>106</sup>

Ainda no processo de senescência, ocorre a diminuição significativa de melanócitos, alterando a barreira de proteção contra a radiação ultravioleta. O número de melanócitos diminui com a idade, também, em áreas não fotoexpostas.<sup>73, 74</sup> Essas células são fenotipicamente importantes e são responsáveis pela pigmentação da pele e dos pelos, contribuindo para a tonalidade cutânea, conferindo proteção direta aos danos causados pela radiação UV.<sup>86</sup>

Os melanócitos estão presentes na epiderme e sua presença parece ser mediada pelos queratinócitos e por

mediadores específicos como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF2). Diminuindo o número de melanócitos, a melanina, que é produzida por eles, também diminui e, por consequência, diminui a proteção da pele aos raios UVA e UVB,<sup>98</sup> acelerando, assim, o processo de envelhecimento.<sup>98</sup> Nesse processo, ocorre a baixa na produção de colágeno, elastina e proteínas, substâncias fundamentais que atuam no turgor da pele, além da consequente perda de elasticidade dessa estrutura. Assim sendo, a derme envelhecida se torna um tecido rígido, inelástico e ‘irresponsivo’ à tensão, com menor capacidade de resposta ao estresse ou ao trauma. Dieta equilibrada, ingestão adequada de líquidos e proteção contra os raios ultravioleta, além das vitaminas, são essenciais no tratamento da face. O profissional deve ter em mente toda a complexidade do processo de senescência, além de conhecer sobre os vários pro-

cedimentos existentes para retardar o processo de envelhecimento.

A Harmonização Orofacial é indicada para a faixa etária entre 26 e 75 anos, com o paciente em boas condições imunológicas. Gisele Dionízio<sup>31</sup> conclui que “a ausência de sucesso nos tratamentos de faces mais flácidas, geralmente, está relacionada ao imediatismo, ansiedade, falta de planejamento e protocolo, além de limitações financeiras, por parte do paciente”.

Segundo Marília Inez Figueiredo,<sup>50</sup> também conhecedora da área de HOF, a reestruturação facial, tanto no jovem quanto no senil, depende de alguns pilares:

1. Qualidade e tipo da morfologia óssea do paciente;
2. Oclusão e qualidade do sistema estomatognático e dos dentes;
3. Musculatura mastigatória;
4. Densidade tecidual;
5. Estado psíquico e bem-estar social do paciente.

Naturalmente, nas faces jovens, os tratamentos são bastante previsíveis, visto que, na senescência, o processo de envelhecimento vai se manifestando nas estruturas dento-esqueléticas musculares e teciduais, mudando a aparência das mesmas. Essas mudanças acometem o indivíduo de dentro para fora e resultam em diminuição de volume dos compartimentos de gordura superficial e profunda da face, reabsorções ósseas, desgastes dentários, diminuição da dimensão vertical de oclusão e da altura facial, que levam a mudanças abruptas no contorno do rosto. Os sinais acometem toda a face, e a pele fica envelhecida, seca, menos gordurosa, aparecem sulcos em todas as direções: horizontais na fronte e nariz, pregas nas pálpebras e canto externo dos olhos, de onde se espalham rugas em várias direções. Na glabella, marcas verticais, nos lábios, no sulco nasolabial, labiogeniano, na

linha da mandíbula (*jowl line*), acúmulo de gordura submentoniana e distal da região malar. Ocorre ptose da face toda pela flacidez tecidual; os músculos ficam fracos. Os cabelos diminuem e tornam-se brancos, tanto nos homens quanto nas mulheres, e observa-se uma discreta alopecia. Esse envelhecimento cutâneo e cronológico é intrínseco, genético ou patológico da pele.

A exposição aos raios ultravioletas e o fotoenvelhecimento cutâneo são responsáveis pela textura, viscosidade e rugosidade das fibras e, por este motivo, a estrutura do arcabouço ósseo do paciente, a morfologia da face, mais curta ou mais longa, a qualidade do sistema esquelético, o desenho da mandíbula e da maxila, o tamanho e a forma dos dentes e a existência dos mesmos, especialmente a largura e o comprimento dos arcos dentários e o alinhamento, são condições muito importantes para estruturar

os músculos **mastigatórios** e a qualidade da mastigação e da fonação durante a vida. Tudo isso influencia a mímica dos músculos e, naturalmente, a qualidade das rítmicas, a expressividade e o equilíbrio do sistema músculo esquelético.

A **densidade tecidual** é fundamental para estruturar os tecidos e está muito relacionada com a genética e a qualidade da derme e da pele, com a dieta, a exposição solar e os cuidados com a saúde em geral.

As **funções fisiológicas** normais da pele dependem do estilo de vida de cada indivíduo e da genética. Se for rotina a má alimentação, consumo exagerado de açúcar, falta de consumo de água, tabagismo, privação do sono, sedentarismo, dentre outros, o envelhecimento pode acelerar. Com o avançar da idade, nossos tecidos param de fabricar colágeno e vamos usando a elastina e o colágeno teciduais a partir do pa-

drão muscular e dos hábitos de vida que levamos.

Da mesma forma que a pele se torna delgada e menos elástica, o tecido subcutâneo, muscular e osteocartilaginoso também sofre alterações do tipo atrofia. A pele inelástica não consegue acompanhar a redução de conteúdo, resultando em um envoltório excessivo e consequente flacidez. A perda do contorno facial também ocorre pela distorção sofrida pela mandíbula, consequência da reabsorção óssea, que ocorre em decorrência do processo de envelhecimento. Ocorre uma inversão do triângulo facial pela ptose dos tecidos, e o vértice passa para baixo, voltado para o pescoço. Os sulcos e as rugas aprofundam-se mais, ganham cor acinzentada. Os lábios ganham finas irradiações e vão dando origem à boca senil.

A radiação ultravioleta (UV), isoladamente, é o maior fator responsável pelo enve-

lhecimento cutâneo. Tem ainda outros fatores associados como doenças e alterações metabólicas e hormonais, que acompanham a senilidade, como menopausa e andropausa.

O **estado psíquico do paciente** também é muito importante para que ele entenda todo esse processo e como o tratamento deve ser conduzido. Devido a todo esse contexto, são muitas as individualidades e é aconselhável que, na consulta, a anamnese seja detalhada, sejam solicitadas fotografias padronizadas, exames de sangue, dosagem de hormônios para avaliação da fisiologia do paciente, das suas condições metabólicas e hormonais, e que o termo de consentimento livre e esclarecido detalhe o diagnóstico, o plano de tratamento e as explicações do caso, devendo ser atestado em duas vias.

A reestruturação facial, a remodelação e a resposta aos procedimentos depen-

dem da saúde geral do indivíduo, do seu bem-estar, de um tratamento integral no que diz respeito às respostas e à satisfação. Muitas vezes, o paciente não visualiza resposta alguma, visto que o que ele esperava vai muito além de suas expectativas. Pode ser que ele esteja visualizando a abordagem no tecido mole, mas possui uma estrutura dentoesquelética facial muito importante por detrás que precisa ser abordada.

E é por conta disso que cada caso é um caso, que conjugamos vários procedimentos para um mesmo paciente. Muitas vezes, precisamos iniciar com a reabilitação oral, trabalhar a qualidade da pele e induzir a formação do colágeno, neuromodular a musculatura e reestruturar e remodelar os compartimentos de gordura e o contorno facial com volumizadores e preenchedores. As indicações são precisas para áreas supraperiosteais, subcutâneas e dérmicas.

O diagnóstico precoce leva a um prognóstico favorável, especialmente se os fatores genéticos e morfológicos colaborarem, como: a densidade óssea e muscular, a proporcionalidade facial, o selamento labial agradável e passivo e se o zigomático for expressivo. Senão, tratemos de ajustar com procedimentos minimamente invasivos compensando com biomateriais mais estáveis e longevos, com evidências clínicas cientificamente comprovadas.

O tratamento integral da face do paciente senil utilizando uma gama de procedimentos e a manutenção dos mesmos de tempos em tempos, levará à melhora da qualidade dos tecidos moles, à resistência tecidual e ao bem-estar psicossocial do nosso cliente.<sup>35, 89, 87, 95, 136</sup>

Outro ponto de vista sobre as dificuldades em se conseguir sucesso na Harmonização Facial em faces mais maduras foi descrito pelo professor Alberto Lima Jammal.<sup>75</sup> Segundo o especialista em

HOF, a maior dificuldade “é fazer o paciente aceitar que o processo de envelhecimento é inevitável, e que os efeitos desse processo natural podem até ser desacelerados, porém, não estagnados. Pessoas nos procuram solicitando um rosto de décadas atrás, esquecendo que suas rugas e marcas de expressão são parte de uma história vivida. Solicitam lábios cheios e protuberância malar, incompatíveis com sua idade fisiológica. Em resumo, o mais difícil é o profissional se manter fiel ao mais simples dos ensinamentos da Harmonização Facial e fazer valer que: ‘menos é sempre mais’. O corpo humano é o sistema mais complexo que existe, particionado em matéria e alma, em que um influencia o outro em uma sinergia perfeita. Nosso dever é conduzir esse sistema divino a uma adequação física, na qual sua idade fisiológica seja igual ou menor a sua idade cronológica. Para isso ser possível, não basta reerguer as bochechas ou inflar os lá-

bios. Todo o sistema deve ser tratado e a prevenção sempre foi e sempre será o melhor dos tratamentos. Por isso, os profissionais devem ser treinados a orientar a interação disciplinar, como a chave para o sucesso da Harmonização Facial”.

## Sobre os volumizadores injetáveis

Atualmente, impera no mercado a prática de volumização facial com o uso do ácido hialurônico, um preenchedor injetável, de natureza absorvível, que exerce grande domínio na prática clínica de preenchimentos faciais, tratamentos de rugas estáticas e de sulcos.<sup>2, 4, 26, 90, 119</sup> Segundo Curi et al.,<sup>31</sup> o uso de preenchedores faciais aumentou muito nos últimos anos e, juntamente com o aumento do uso, surgiu um aumento de complicações documentadas, que vão desde o mau resultado estético até nódulos, granulomas, necrose e cegueira.

As perspectivas de observação, dos profissionais da face citados, validam a complexidade do processo de envelhecimento e os obstáculos encontrados ao se realizar uma Harmonização Facial em faces mais senescentes.

Sobre o surgimento de nódulos, Daines,<sup>33</sup> avaliando reações de início tardio em uma retrospectiva de 5 anos, de 2.089 tratamentos com preenchedores injetáveis em tecidos moles (PLLA, AH e CaOH), relatou 14 tipos de complicações, sendo a formação de nódulos ou granulomas a mais comum. Em recente estudo retrospectivo, Artzi et al.<sup>6</sup> relataram uma taxa excepcionalmente elevada de recorrência tardia de nódulos inflamatórios resistentes (4,25% vs esperados 0,02%), após a injeção de ácido hialurônico com tecnologia Vycross.<sup>6</sup> Tais nó-

dulos podem ocorrer devido à má distribuição do material de preenchimento, por reação alérgica ao produto (incluindo inflamação, hipersensibilização ou reação granulomatosa) ou por infecção.<sup>91</sup> Na grande maioria, os nódulos não são muito aparentes, sendo sentidos apenas à palpação, além do aparecimento no pós-operatório imediato ou tardio.

Estudos de Kim<sup>80</sup> e Jordan<sup>75</sup> afirmam que a migração do preenchedor pode ocorrer precoce ou tardiamente, independentemente do tipo do material utilizado:

*“A migração do preenchimento é uma das possíveis complicações associadas à injeção de preenchedores de tecidos moles. É importante que todos os profissionais da área facial estejam cientes de que os preenchedores de tecidos moles podem migrar para um local longe do local de injeção pretendido por vários mecanismos”.*<sup>78</sup>

Robati et al.<sup>128</sup> confirmam o risco de necrose da pele após a injeção de preenchimento com ácido hialurônico em pacientes com história de rinoplastia cosmética. Em seus achados, confirmam as conjecturas já feitas na literatura e sugerem que a vascularização distintiva do nariz e da área circundante pode causar complicações vasculares induzidas pelo aumento da carga em pacientes cuja circulação vascular já foi comprometida por uma cirurgia nasal prévia. Nesse mesmo trabalho, um total de sete pacientes foi identificado, cada um desenvolvendo necrose da pele após a injeção de ácido hialurônico. Todos os pacientes relataram uma rinoplastia estética há mais de três anos.

Urdiales et al.<sup>152</sup> citam que os preenchimentos dérmicos têm sido cada vez mais utilizados em procedimentos estéticos faciais minimamente invasivos. Esse uso generalizado levou a um aumento nos relatos de complicações

associadas. Diante tal fato, o grupo realizou uma pesquisa em inglês, francês e espanhol no *MEDLINE*, no *Cochrane Database* e no *Google Scholar*, usando os termos de pesquisa "complicações" ou "complicações do preenchedor" ou "complicações injetáveis" e "preenchedores dérmicos" e "Terapia". Diante o resultado da pesquisa (complicações), formalizaram um documento inicial, elaborado por um comitê coordenador, que foi revisado e modificado pelos especialistas, até que um texto final fosse acordado e validado. O painel abordou recomendações de consenso sobre a classificação das complicações de preenchimento de acordo com o tempo de início e sobre o tratamento clínico de diferentes complicações, incluindo hematomas, edema, infecções, caroços e inchaços, descoloração da pele e formação de biofilme. Os preenchedores injetáveis têm apresentado complicações. Apesar do ácido hialurônico não ser muito citado na lite-

ratura, estudos longitudinais são necessários para o melhor conhecimento de intercorrências após o uso desse preenchedor.

Almeida<sup>3</sup> e Cohen<sup>25</sup> citam resultado com a utilização da hialuronidase como sendo um conhecido tratamento de deslocamento, sobrecorreção, oclusão vascular, hipersensibilidade (reação de hipersensibilidade tipo IV) e angioedema (reação de hipersensibilidade tipo I), em relação à reação ao uso de ácido hialurônico. Além de ser eficaz, em casos de migração, a hialuronidase é utilizada também na eliminação de nódulos causados pelo uso de AH. Os autores ainda citam que:

*“O uso de hialuronidase é eficaz mesmo quando o agente de preenchimento não é o ácido hialurônico, mas o mecanismo é desconhecido”.*

Outras opções de tratamento para preenchimento de depressões faciais incluem o ácido polilático e aplicação

de gordura. A desvantagem do ácido polilático é o alto custo e a necessidade de diversas aplicações. A gordura (lipoenxertia) apresenta vantagem por ser autóloga e a possibilidade de utilização de maior quantidade de material em relação aos demais preenchedores. Suas desvantagens incluem a imprevisibilidade dos resultados por conta do grau de absorção e da possibilidade de complicações como infecção, embolia, formação de cistos, calcificações, ossificações, pseudotumores, amaurose, liponecrose, necrose cutânea, hipercoreções e assimetrias, dentre outras.

Finalmente, Salles et al.,<sup>135</sup> em um estudo, avaliaram a durabilidade do ácido hialurônico Derma Hyal® na concentração a 3%, utilizando ultrassonografia,<sup>135</sup> e concluíram que:

*“Os melhores resultados de rejuvenescimento são obtidos por meio da associação de diversos tratamentos, inclusive a reposição de volume facial”.*

Assim, no caso do envelhecimento intrínseco (perda óssea por envelhecimento), a reposição do volume ósseo perdido, nos pilares da face, se faz necessário: zigomático, maxila, mento e ângulos da mandíbula.

## A escolha do volumizador sólido

Antes de abordar, exclusivamente, sobre as biocerâmicas de fosfato de cálcio, faz-se necessário um levantamento sobre os biomateriais sólidos utilizados em enxertias diversas.

### Propriedades dos biomateriais

O conhecimento de alguns princípios básicos sobre a ciência que estuda os materiais e suas aplicações é fundamental para a compreensão dos mecanismos que regem a relação entre os implantes e o tecido hospedeiro. Esses princípios são baseados na interface entre a estrutura interna do material e as técnicas para o seu processamento e suas propriedades.

A estrutura interna de um material possui níveis de organização que vão desde os átomos, ligados em seus arranjos espaciais em escala nanométrica, até o nível da macroestrutura em escala milimétrica. O arranjo espa-

cial dos átomos e as ligações entre eles determinam o tipo de material, cerâmicas, polímeros, dentre outros. Essa estrutura, que pode ser ordenada, formando uma estrutura cristalina, ou desordenada, configurando uma estrutura amorfa não cristalina, é que determina o comportamento de cada material. Por meio de técnicas de análise, como a espectroscopia de infravermelho e a microscopia óptica ou eletrônica, é possível identificar fases distintas relacionadas à microestrutura dos materiais.<sup>154</sup> As fases determinadas pela orientação dos átomos podem afetar diretamente as propriedades mecânicas dos materiais.<sup>118</sup> O processamento de materiais envolve métodos utilizados para sua fabricação e estabelecimento de sua forma/estrutura final. Os métodos podem ser variados, envolvendo processos térmicos, químicos e mecânicos para obtenção de forma.<sup>118</sup>

As propriedades mecânicas de cada material e como ele se comporta quando submetido a uma força aplicada determinam a sua resistência, que pode ser mensurada pelo módulo de elasticidade, dureza e capacidade de deformação (ductibilidade). Algumas características dos ensaios mais frequentemente realizados podem ser descritas:<sup>115</sup>

- **Ensaio de tensão e deformação:** é possível determinar e medir a resistência do material às tensões aplicadas nos respectivos sentidos - tensão, pressão e cisalhamento;

- **Ensaio de impacto:** são utilizados para avaliar a fragilidade do material (por exemplo, ensaio de Charpy). Quando o material é submetido a esse ensaio, ele pode se comportar de maneira mais frágil. A energia de impacto absorvida pelo material durante a fratura é referida como tenacidade do material;

- **Ensaio de compressão e flexão:** o material é submetido

do a um esforço diferente da tração. Usados para cerâmicas que são mais frágeis e apresentam dificuldades técnicas no teste de tração;

- **Ensaio de dureza:** mede a resistência à penetração na superfície do material;

- **Ensaio de fadiga:** o material é submetido a tensões baixas, porém repetidas e pode falhar após aplicação de grande número de ciclos;

- **Ensaio de fluência:** a tensão é aplicada a um material durante um certo tempo e ele pode se deformar e, eventualmente, falhar. Pode ser influenciada por temperatura (os polímeros podem sofrer esse tipo de deformação em temperaturas mais baixas - temperaturas do meio fisiológico).

O conhecimento destes princípios básicos e dos termos adequados para nomeá-los, bem como as propriedades dos materiais que estamos utilizando, é o primeiro passo

para lidarmos com implantes de biomateriais diversos na prática clínica. A indicação da utilização de um implante e o êxito do procedimento dependem deste conhecimento.<sup>154</sup>

### Respostas teciduais e porosidade

O sucesso do implante depende da resposta tecidual do sítio receptor e do tipo de interface e adesão que ocorre entre implante e tecido vivo do hospedeiro. Qualquer material implantado em um organismo vivo estimula alguma reação. Existem quatro tipos de respostas teciduais a implantes:<sup>64</sup>

- se o material é tóxico, o tecido ao redor morre (por exemplo, metais pesados como o chumbo);

- se o material não é tóxico e é biologicamente inativo (“inerte”), ocorre a formação de uma cápsula de tecido fibroso com espessura variável. Por exemplo, silicones;

- se o material não é tóxico e é biologicamente ativo, ocorre a formação de uma interface de adesão contínua entre tecido e implante. Por exemplo, polietileno poroso, cerâmicas;

- se o material não é tóxico e se dissolve, os tecidos ao seu redor o substituem. Por exemplo, polímeros absorvíveis.

A adesão do material ao sítio receptor tem grande importância no desempenho do implante, a longo prazo, pois a presença de movimentos entre o implante e a cápsula que o envolve é um mecanismo reconhecido como responsável pela falha e perda de implantes sólidos.<sup>66</sup> A presença de poros na superfície dos materiais aumenta a área de contato com o tecido receptor, além de favorecer a invasão tissular para dentro do implante. Essa migração celular a partir da superfície de contato aumenta a adesividade do implante, melhorando a vascularização no local e minimizando os riscos

de infecção ou colonização bacteriana.<sup>151</sup>

Estudos experimentais comparativos, que utilizaram implantes com porosidades diferentes, demonstraram que aqueles que possuíam poros entre 50-100 micrômetros apresentaram maior resistência a processos infecciosos. Outro fator ressaltado foi a interconectividade entre os poros, que é tão importante quanto o tamanho deles. O crescimento tecidual, a invasão tissular para dentro do implante e a interface implante - hospedeiro vão promover estabilidade e aumentar a resistência do implante.<sup>66</sup> A resistência de um material pode diminuir devido à porosidade, que aumenta a exposição do implante às ações do meio biológico. Tal porosidade promove a formação de uma interface de adesão chamada de bioatividade. Essa interface possui propriedades mecânicas que estabilizam o implante no local receptor, formando um complexo inte-

grado entre implante e tecido hospedeiro.<sup>64</sup> Essa propriedade responsável pela biocompatibilidade dos biomateriais é fundamental para o desempenho adequado das funções de determinados implantes, bem como para o êxito dos procedimentos que os utilizam.

### **Biomateriais utilizados em implantes sólidos**

Sobre os principais biomateriais aplicados em cirurgias reconstrutivas, Ousterhout et al.<sup>111</sup> citam que, quando ocorre necessidade de preenchimento e substituição de arcabouço ósseo facial, com objetivo de devolução volumétrica ou de contorno facial para projeção de partes moles, os implantes devem ter volume. Dentre os mais utilizados estão os polímeros (destacando o polietileno poroso de alta densidade) e as biocerâmicas (hidroxiapatita, biovidro, BFCs).

### **As cerâmicas**

Englobam uma gama enorme de composições não metálicas/inorgânicas, com aplicações médicas e odontológicas. Esse grupo de materiais apresenta algumas características peculiares relacionadas a sua estrutura e propriedades, que permitem a sua utilização para substituição de tecidos mais rígidos, como osso e conjuntivo fibroso.<sup>64</sup>

As cerâmicas e os biovidros em contato com sistemas vivos promovem reação na superfície do implante, produzindo uma camada de hidroxiapatita formada por cristais de cálcio e fósforo, que também estão presentes na fase mineral do tecido ósseo. Essa capacidade se apresenta como grande vantagem nas possibilidades de êxito de implantes confeccionados a partir desses materiais pela interface contínua com o tecido hospedeiro, promovendo maior adesão.<sup>151</sup>

Os tipos de adesão entre tecido e implante de biocerâmicas são:<sup>115</sup>

- **fixação morfológica:** ocorre crescimento de tecido nas irregularidades da superfície (cerâmicas não porosas);
- **fixação biológica:** ocorre crescimento e invasão celular pelos poros do implante, promovendo uma adesão mecânica (recobrimentos cerâmicos, aluminas);
- **fixação bioativa:** ocorre adesão química específica promovida pelo material implantado (vidros, vitro-cerâmicas bioativas e hidroxiapatita). Essa adesão química ocorre devido à deposição de camadas de hidroxiapatita carbonatada na superfície do implante, criando uma interface contínua considerada como 'cola biológica'.

Os materiais cerâmicos não possuem propriedade de deformação plástica, conforme presente nos metais. Por isso, possuem baixa tenacidade às fraturas, o que os torna frágeis e pouco indicados para o uso em regiões sub-

metidas a tensões elevadas. No processamento das cerâmicas podem ocorrer pontos de concentração de tensões, causando microtrincas que, ao se submeterem à tração, podem se propagar devido à baixa tenacidade desse material. Os materiais cerâmicos são frágeis e a fratura é o mecanismo mais comum de falha deles.<sup>115</sup>

As cerâmicas não têm boa capacidade de se deformar sob ação de uma força. Essa propriedade é considerada fator limitante para o uso de implantes cerâmicos quando o objetivo é restauração de forma e contorno. Os materiais cerâmicos não permitem esta maleabilidade para obtenção de forma mais adaptável. Modelos prontos obtidos a partir de técnicas de prototipagem são considerados a solução para esta limitação. Porém, seu custo é elevado, e mesmo o implante no formato adequado pode precisar de algum ajuste para melhor adaptação ao sítio receptor.<sup>147</sup>

Pesquisas com materiais cerâmicos vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de solucionar esses problemas e buscar materiais mais resistentes e com maior tenacidade. O recurso do Protocolo Major® é a utilização das biocerâmicas de fosfato de cálcio, em forma de grânulos (poros de 60-80µm- menor risco de infecção), com hidroxiapatita em sua composição, facilitando a aderência (fixação bioativa). O formato em grânulos, em vez de peça customizada, foi eleito para se evitar intercorrências de fraturas.

### Os polímeros

Os polímeros são representados por um extenso grupo de materiais que apresentam caráter macromolecular. Apresentam baixa densidade, pequena resistência à temperatura e baixa condutividade elétrica e térmica. Alguns polímeros naturais, como celulose, algodão e seda, são utilizados em aplicações biomédicas

desde o início da civilização. Os polímeros sintéticos vêm sendo utilizados desde 1950, e os mais conhecidos em aplicações biomédicas são: polimetilmetacrilato, polietileno e poliuretano. Possuem propriedades térmicas que os dividem em termoplásticos, ou seja, sofrem deformação a partir da aplicação de pressão sob temperaturas mais elevadas (polietileno, polipropileno, polimetilmetacrilato, politetrafluoretileno, poliamidas) ou termorrígidos, que não podem ser reprocessados facilmente, uma vez adquirida a forma final (borrachas vulcanizadas, hidrogéis, resinas epóxicas e fenólicas).<sup>109</sup>

Em relação ao comportamento mecânico, os polímeros apresentam alta ductibilidade, ou seja, são capazes de sofrer deformação plástica para absorver a energia de um impacto antes de ocorrer a fratura do material. Essa propriedade é influenciada pela temperatura e pelo tempo.<sup>29, 109</sup> Os polímeros podem apresentar compor-

tamentos diversos de acordo com a temperatura e o tempo em que estão implantados. As propriedades mecânicas permitem a sua utilização para substituição de tecidos moles ou rígidos como osso, observadas as questões relacionadas às tensões no sítio receptor. Esses materiais podem ser projetados e programados a partir da organização da sua estrutura macromolecular, permitindo a obtenção de comportamentos diferentes para aplicações específicas.<sup>109</sup> As reações que o implante promove no sítio receptor permitem fixação morfológica com invasão tissular de fibroblastos para o interior do implante a partir de sua superfície porosa (poros maiores que 100 a 200 micrômetros). Um estudo histológico desses implantes, realizado por meio de biópsia, demonstrou a presença de neoformação vascular madura e invasão tissular no implante, em até 8 mm da sua espessura, caracterizada pela presença de fibroblastos com deposição lamelar de co-

lâgeno na superfície.<sup>156</sup> Estudos utilizando o polietileno poroso de alta densidade demonstraram tais resultados, caracterizando a interface entre o polímero e o tecido vivo com fixação morfológica por meio dos poros.<sup>141, 161</sup> A marca de polietileno mais conhecida no mercado é o Porex-Medpor®.

A possibilidade de trabalhar ou moldar o implante para obtenção de forma mais adequada ao sítio de implantação é importante na escolha de um implante para reconstrução do esqueleto facial. Isso foi bem documentado nos estudos iniciais de Rubin,<sup>134</sup> com o polietileno, que registrou as vantagens desse biomaterial, comparando a dificuldade de moldar enxertos ósseos e cartilaginosos na reconstrução de várias unidades do esqueleto facial.

Vários autores demonstraram, nos anos 80, a preocupação em se obter um material que apresentasse características de biocompatibilidade aliadas à possibilidade de esculpir, moldar e ajustar

o implante ao local de implantação. Essa característica permite resultados estéticos e funcionais melhores, além de menor incidência de complicações relacionadas às migrações de implantes, micromovimentos causando reações inflamatórias e até mesmo infecção, com extrusão e perda do implante.<sup>54, 131</sup>

O polietileno poroso de alta densidade é excelente material para confecção de implantes faciais pela sua propriedade termoplástica, que permite trabalhar, esculpir e moldar o implante durante o procedimento, proporcionando a melhor adaptação ao sítio receptor. O polietileno (Medpor®) possui resistência à fratura, mas é biointegrável<sup>100</sup> e não biocompatível, por formar uma cápsula junto ao implante.

A combinação de dois ou mais materiais de classes diferentes, denominados compósitos permite a obtenção de melhor performance, pois as propriedades individuais de cada um podem ser

somadas, ampliando as possibilidades de utilização do implante. Essa tem sido uma importante estratégia na elaboração de implantes mais biocompatíveis e com menor incidência de falhas.<sup>66, 154</sup>

### Os compósitos

O objetivo principal de produzir um compósito é a obtenção de um sistema com propriedades superiores às dos componentes unitários.<sup>154</sup> Compósitos bioativos envolvem (geralmente) a matriz, que confere propriedades: mecânicas, físicas e químicas ao implante. Além de uma fase bioativa, que assegura a interação (favorável) entre implante e tecido vivo através de interface, adesão e proliferação celular.<sup>126</sup>

Atualmente, existem muitas pesquisas com biomateriais de composições e concentrações diversas, permitindo maior especificidade na indicação de utilização dos mesmos. Um exemplo importante é o tecido ósseo. O osso

é um compósito natural, constituído por interfaces entre a fase mineral e a fase celular. Essa interface microestrutural apatita-colágeno é a base para o desenvolvimento de compósitos com o objetivo de substituir tecido ósseo. Compósitos de matriz polimérica (proporciona ductibilidade e outras propriedades necessárias à substituição óssea), contendo partículas de componente bioativo (promove a adesão e proliferação celular a partir da superfície do implante), apresentam-se como escolha natural para substituir osso.<sup>154</sup>

A busca por equilíbrio entre propriedades: porosidade, ductibilidade, tenacidade e fragilidade são fundamentais na escolha dos biomateriais utilizados para a reconstrução do esqueleto facial (onde a fixação e adaptação ao sítio receptor estão diretamente relacionadas a melhores resultados). Atualmente, as taxas de sucesso com a utilização de biomateriais nas áreas da Medicina e da Odon-

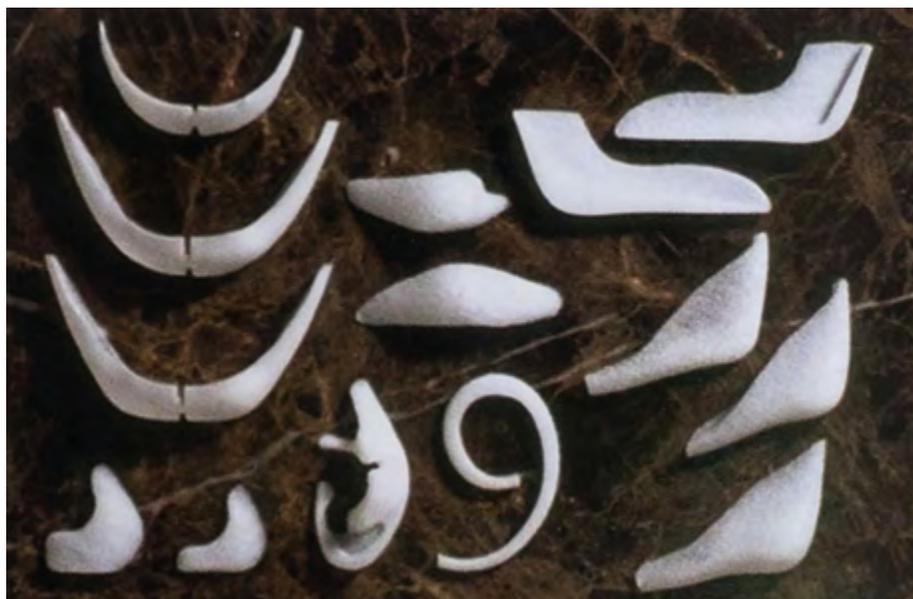


Fig. 20.1 – Peças pré-moldadas de polietileno poroso de alta densidade.

Fonte: Casagrande.<sup>22</sup>

tologia são elevadas, em torno de 95%, o que encoraja o cirurgião e o próprio paciente a buscarem essa tecnologia para o tratamento de determinadas afecções.<sup>63, 151</sup>

Sobre os principais biomateriais aplicados em cirurgias reconstrutivas, Ousterhout et al.<sup>111</sup> citam que, dentre os mais utilizados, estão os polímeros (destacando o polietileno poroso de alta densidade) e as biocerâmicas (hidroxiapatita, biovidro).<sup>111</sup> As-

sim, será dada uma atenção maior à comparação entre esses dois tipos de biomateriais na sequência desta descrição.

Os implantes de polietileno (Medpor®- Porex) apresentam características favoráveis e não sofrem reabsorção ou degradação. O tamanho dos poros influencia, diretamente, a taxa de crescimento de tecido fibrovascular, o que minimiza a formação de cápsula e permite a migração de células de defesa imunológi-

ca, favorecendo a resistência à infecção. Esse crescimento tecidual, ao mesmo tempo, promove estabilidade, o que evita o deslocamento e a extrusão<sup>27</sup> do implante. Outras características importantes são a boa resistência tênsil e a flexibilidade adequada, adquirindo facilmente e de maneira estável o formato desejado.<sup>27</sup>

Como características desfavoráveis, o implante (Medpor®- Porex) é biointegrável<sup>100</sup> e não biocompatível. Em 61 cirurgias, Moura et al.,<sup>100</sup> utilizando o implante orbitário Medpor®, relataram que houve aceitação do implante, permitindo boa adaptação da prótese, mas ocorreu exposição tardia do implante em uma pequena amostragem. Outra desvantagem é não permitir controle radiológico por ser radiolúcido.<sup>27</sup>

Hornblaus,<sup>68</sup> nesse mesmo estudo de Moura, cita que o implante ideal deve ser aquele que apresenta taxas mínimas de exposição, extrusão ou migração; e ainda exi-

be biocompatibilidade, baixo peso, boa motilidade da prótese e baixo custo. Esse mesmo autor ainda cita que o tipo de implante preferido pela maioria dos cirurgiões americanos era a hidroxiapatita, que aparecia como de primeira escolha em 56% dos casos, com baixo índice de extrusão (1,7%), em um estudo sobre implantes infraorbitais.<sup>68</sup>

Ruedemann<sup>132</sup> foi quem introduziu o conceito de implante integrável, e explicita que problemas como infecção, migração da prótese (implante) ocorreram com muita frequência. Daí a importância do biocompatível frente ao biointegrável.

Cutler<sup>32</sup> utilizou um tipo de implante (parcialmente integrável) com melhor resultado cosmético e melhor motilidade da prótese; porém, os casos de infecção e extrusão continuavam sendo um problema.

Perry,<sup>116</sup> em 1990, introduziu o implante orbitário utilizando a hidroxiapatita coralina, que já vinha sendo

empregada em cirurgias ortopédicas e maxilofaciais como enxerto ósseo. Concluiu que o material da hidroxiapatita (derivado do coral) possui uma estrutura que é composta por numerosos poros, o que favorece o crescimento fibrovascular para o interior do implante. Os poros facilitaram uma maior integração do implante com os tecidos orbitários, resultando em uma redução da taxa de extrusão a longo prazo.<sup>116</sup>

Wykrota et al.,<sup>139</sup> em 1995, estudaram 25 pacientes, nos quais foi colocado um implante sintético integrado (BFC fabricada no Brasil/EINCO Ltda - MG). Os autores compararam esse implante com a hidroxiapatita coralina (natural), não constatando diferenças em relação à integração do implante aos tecidos orbitários.

O Medpor® (implante sintético de polietileno po-

roso) foi introduzido como implante orbitário, em 1991. É biointegrável como a hidroxiapatita, possibilitando o crescimento de vasos para o seu interior, segundo Karesh.<sup>76</sup> Fabricado pela Porex Technologies Corporation (GA-EUA), é um implante orbitário sintético biointegrável esférico feito com polietileno de alta densidade, composto por poros de diâmetro variando entre 100 e 500  $\mu\text{m}$  (média de 200  $\mu\text{m}$ ).

Edelstein et al.<sup>45</sup> concluíram que a maioria dos cirurgiões que utilizam o Medpor® ou a hidroxiapatita não realizam a colocação de pino.

*“Nós não colocamos pino em nenhum dos casos relatados por duas razões: 1) a motilidade da prótese já é satisfatória; 2) há riscos relacionados à colocação do pino como infecção, inflamação crônica e eventual extrusão do pino”.*

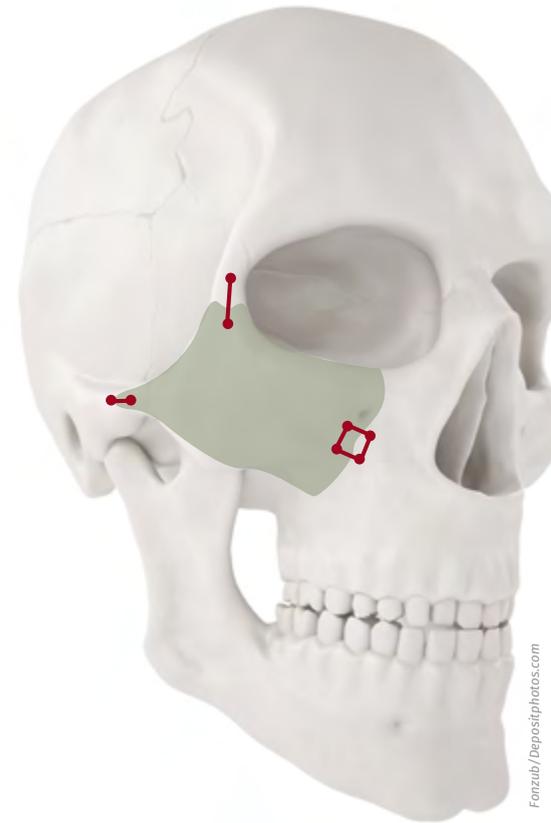


Fig. 20.2 - Implantes de polietileno poroso para reconstrução e volume, presença de pinos, o que não é desejável pela maioria dos cirurgiões devido à infecção e extrusão.<sup>46</sup>

A confiabilidade de sistemas compostos por biomateriais vem sendo aprimorada cada vez mais a partir de pesquisas que objetivam investigar as reações e a interface entre implantes e tecidos, a previsão de desempenho a longo prazo, a utilização de

matrizes bioativas e suas mais diversas reações. A colaboração interdisciplinar entre as áreas de interesse da medicina, odontologia e engenharia são de extrema importância dentro deste contexto de investigação científica e busca de novas tecnologias.

## A engenharia de tecidos e o comportamento ósseo

Existem mais de 200 ossos de diferentes formas, tamanhos e funções no corpo humano. Eles fornecem a estrutura de suporte de peso para o corpo e desempenham vários papéis importantes, como proteção dos órgãos mais vitais, movimento e locomoção do corpo, produção de células sanguíneas, e agem como um depósito para fatores de crescimento e minerais.<sup>102</sup>

Portanto, a perda desse tecido multifuncional afeta adversamente a qualidade de vida do paciente, e representa um ônus para o sistema de saúde. Felizmente, o osso exibe capacidade regenerativa única e pode se curar sem comprometimento estrutural ou funcional. No entanto, se o tamanho do defeito for maior que a capacidade de cicatrização dos tecidos osteogênicos, o local não se regenera espontaneamente. Além disso, ossos doentes são incapazes de cura completa. Nessa

situação, os cirurgiões têm diferentes possibilidades de biomateriais: enxerto ósseo autógeno, enxerto ósseo alógeno ou uso de biomateriais sintéticos.

### Bioengenharia tecidual

Essa técnica baseia-se em tirar partido da capacidade natural de regeneração dos tecidos e órgãos do próprio paciente, ultrapassando as limitações referidas anteriormente.<sup>72</sup> São utilizadas como ferramentas essenciais as células, os *scaffolds* ou estruturas tridimensionais (3D) e os fatores de crescimento (Fig. 20.3).

São as células que sintetizam a matriz do novo tecido, podendo ser classificadas, de acordo com sua origem, em autólogas (células do próprio paciente), alógenas (células humanas de outro paciente) e xenógenas (células de origem animal). Adicionalmente, as células po-

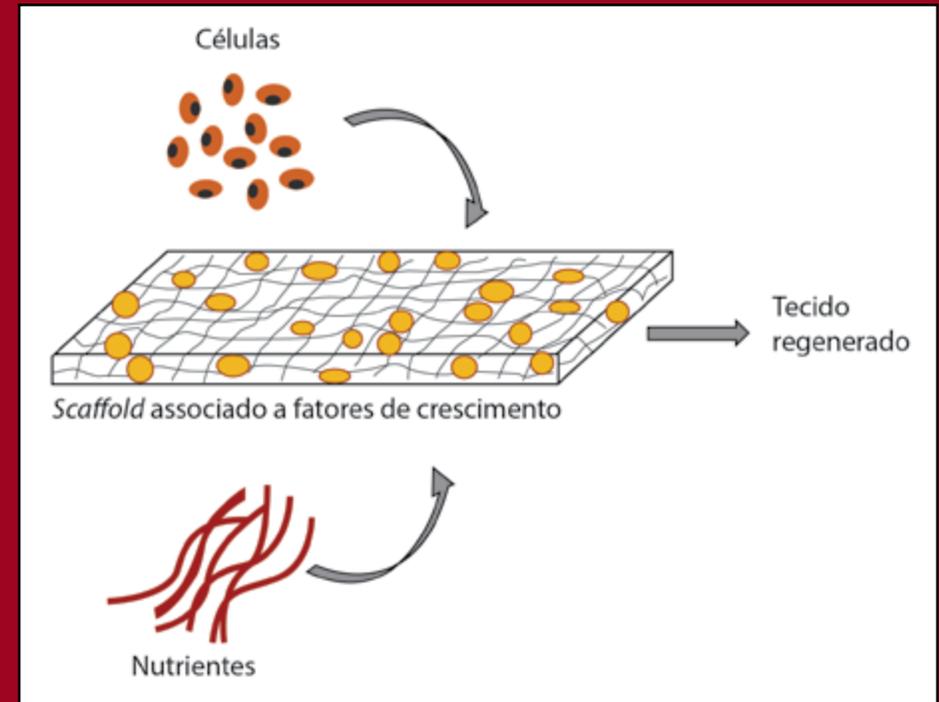


Fig. 20.3 - Ferramentas essenciais da engenharia de tecidos: cultivo de células em scaffold associado a fatores de crescimento na presença de nutrientes (Adaptado de Sharma et al).<sup>138</sup>

dem também ser classificadas com base na disparidade do seu grau de diferenciação. Os *scaffolds* ou estruturas 3D são formados por matrizes porosas, que fornecem um suporte físico e ambiente apropriado para as células proliferarem e adquirirem uma conformação

semelhante as que têm nos órgãos e tecidos do organismo. Os fatores de crescimento compreendem uma diversidade de proteínas importantes na proliferação e diferenciação das células, auxiliando e impulsionando elas a regenerar o novo tecido.<sup>72</sup>

Com efeito, a **engenharia de tecidos** engloba a aplicação de conhecimentos das áreas da engenharia e das ciências da vida, como auxiliares da regeneração e restauração dos tecidos deformados ou lesados, gerando substitutos biológicos capazes de reparar, conservar ou aperfeiçoar o desempenho e a atividade dos mesmos, aprimorando e desenvolvendo novas terapêuticas e fabricando novos biomateriais.<sup>144</sup>

### Medicina regenerativa

Há, aproximadamente, uma década depois do surgimento das técnicas de engenharia de tecidos, nasce a **medicina regenerativa**. Essa ciência surge após a comunicação do êxito do desenvolvimento das células estaminais embrionárias (*Embryonic Stem Cells*) e das células germinativas embrionárias (*Embryonic Germ Cells*) humanas por dois grupos de investigação dos Estados Unidos.<sup>137</sup> As células estaminais possuem elevado

potencial terapêutico, uma vez que possuem elevada taxa de crescimento e a capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células presentes no organismo. Essas células são obtidas a partir de embriões recentemente formados (blastocistos), o que faz com que surjam limitações sua aplicação, relacionadas com o surgimento de questões éticas, que emergem devido à necessidade de destruição dos embriões.<sup>70</sup>

A medicina regenerativa constitui uma área mais abrangente que a engenharia de tecidos, tendo como objetivo a substituição, reparação ou restauração das funções naturais de órgãos ou tecidos danificados, utilizando como terapêutica o recurso de células vivas (células estaminais embrionárias ou adultas), administradas isoladamente ou em associação com materiais biocompatíveis. Trata-se, pois, de um campo multidisciplinar que associa as áreas da terapia celular e da engenharia de tecidos.<sup>121</sup>

### Tecido ósseo

Para se entender sobre regeneração óssea, fabricação de *scaffolds* ósseos e engenharia de tecidos ósseos (*bone tissue engineering*), há de se entender, primeiramente, de biologia e fisiologia, o que engloba a compreensão da sua estrutura, mecânica e formação.<sup>122</sup>

O osso humano é um tecido dinâmico e bastante vascularizado que cresce, renova-se e mantém-se ativo durante toda a vida do organismo, sendo responsável por várias funcionalidades e capaz de responder a uma multiplicidade de estímulos (por ex.: metabólicos, físicos e endócrinos).<sup>5</sup>

A constante reorganização do tecido ósseo é devida ao fato dele se encontrar em um permanente ciclo de reabsorção e renovação. Nesse ciclo, ocorre uma sucessiva permuta química e remodelação estrutural devido ao seu reservatório de íons minerais, particularmente de cálcio e fósforo e células ósseas. Tais

partículas assumem várias formas e funções, conduzindo à constante formação, reabsorção, reparação e conservação da sua microarquitetura.<sup>5</sup> Esse procedimento garante a sustentação do esqueleto, pois elimina osso antigo, substituindo-o por matriz nova.<sup>146</sup>

Entre as atividades do tecido ósseo destacam-se:<sup>145</sup> a locomoção resultante da contração muscular; a garantia da resistência de carga adequada; a sustentação do organismo na posição ortostática; a proteção dos órgãos internos; a manutenção da homeostasia, por meio do armazenamento dos íons cálcio e fósforo, ajustando, assim, a concentração de eletrólitos essenciais no sangue e a retenção dos elementos biológicos indispensáveis na hematopoiese. Com efeito, modificações na estrutura óssea, por lesão ou doença, podem interferir no equilíbrio corporal e, conseqüentemente, afetar a qualidade de vida dos indivíduos.<sup>134</sup>

## Composição e estrutura do tecido ósseo

O tecido ósseo é composto por duas partes distintas da matriz extracelular óssea: uma orgânica não mineralizada, formada essencialmente por fibras de colágeno tipo I, e uma fase inorgânica mineralizada, organizada, principalmente, por cristais de fosfato de cálcio, sob a forma de hidroxiapatita.<sup>5</sup>

A matriz extracelular óssea é gerada por meio da diferenciação dos osteoblastos (Fig. 20.4), resultante da estimulação desencadeada pela ação dos fatores de crescimento existentes no organismo (por ex.: o fator de crescimento de fibroblastos) sobre as suas células progenitoras. Os pré-osteoblastos representam estas células progenitoras e são provenientes de células-tronco mesenquimais (*mesenchymal stem cells*).<sup>125</sup>

O processo de formação da matriz extracelular óssea ocorre em três etapas essenciais:<sup>125</sup> I) proliferação

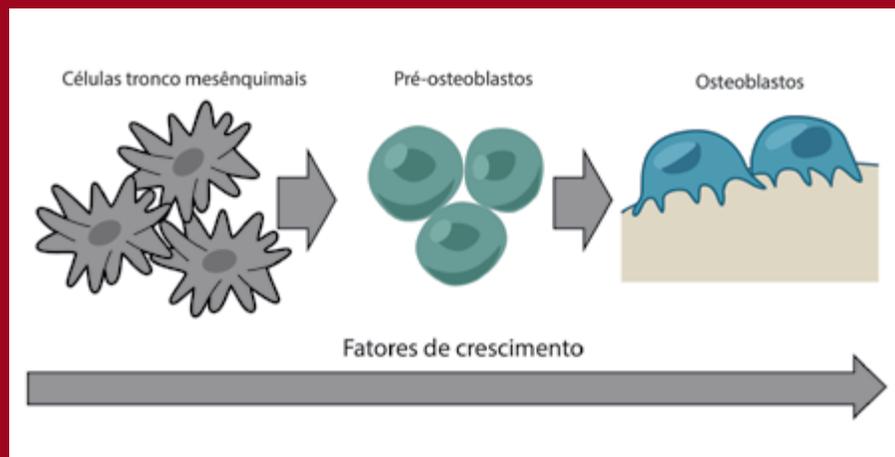


Fig. 20.4 - Diferenciação das células progenitoras dos osteoblastos com a intervenção dos fatores de crescimento

(Adaptado de Luu et al. ).<sup>92</sup>

das células; II) maturação da matriz; III) mineralização da matriz. Na primeira fase ocorre secreção de proteínas pelos osteoblastos, originando a componente não mineralizada da matriz extracelular óssea. No estágio seguinte, ocorre a reticulação das suas proteínas, promovendo uma estrutura mais compacta e estável. Por último, ocorre a ligação das fibras de colágeno tipo I e a deposição dos minerais inorgânicos, originando o outro componente da matriz

extracelular óssea.

O tecido ósseo, além de ser composto pela matriz extracelular óssea, também contém, na sua composição, tecido vivo (células), os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos. A função dos primeiros está relacionada com a formação do osso novo; os osteócitos são as células mais abundantes no osso, tratando-se de células de revestimento, e os osteoclastos intervêm na reabsorção do tecido ósseo antigo.<sup>48</sup>

Quanto à estrutura do tecido ósseo, são encontradas duas formas distintas: o osso esponjoso ou trabecular e o osso cortical ou compacto. O primeiro consiste na porção interior do osso de natureza porosa. Por outro lado, o cortical é bastante denso, correspondendo a sua camada exterior e possuindo menor porosidade.<sup>47</sup>

O osso esponjoso é constituído por uma rede de trabéculas interligadas, que possuem no seu interior medula e proporcionam uma elevada área de superfície, que possibilita a difusão dos nutrientes e dos fatores de crescimento, tornando-o metabolicamente mais ativo que o osso cortical. Por esse motivo, o osso esponjoso sofre renovação com mais frequência. Por outro lado, o osso cortical está organizado em vários osteons, que se encontram condensados (unidade estrutural), e formam lamelas concêntricas de matriz óssea concêntrica em torno de um

canal central designado por canal de *Havers*. As lamelas irregulares, designadas por trabéculas do osso esponjoso, são responsáveis pela alteração da forma e assimilação do peso. Já o osso cortical é responsável pela atribuição de torção, compressão e resistência à flexão.<sup>100</sup>

### Formação e regeneração do tecido ósseo

Como mencionado anteriormente, o osso humano é conhecido pelas suas capacidades de crescimento, regeneração e remodelação. O seu processo de formação é efetuado por dois tipos de mecanismos: o intramembranoso e o endocondral. Ambos os métodos envolvem a atividade de células mesenquimais, sendo que, no primeiro, essas diferenciam-se diretamente em osteoblastos, enquanto no outro diferenciam-se em condrócitos, que depois de sofrer mineralização é substituído por osso.<sup>143</sup>

A regeneração óssea constitui um processo fisiológico

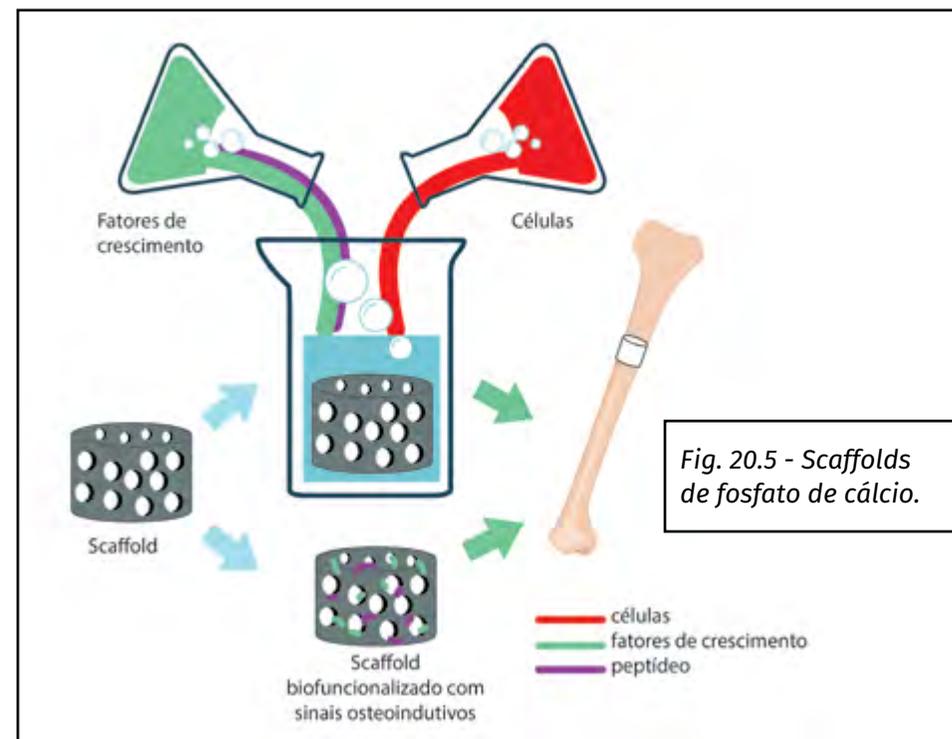
lógico complexo, que abrange diversos tipos de células e sinais moleculares, intracelulares e extracelulares.<sup>116</sup> Esse processo caracteriza-se por uma sequência de atividades celulares, que se iniciam sempre com a formação de um hematoma e de uma resposta inflamatória, envolvendo aspectos característicos dos dois mecanismos de ossificação já mencionados. Com o estabelecimento da resposta inflamatória, ocorre a liberação de citocinas e de fatores de crescimento ósseo, conduzindo, primeiramente, à criação de osso intramembranoso, que resulta em um tecido mole que estabiliza a lesão desenvolvida. Em seguida, esse sofre condrogênese, que origina tecido ósseo endocondral, tipicamente na forma trabecular, ocorrendo a posterior mineralização.<sup>143</sup> A conclusão do processo ocorre quando parte desse osso trabecular formado se torna compacto e o seu excesso é reabsorvido pelos osteoclastos, desencadeando, assim, a remodelação do tecido ósseo.<sup>98</sup>

### Cerâmicos na reestruturação óssea

Os materiais cerâmicos são usados em várias aplicações dentro da ortopedia, que vão desde a reconstrução, substituição e reparação de tecidos lesados até à elaboração de *scaffolds* porosos de aplicação na área da engenharia de tecidos ósseos.<sup>36,48,119</sup>

Dentro desse grupo de materiais encontram-se dois tipos de cerâmicos:<sup>48, 134</sup> os bioinertes (por ex.: alumina e zircônia), usados na constitui-

ção de próteses articulares, por não sofrerem oxidação e corrosão em meio biológico e apresentarem elevada dureza, reduzindo a fricção e o desgaste. Os bioativos (por ex.: hidroxiapatita, fosfato tricálcico  $\beta$ , vidros bioativos e vitro-cerâmicos), que são utilizados no preenchimento de perdas de substância óssea, revestimento de implantes metálicos articulares e dispositivos para fixação óssea, por serem frágeis e possuírem uma fraca resistência mecânica, e também na produção de *scaffolds*.



## Comportamento biológico de matriz *scaffold* acrescida de células progenitoras na reparação óssea

A engenharia tecidual desenvolve e manipula células ou tecidos para a reconstrução de novos órgãos e tecidos. A perda ou a falência da função de partes teciduais alteradas ou lesadas torna-se um problema severo à saúde. Uma indicação para tratamento é o transplante para substituir a função biológica perdida. Essa é uma alternativa para se tratar perdas ósseas. Estudos experimentais contribuem para avanços da medicina regenerativa, como a engenharia de tecidos, com o objetivo de desenvolver suportes sintéticos ou utilizar arcabouços naturais, conhecidos como *scaffolds*, que substituem as funções fisiológicas do tecido ósseo.

Atualmente, para a obtenção desses objetivos, utilizam-se, também, de forma genérica, combinações específicas com células progeni-

toras (CP) da medula óssea (MO) do próprio paciente. Tais combinações são distribuídas em um material de suporte tridimensional com propriedades adequadas, gerando um material híbrido, cujas características podem ainda ser moduladas para, então, ser reinserido no paciente. O foco, dessa parte do capítulo, é apresentar informações sobre o comportamento biológico de materiais sintéticos e naturais apropriados para implantes ósseos, acrescidos ou não de CP, para o estímulo do processo reparativo de tecido ósseo.

### Scaffolds

São veículos que carregam células para o sucesso na reconstrução de tecidos. O uso de enxertos homogêneos como *scaffolds* garante segurança e uma maior previsibilidade de resultados, e serve como ferramenta cirúrgica promissora para os defeitos ósseos retardados, minimizando as complicações pós-operató-

rias. Além dos *scaffolds* levarem as propriedades osteocondutivas e osteoindutivas com capacidade regenerativa comparável ao calo ósseo autólogo. Embora revolucionária, a engenharia de tecidos tem suas limitações. As grandes perspectivas de avanço das técnicas de cultura de células progenitoras ou aplicação de células *in natura* ou *in vitro* e dos suportes utilizados ainda não permitem que os tecidos e órgãos sejam reproduzidos com toda a complexidade fisiológica. Estão sendo investigadas terapias consideradas promissoras, com CP da MO, para ativar a osteogênese e ampliar as possibilidades terapêuticas. No entanto, estão relacionadas com a modificação do microambiente tecidual, que determina o caminho que a regeneração deve seguir.<sup>102, 112</sup> O desenvolvimento da engenharia de tecido ósseo baseada na cultura *in vitro* dessas CP, previamente semeadas em um suporte biológico ou sintético, tridimensional, conhecido com

*scaffold* (suporte, matriz tridimensional, arcabouço, estrutura, apoio), forma um meio ou microambiente apropriado para que as células se organizem em estruturas funcionalmente similares ao tecido original.<sup>15, 56</sup> Esse meio apropriado, denominado matriz extracelular (MEC),<sup>151</sup> de natureza biodegradável, permite a adesão celular ao suporte, a proliferação e segregação da MEC específica do tecido ósseo, até a obtenção de um substituto artificial funcional com características do tecido original.<sup>93</sup> As MECs utilizadas facilitam a localização e a liberação de células para sítios específicos do organismo, definem e mantêm um espaço para a formação de novos tecidos com estrutura apropriada, e guiam o desenvolvimento de novos tecidos.<sup>52</sup> Como meio apropriado, os *scaffolds* devem possuir unidades moleculares que possibilitem modificações e taxa controlada de biodegradação, não desenvolver toxicidade tóxica ou sistêmica, ter propriedades