UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS E PROCEDIMENTOS DA REGENERAÇÃO TECIDUAL NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LARISSA LORENA SILVÉRIO E BARBIST

MARINGÁ – PR
2020

Larissa Lorena Silvério e Barbist

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS E PROCEDIMENTOS DA REGENERAÇÃO TECIDUAL NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Me. Humberto Bordini do Amaral Pasquinelli.

MARINGÁ – PR

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

LARISSA LORENA SILVÉRIO E BARBIST

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS E PROCEDIMENTOS DA REGENERAÇÃO TECIDUAL NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em _____ da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em _____, sob a orientação do Prof. Me. Humberto Bordini do Amaral Pasquinelli.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

_____

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

_____

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

_____

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS E PROCEDIMENTOS DA REGENERAÇÃO TECIDUAL NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Larissa Lorena Silvério e Barbist

Humberto Bordini do Amaral Pasquinelli

RESUMO

O osso consiste em um tecido conjuntivo especializado, dinâmico e vascular, sujeito a alterações durante a vida, apesar de possuir um poder de reparação, em algumas situações, dependendo do trauma, o tamanho do defeito formado faz com que sua capacidade regenerativa não seja suficiente para formar um tecido com as mesmas características do tecido perdido, formando um tecido cicatricial de reparo. Tais tecidos, muitas vezes, impossibilitam por exemplo a instalação de implantes dentários, ou ainda desencadeiam um prejuízo estético importante. Visto isso, técnicas, como a regeneração óssea guiada, têm sido amplamente utilizadas, com o objetivo de devolver àquela região previamente perdida ou danificada, características morfológicas e funcionais semelhantes aos tecidos originais. Esta técnica, entretanto, apresenta indicações e limitações, apesar de grande aplicabilidade na odontologia. com base nisso o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura a respeito do papel de diferentes células e biomateriais do procedimento de regeneração tecidual guiada.

Palavras-chave: Regeneração Óssea. Enxertia. Técnicas de Regeneração.

BIOLOGICAL PRINCIPLES AND PROCEDURES OF TISSUE REGENERATION IN DENTISTRY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The bone consists of specialized connective tissue, dynamic and vascular, subject to changes during life, despite having a research power, in some situations, depending on the trauma, the size of the defect formed makes its regenerative capacity not necessary to form a tissue with the characteristics of the lost tissue, forming a repair scar tissue. Such tissues often make it impossible, for example, to install dental implants, or even trigger significant aesthetic damage. Because of this, techniques, such as guided bone regeneration, have been used, to return to that previously lost or damaged region, morphological and adequate characteristics similar to the original tissues. This technique, however, has indications and limitations, despite its great applicability in dentistry. based on this, the objective of the present work, to carry out a literature review regarding the role of different cells and biomaterials in the guided tissue regeneration procedure.

Keywords: Bone Regeneration. Grafting. Regeneration Techinique.

1 INTRODUÇÃO

O osso se caracteriza por ser um tecido conjuntivo especializado, dinâmico e vascular que está sujeito a alterações ao longo da vida. Além disso, ele tem uma capacidade única de regenerar e reparar sem cicatrizes, mas devido ao tamanho do defeito em algumas situações, o tecido ósseo não se regenera completamente (FARDIN *et al*., 2010).

Dentre as técnicas cirúrgicas descritas de enxertia atualmente utilizadas, podemos identificar as seguintes: a regeneração óssea guiada, técnicas utilizando bloco ósseo e osso particulado, técnicas de expansão do processo alveolar e a combinação de técnicas. Nesses casos, podem ser utilizados enxertos de diversos tipos: ossos de origem autogênica (do mesmo indivíduo), xenogênico (de origem de outra espécie), aogenético (de um indivíduo da mesma espécie) e alusional (biomaterial de origem sintética) (FARDIN *et al*., 2010).

O termo regeneração tecidual se caracteriza pela formação de um tecido funcionalmente e morfologicamente similar ao tecido perdido. Muitas vezes esse fenômeno é obtido dependendo da extensão e característica da lesão. Entretanto, em algumas situações a formação desse tecido com características similares é dificultado, gerando um tecido com aspectos funcionais e mesmo morfológicos alterados, o que chamamos de reparo. (DANTAS, 2011).

A importância do tecido ósseo na medicina e na odontologia é ampla. Estatísticas mostram que cirurgias utilizando tal tecido são feitas em mais de 500.000 pessoas nos EUA e este procedimento é feito em 2.2 milhões de pessoas em todo o mundo para reparar defeitos ósseos, tornando esta regeneração tecidual o segundo maior transplante atual. Percebe-se, deste modo, a frequência de procedimentos para o reestabelecimento deste tecido. (DANTAS, 2011).

2 OBJETIVO

Analisar a importância da Regeneração Tecidual e seus princípios de utilização desta técnica no contexto cirúrgico por meio de uma revisão de literatura, levantando pontos pertinentes a este processo e suas propriedades.

3 METODOLOGIA

Visto isso, este artigo procurou fazer uma revisão de literatura com base em artigos das bases de dados SciElo, PubMed e Google Acadêmico, nas quais foram procuradas as seguintes palavras-chave: Enxerto Ósseo; Enxertia; Regeneração Tecidual Guiada; as seguintes *keywords* foram utilizadas para artigos em inglês: *Tissue Guided Regeneration; Grafting; Bone Grafts.* Os artigos foram selecionados pela relevância e pertinência ao tema de enxerto ósseo para ganho horizontal, nas línguas portuguesa e inglesa, os critérios de exclusão eliminaram todos os artigos que não eram relevantes à temática.

4 REVISÃO E DISCUSSÃO

A falta de tecido ósseo tem sido um importante problema na recuperação estético-funcional. A perda óssea pode ocorrer por várias razões como doença periodontal, ausência dentária congênita, traumatismos dentoalveolares, extrações dentárias traumáticas, cirurgias traumáticas, patologias que englobam maxila e mandíbula, infeções ou razões fisiológicas (ausência de função do rebordo ou inadequada carga protética) (FARDIN *et al.,* 2010).

Estudos têm revelado que após a extração dentária ocorre a reabsorção do osso alveolar que resulta em um estreitamento e encurtamento relacionado ao osso residual. Isto é capaz de causar irregularidades nos tecidos moles e duros, principalmente se a extração for indicada devido a uma doença periodontal crônica ou trauva severo (LUCZYSZYN *et al.,* 2005; DINATO *et al.,* 2007). Grandes defeitos alveolares e volume ósseo escasso, dificulta a utilização de implantes dentários (DINATO *et al.,* 2007)

Para pacientes edêntulos uma alternativa de tratamento reabilitador seguro e presumível são os implantes dentários (GUIMARÃES NETO *et al.,*2019). É de conhecimento que a instalaçao de implantes onde não tem-se estrutura óssea adequada é completamente inviável. (DINATO *et al.,* 2007).

A regeneração tecidual guiada (RTG) começou a ser usada em meados da década de 1980 e descreve um procedimento cirúrgico reconstrutivo que visa a formação de tecido ósseo edêntulo atrófico, antes ou simultaneamente com a colocação de implantes dentários.

O objetivo da RTG é criar uma área protegida com um espaço para o coágulo de sangue na presença de uma membrana oclusiva celular necessária para evitar a migração das células do epitélio e do tecido conjuntivo na área para regenerar, permitindo que as células se

regenerem de osso dos espaços medulares, repovoam o defeito, amadurecem e tornam-se novo osso (CORNELINI, 2000).

Há literatura que evidencia o sucesso clínico deste procedimento na prática da implantologia. No entanto, os mecanismos moleculares e celulares são parcialmente conhecidos e atualmente são objeto de estudo. Devido à impossibilidade de realização desses estudos em humanos, todas as informações disponíveis sobre os mecanismos biológicos foram adquiridas de um modelo animal e, especificamente, as informações extraídas para esta seção de um modelo genético de camundongos, portanto será necessário extrapolar esses resultados para sua interpretação (GRUBER *et al.*, 2016).

Como acontece durante o processo de osseointegração, a regeneração consiste em uma série de mensagens que são transmitidas entre células de grande complexidade nas quais a mensagem deve ser codificada, transportada, decodificada na célula receptora para dar uma resposta e por sua vez esta célula realiza um feedback para a célula de envio. A isto acrescentamos que em cada etapa da regeneração múltiplas mensagens são realizadas ao mesmo tempo e a mesma mensagem, recebida por diferentes tipos de células e em diferentes graus de diferenciação, emitirá diferentes respostas simultaneamente, o que torna este procedimento complexo de descrição.

No processo alveolar a quantidade e qualidade dos ossos cortical e esponjoso é essencial para estabilidade. De modo geral, a indicação dos exertos ósseos são em casos onde se mostra necessário a reposição de tecido ósseo perdido e aumento de estrutura óssea, onde esses podem ser realizados individualmente ou correlacionados, de acordo com a necessidade, para uma posterior colocação de implantes ossointegrados e reabilitação protética (SUBA *et al.*, 2006; DINATO *et al.*, 2007).

4.1 DIFERENÇAS ENTRE REPARO E REGENERAÇÃO: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS

Há uma distinção tênue entre "reparo" e "regeneração". Uma lesão é uma interrupção na continuidade da morfologia e/ou funcionalidade de um órgão ou tecido. O reparo pode ser definido como a tentativa de restaurar a morfologia e/ou função sem sucesso completamente (condições subótimas), resultando em tecido cicatricial que não tem as mesmas características do tecido original; enquanto na regeneração há uma restauração exata, deixando a morfologia e/ou função completamente restaurada (NGUYEN et al., 2009).

O reparo tecidual é um processo que compreende três etapas, sendo elas a inflamação, proliferação celular e, por fim, a remodelação (FARCIC, 2012). Vários fatores atuam nesse complexo mecanismo, onde após a inflamação do local lesionado, ocorre uma predominância de macrófagos e aumento de fibroblastos para a síntese da nova matriz, com remodelação dos tecidos através da contração do tecido de granulação. Finalmente, os fibroblastos produzem uma quantidade abundante de matriz extracelular, seguida da síntese de colágeno e o retorno da pele ao aspecto natural. Com a nova matriz, há a diminuição de macrófagos e fibroblastos. (ROCHA JÚNIOR, 2006). Durante esse processo, ocorre a reestruturação tecidual da área lesionada, ou seja, a formação de uma nova matriz tecidual.

Já a regeneração tecidual envolve a neoformação de tecidos da região lesada por meio da síntese fiel do tecido original, podendo esse processo ocorrer de forma espontânea ou induzida. Na regeneração, não ocorrem danos funcionais significativos à estrutura lesionada, sendo assim o processo ideal de reparo de qualquer tipo de lesão (COTRAN, 2000).

Sendo assim, conclui-se que, enquanto no processo de reparo tecidual, a região lesada é substituída por um tecido totalmente novo, levemente diferente do tecido original, no processo de regeneração tecidual a região afetada recebe um tecido totalmente fiel ao original, sem resquícios como cicatrizes, o que não é possível no reparo (PONTEL, 2019).

4.2 DIFERENTES TIPOS DE REGENERAÇÃO E SUAS INDICAÇÕES

Durante séculos, a escassez de recursos disponíveis para regenerar a porção lesada levava à remoção da mesma, o que resultava em uma série de limitações para os portadores de grandes lesões teciduais (HENCH, 1998). Há também os casos nos quais, em decorrência de uma doença, pacientes perdem tecidos de suporte e proteção (PEREIRA, 2019) que, se não regenerados, afetam consideravelmente sua qualidade de vida, podendo causar inclusive dor, desconforto e até alterações estéticas (PONTEL, 2019).

A perda de tecidos pode ocorrer por diferentes razões, estas levam à falhas notáveis estéticamente e funcionalmente, visando o reestabelecimento destas estruturas, alguns procedimentos regenerativos tem sido descritos.

Pode-se ilustrar tal perda com a periodontite, a qual é classificada como uma doença infecciosa crônica das gengivas provocada por bactérias da placa dentária. Esta situação induz o rompimeto do aparelho de suporte até que os elementos dentários sejam perdidos (ESPOSITO et al., 2009). Cirurgias podem ser indicadas para que a doença não progrida e

para regenerar tecidos perdidos. Para a regeneração dos tecidos, várias técnicas cirurgicas foram desenvolvidas, dentre elas estão as seguintes:

Uso de derivado da matriz do esmalte (Emdogain ou EMD), que é um extrato de matriz do esmalte e esse contém amelogeninas de diversos pesos moleculares, estas estão envolvidas na produção do esmalte e do acessório periodontal durante o desenvolvimento do dente. Apesar disso, o EMD, apesar de seus benefícios, sua aplicabilidade é muito limitada à características e defeitos específicos (ESPOSITO et al., 2009).

Regenereção Tecidual Guiada (RTG) consiste em um tratamento regenerativo que envolve um defeito ósseo, no qual é inserido um substituto ósseo (seja ele sintético, xenógeno, autógeno ou alógeno) e sobre esse enxerto é ancorada uma barreira mecânica, que, na maioria das vezes, é realizada por uma membrana de colágeno reabsorvível, esta apresena a função de evitar a migração de tecidos moles adjacentes para a área do defeito, possibilitando, dessa forma, uma neoformação de tecido de suporte.(AGUIAR; ALVES; FILHO, 2018; IAMAGUTI et al., 2007).

O uso de enxerto em bloco transplanta células vivas com a capacidade osteogênica, de modo que haja ausência de resposta imunológica, menor grau de inflamação e de infecção com os substitutos ósseos, com reparação mais rápida do tecido ósseo e sem risco de transmissão de doenças, além de ser de fácil obtenção (MIGUEL JUNIOR *et al*., 2016).

4.3 BIOMATERIAIS

Os tipos de enxerto variam de acordo com sua origem e são classificados em autógeno, aloenxerto, xenoenxerto e aloplasto. O autógeno, classificado como padrão ouro, é retirado de locais intraorais do paciente como da crista ilíaca, ramo mandibular. O aloenxerto é o tecido ósseo obtido de outro indivíduo da mesma espécie, comumente cadavérico. O xenoenxerto é um material ósseo retirado de outra espécie, pode ser de origem equina, suína ou bovina. Aloplástico tem origem completamente sintética e sintetizada por fontes não orgânicas (CHAVADA *et al.*, 2017).

Além das características levantadas anteriormente, o enxerto autógeno envolve uma área doadora, pois este deve ser removido do próprio paciente para a migração para determinada área, sendo estes agentes osteoindutores muito utilizados na área de Implantodontia (SOARES, 2015).

O enxerto sintético, ou aloplástico é vantajoso pois não necessita de uma área doadora do corpo, diminuindo, deste modo, lugares com necessidades de cirurgia. Tal enxerto, além de completamente sintético é biocompatível com fonte ilimitada, além destes serem antigênicos (SOARES, 2015).

Os xenoenxertos provêm de animais e podem ser considerados como material viável por serem desprovidos completamente de fase proteica e da matriz óssea não ser modificada, além de ser reabsorvível, denso, poroso, cristalino ou amorfo (SOARES, 2015).

Os aloenxertos tem resultados semelhantes aos enxertos autógenos, tendo um índice de reabsorção maior, utiliza-se do osso homólogo congelado e fresco para material biocompativel, tal material é bem sucedido em seus tratamentos e técnicas de reconstrução na maxila, sem interferir como reparador ósseo. (SOARES, 2015).

4.3.1 Propriedades dos biomateriais

As propriedades encontradas nos materiais em osteogênicos, osteindutores e osteocondutores. Tais propriedades se referem às seguintes características encontradas nos biomateriais:

- Os osteogênicos são materiais orgânicos, que trazem células vivas, esses possuem a capacidade de induzir à formação de osso através de osteoblastos; sendo assim, osteogênese é o processo pelo qual as células ósseas vivas mantêm a capacidade de formar a matriz óssea.
- Os osteindutores induzem a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ou condroblastos, levando o aumento de formação óssea no local, este método estimula a proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras nos osteoblastos; esta envolve a formação do novo osso a partir do agrupamento de células imaturas.
- Os osteocondutores (na maioria das vezes se apresentam inorgânicos) permitem a aposição de um tecido ósseo novo em sua superfície, sendo assim, estes exigem a presença de tecido ósseo pré-existente para ser fonte de células osteoprogenitoras; tal propriedade refere-se à capacidade de condução do desenvolvimento de novo tecido ósseo à partir de sua matriz de suporte (FARDIN *et al.*, 2010; SOARES, 2015).

4.4 MECANISMOS MOLECULARES E CELULARES DA REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA

4.4.1 O papel da inflamação durante a regeneração tecidual

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) é um importante fator patológico em doenças inflamatórias e os anticorpos para neutralizar essa citocina, tornaram-se o tratamento padrão em doenças com alto componente inflamatório, como a artrite reumatóide e colite pseudomembranosa. Quando a inflamação se instala, uma série de circuitos pró-inflamatórios se desenvolve, envolvendo citocinas, incluindo TNF-α e interleucinas (REDLICH, 2012).

O TNF-α produz reabsorção óssea, induz a liberação de prostaglandinas (PGs) e colagenase, além de favorecer a adesão de células inflamatórias ao endotélio dos vasos sanguíneos. Tudo isso indica que, além de possuir capacidade inflamatória por si só, é capaz de regular a produção de outros mediadores pró-inflamatórios (REDLICH, 2012)

Todos esses estudos sugerem que o TNF-α participa de processos-chave durante o reparo ou regeneração tecidual guiada. Outros fatores envolvidos na inflamação são os PGs, mediadores lipídicos funcionais que participam tanto da formação quanto da reabsorção óssea. Especificamente, a prostaglandina E2 (PGE2) participa como mediador central da inflamação, no processo de osteoclastogênese e como consequência na reabsorção óssea (GRUBER *et al*., 2016).

4.4.2 O papel da fibrina na regeneração

As plaquetas ativadas são responsáveis pela transformação do fibrinogênio em fibrina, que incorpora as mesmas plaquetas, eritrócitos e o biomaterial em uma matriz temporal extracelular, conhecida como coágulo sanguíneo. O coágulo adere à superfície do osso nativo e preenche os espaços vazios da área a ser regenerada. A subsequente quebra do coágulo, através do processo de fibrinólise, é essencial para a angiogênese e imigração de neutrófilos e macrófagos para a área de aumento ósseo. Todos esses processos são essenciais para que ocorra a regeneração tecidual (GRUBER *et al*., 2016).

4.4.3 O papel dos macrófagos durante a regeneração

O papel dos macrófagos tem sido pouco estudado e os estudos publicados são principalmente no modelo de camundongo transgênico ou modelo "nocaute". Sabe-se que estes desempenham um papel relevante na regulação da homeostase, incluindo imunidade inata e adquirida, processo de cicatrização de feridas e na hematopoiese (MOSSER & EDWARDS, 2008).

O macrófago é uma célula multinucleada, cujo precursor é derivado de uma célula hematopoiética conhecida como monócito. Tal célula apresenta uma ótima capacidade de secretar citocinas e reguladores moleculares, que levam a uma resposta inflamatória precoce e, assim, promovem a cicatrização de feridas e a regeneração tecidual (MOSSER & EDWARDS, 2008).

Você pode diferenciar dois fenótipos d e macrófagos: macrófagos pró-inflamatórios (M1) e macrófagos que participam da resolução da ferida, neste caso, do processo de regeneração e finalização dos processos inflamatórios (M2), sendo que a M2 libera TGF-β, essencial na síntese de colágeno e VEGF, um mediador central da angiogênese; enquanto M1 estimula TNF-α, interleucina -6 (IL-6) e interleucina-1β (IL-1β), todos eles contribuem para a inflamação tecidual e osteoclastogênese; eles também removem neutrófilos apoptóticos e induzem sua morte, um processo que, junto com a liberação de citocinas inflamatórias pelos neutrófilos, irá estimular o fenótipo antiinflamatório dos macrófagos M2 (MOSSER & EDWARDS, 2008).

Essa situação favorece o ambiente anabólico adequado para o desenvolvimento de um processo de regeneração. Alguns autores questionam os resultados dessas investigações, uma vez que existem diferenças importantes na expressão de mediadores químicos entre camundongos modelo "knockout" e humanos (GRUBER *et al*., 2016).

4.4.4 O papel dos osteoblastos e osteoclastos no processo de regeneração

Os vasos sanguíneos são uma fonte relevante de células precursoras ósseas, que darão origem a osteoblastos, células formadoras de osso e osteoclastos, células que participam da reabsorção óssea. Os osteoclastos são conhecidos há décadas por serem derivados de células hemotopoiéticas, especificamente monócitos. No entanto, os osteoblastos derivam de células osteoprogenitoras do periósteo, endósteo e osso medular, bem como da medula óssea que são induzidos a se diferenciar por vários fatores de crescimento: proteínas morfogenéticas ósseas

(BMP), FGF, PDGF e TGF-β, que irão promover a divisão dos osteoprogenitores e potencializar a osteogênese (AMADEI *et al*., 2006).

4.4.5 Processo de remodelação óssea no enxerto ósseo consolidado

A consolidação do enxerto na ossificação intramembranosa depende da diferenciação das células progenitoras diretamente em osteoblastos. Como afirma, Haas *et al*. (2002), o tecido ósseo imaturo é primeiro substituído por tecido lamelar maduro e, em seguida, o processo de remodelação óssea começa. A remodelação não é um processo restritivo a um período inicial de osteogênese, mas perdura por toda a vida do indivíduo, em relação direta com as cargas a que o osso é submetido (fadiga óssea), sendo esta última menor quando maior ser a idade do sujeito.

Isso ocorre nos espaços isolados das lagoas de Howship, formados pela ação dos osteoclastos, tanto no osso trabecular e cortical quanto nas unidades multicelulares básicas (BMUs). Esses espaços serão ocupados por vasos sanguíneos que transportarão os progenitores para a osteoblastogênese e osteoclastogênese, essenciais para a remodelação óssea do enxerto posicionado (GRUBER *et al.*, 2016).

Os UMBs, descritos por Frost em 1969, são um conjunto de células que participam em uníssono do processo de remodelação, embora a função primária de reabsorção seja realizada pelos osteoclastos e formação de osteoblastos. No osso cortical e trabecular, eles viajam através de canais que escavam no osso e, posteriormente, os substituem. No osso cortical, os osteoclastos formam canais (espaços cilíndricos), em forma de cone cortado, seguidos de um enchimento concêntrico de novo tecido ósseo pelos osteoblastos. O resultado dessa estrutura é conhecido como osteon secundário ou “sistema Haversiano” (HARRISON & COOPER, 2015).

A remodelação do osso trabecular também ocorre em uma estrutura em forma de canal recentemente descrita, conhecida como “dossel BRC”, que separa os locais de remodelação da medula óssea, consistindo em osteoblastos CD56-positivos em um estágio inicial de diferenciação. Essas localizações estão associadas a um aumento significativo na presença de capilares, progenitores de osteoblastos e células em proliferação (KRISTENSEN *et al*., 2013).

O controle molecular da remodelação é altamente complexo, e o equilíbrio entre a atividade osteoclástica e osteoblástica pode ser alterado por fatores como idade, patologias ósseas e drogas antirreabsortivas. Quando se utiliza um substituto ósseo em um procedimento

de regeneração e ele apresenta uma baixa taxa de reposição, como o mineral ósseo bovino desproteinizado (DBBM), o enxerto ósseo passa por um processo de remodelação óssea que dura até décadas, a DBBM é considerado o padrão "ouro" para substitutos ósseos (BROGGINI *et al*., 2014).

Os UMBs, unidades celulares que participam ativamente do processo de remodelação, contornam parcialmente as partículas DBBM, sofrendo assim pequenas alterações, bem como uma ação durante o processo de remodelação óssea. Este fato explicaria o motivo da manutenção volumétrica da área enxertada, enquanto o osso autólogo é reabsorvido quando combinado com o último durante a cicatrização.

A combinação de um material de reabsorção muito lenta e osso autólogo em suas múltiplas formas: lascas, blocos etc., tornou-se uma alternativa de tratamento que combina as diferentes características de ambos, e que contribui para a manutenção do volume nos procedimentos RTG (BROGGINI *et al*., 2014).

A resposta osteoclástica aos diferentes substitutos ósseos em estudos "in vitro" tem demonstrado depender de múltiplos fatores, incluindo a origem do material (aloenxerto, xenoenxerto ou aloplástico), sua composição bioquímica, rugosidade do biomaterial, cristalinidade e, especificamente, xenoenxertos essenciais o método de preparação. Essas características são muito úteis quando se deseja comparar um novo biomaterial com aqueles já conhecidos e comercializados.

Em contraste com os estudos "*in vitro*", os estudos "*in vivo*" são caracterizados por trocas celulares na região cirúrgica, bem como por múltiplos sistemas de feedback positivo e negativo que atuam por meio de sinais moleculares locais e sistêmicos. Tudo isso torna essencial entender o comportamento dos substitutos ósseos.

Em um estudo em modelo animal, observou-se que o DBBM poderia sofrer reabsorção maciço, caso entrasse em contato com tecido fibroso e praticamente desaparecesse; O motivo da importância de combinar o tratamento com uma membrana de colágeno, para evitar a invasão de células do tecido mole, é quando ele está integrado (BROGGINI *et al*., 2014).

A razão pela qual o DBBM resiste ao processo de remodelação óssea não está claramente documentada, foi sugerido que a eliminação de proteínas não colágenas, como a osteopontina, durante o procedimento da produção de DBBM, reduz os sinais moleculares dos osteoclastos, interrompendo sua atividade sobre o biomaterial. Provavelmente, também possui uma alta resistência à dissolução ácida. Os mecanismos moleculares e celulares para este processo ainda são um assunto atual de estudo.

Os osteócitos podem possivelmente desempenhar um papel crucial na manutenção óssea após a consolidação do enxerto. O osteócito é uma célula descendente das células-tronco mesenquimais por meio do osteoblasto, localizada dentro da matriz óssea e que controla o processo de remodelação e modelagem óssea (GRUBER *et al*., 2016).

Uma das primeiras mudanças que ocorrem, à medida que ficam incrustados na matriz óssea, é a formação de processos dendríticos que comunicam os osteócitos dentro dos canalículos ósseos. A célula sofre uma transformação de uma forma poligonal em uma célula com dendritos que se estendem para os espaços vasculares e a superfície óssea. Essa célula tem duas funções principais: regular a mineralização e inibir a formação óssea por meio da secreção de esclerostina, que afeta a via de sinalização do tipo Wingless (WnT) dos osteoblastos (DUAN, BONEWALD, 2011).

Vale mencionar que os osteócitos são formados durante a consolidação do enxerto, e a morfologia das lagoas de reabsorção reflete a progressão da maturação óssea, foi visto que a densidade lacunar diminui à medida que o osso neoformado amadurece. Como reforça Kuchler *et al*., (2013), os osteócitos estão interconectados por meio de suas extensões dendríticas, que também permitem que eles tenham acesso aos vasos sanguíneos. Os vasos sanguíneos não fornecem apenas células progenitoras de osteoblastos e osteoclastos, mas são necessários para a integridade da rede de osteócitos; razão pela qual a apoptose desta célula causa reabsorção óssea maciça. Essa reabsorção faz sentido no contexto da remodelação óssea, quando as áreas necróticas devem ser substituídas por osso novo.

Os osteócitos atuam como reguladores bioquímicos das células efetoras: odontoblastos e osteoclastos. Os osteócitos liberam esclerotina, um potente regulador negativo da osteoblastogênese e, portanto, da formação óssea. Atua inibindo a diferenciação dos odontoblastos. Em contraste, a carga biomecânica reduz a expressão de esclerotina, estimulando a formação óssea. Essas células também liberam o ligante para o receptor ativador “Fator Nuclear Kappa-B” (RANKL), que é o principal regulador da formação e atividade dos osteoclastos. Em resumo, os osteócitos são a chave para o controle da homeostase óssea (GRUBER *et al*., 2016).

4.5 O PAPEL DAS MEMBRANAS DE BARREIRA NA CONSOLIDAÇÃO DE MATERIAL DE AUMENTO

O conceito de regeneração tecidual guiada foi baseado na hipótese de que a membrana exclui todos tecido não osteogênico que poderia interferir no processo de aumento ósseo. Embora o conceito seja amplamente aceito, os mecanismos biológicos que o explicam não são claros.

As membranas fornecem estabilidade mecânica e proteção à zona de maior migração de células endoteliais que não suportam a formação óssea. Outra possível função seria proteger o enxerto da reabsorção, devido à presença de progenitores da linhagem osteoclástica nos vasos sanguíneos dos tecidos moles circundantes. Osteoclastos, como discutido anteriormente, participam ativamente na fase final da remodelação óssea, sem interesse em seu envolvimento na remodelação inicial (SCHINDELER *et al.*, 2008).

Em um estudo recente, foi realizada uma análise das células no compartimento da membrana, demonstrando a capacidade dessas células de expressar proteínas morfogenéticas ósseas-2 (BMP-2), fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2), TGF-β1 e VEGF ao nível do ácido ribonucleico (RNA) ao longo do período de consolidação do enxerto. Esse achado apóia o papel de que a membrana biológica atua mais como um compartimento bi-ativo do que uma barreira passiva. Todas essas teorias sobre o papel da membrana em RTG ainda estão para ser determinadas (TURRI *et al*., 2016).

Existem evidências histológicas que mostram que os enxertos onde são adicionados fragmentos de osso autógeno conseguem uma consolidação mais rápida do que aqueles RTG feitos exclusivamente com DBBM ou substitutos ósseos sintéticos. No entanto, a potência osteoindutiva e osteocondutora ainda não foi comprovada (ALOISE *et al.*, 2015).

As membranas atuariam como barreira física, um isolamento do sítio. Proporcionando no espaço físico uma correta manutenção nas dimensões adequadas, estabilidade do biomaterial mesmo que esse seja um coágulo sanguíneo, e prevenindo inflamações (PARRISH *et al.*, 2009; TIBONI *et al*., 2019). Tais membranas podem ser vistas como não absorvíveis e reabsorvíveis.

As membranas não absorvíveis são membranas que exigem uma segunda intervenção para sua remoção. Com relação ao hospedeiro, não incorporam ao tecido, sendo assim apresentam tendência de gerar infecções no pós-operatório e até mesmo recessões gengivais.

As membranas reabsorvíveis podem ser classificadas nas seguintes divisões, biodegradadas, que desaparecem sem nenhuma ação enzimática ou bioabsorvíveis, degradadas através de hidrólise simples. Desaparecem com o tempo (PARRISH *et al*., 2009; TIBONI *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal da RTG é criar um espaço para o coágulo sanguíneo, de modo que as células se regenerem de osso, formando um novo. Esta regeneração forma barreiras para que se mantenha o espaço para a ação das células ósseas de forma isolada, deste modo crescem apenas células osteogênicas. Este procedimento pode ser combinado com um material de reabsorção lenta, para a contribuição de sua manutenção de volume. Os enxertos que apresentam fragmentos de osso autógeno consolidam rapidamente se comparados com os outros. Cada célula e biomaterial apresenta um importante papel dentro do processo, de modo que este se torne efetivo.

REFERÊNCIAS

ALOISE, A. C. *et al.* Repair of critical-size bone defects using bone marrow stem cells or antogenous bone with or without collagen membrane: a histomorphometric study in rabbit calvaria. **Official Journal of Academy of Osseointegration**, v. 30, n. 1, p. 208-215, 2015.

AGUIAR, A. M. O.; ALVES, L. D. B.; OLIVEIRA FILHO, S. R. S. **Regeneração óssea guiada após exodontia utilizando membranas não absorvíveis.** 2018. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Barão do Rio Branco, Acre Rio Branco: 2018.

AMADEI, Susana Ungaro *et al*. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patolologia e Medicina Laborial**, v. 42, n. 1, p. 5-12, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000100003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 23 nov. 2020.

DUAN, P.; BONEWALD, L. F. The role of the wnt/β-catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 77, 23–29, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.05.015 Acesso em: 15 nov. 2020.

BROGGINI, N. et al. Bone healing around naocrystalline hydroxyapatite, deproteinized bovine bone mineral, biphasic calcium phosphate, and autogenous bone in mandibular bone defects. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 103, n. 7, 1478-1487, 2014.

CHAVDA, S.; LEVIN, L. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review. **Journal of Oral Implantology**, v. 44, n. 1, p.74-84, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135351/ Acesso em: 19 out. 2020.

CORNELINI, R. Immediate transmucosal implant placement: a report of 2 cases. **International Journal of Periodontics Restorative Dentistry**, v. 20, n. 2, p. 199-206, 2000.

COTRAN, R. S.; KUMAR, Y.; COLLINS, T. Patologia celular I: lesão e morte da célula. In: **Patologia Estrutural e Funcional**, 6ª Edição, Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan, p. 1- 25, 2000.

DANTAS T. S. *et al.* Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia. **Unopar Cientifica Ciência Biologia e Saúde,** v. 13, n. 1, p. 131-136, 2011.

DINATO, J. C.; NUNES, L. S. S.; SMIDT, R. Técnicas cirúrgicas para regeneração óssea viabilizando a instalação de implantes. In: SABA-CHUFJI, E.; PEREIRA, S. A. S. (Org.). **Periodontologia: Integração e resultados**. São Paulo: Artes Médicas, 2007, p. 183-226

ESPOSITO, M. *et al*. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** v. 2, n. 4, p. 247-296, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003875.pub3 Acesso em: 24 nov 2020.

FARCIC, T. S. *et al.* Aplicação do ultrassom terapêutico no reparo tecidual do sistema musculoesquelético. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 37, n. 3, 2012. Disponível em: https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/29 Acesso em: 20 nov. 2020.

FARDIN, Angélica Cristiane et al. Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura. **Innovations Implant Journal [online],** v. 5, n. 3, p. 48-52, 2010. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1984-59602010000300010&script=sci_abstract Acesso em: 04 nov. 2020.

GUIMARÃES NETO, U. G.; BACELAR, S. M. (2019). Implantes dentários com superfície tratada: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 1, n. 4, p. 69-83. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/12 Acesso em: 04 nov. 2020.

GRUBER, T.; CLAY, Z. A Comparison Between Bonobos and Chimpanzees: A Review and Update. **Evolutive Anthropology**, v. 25, n. 1, p. 239-252, 2016.

HAAS K. *et al.* Targeted electroporation in Xenopus tadpoles in vivo- from single cells to the entire brain. **Differentiation**, v. 70, n. 1, p. 148–154, 2002.

HENCH L. L. Biomaterials: a forecast for the future. **Biomaterials.** v. 19, n. 16, p. 1419-1423. 1998

IAMAGUTI, Luciana Santini; BRANDÃO, Claudia Valeria Seullner. Uso de membrana biossintética a base de celulose na regeneração tecidual guiada. **Semina-ciencias agrarias**. Londrina: Univ Estadual Londrina, v. 28, n. 4, p. 701-708, 2007. Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/10877. Acesso em: 04 nov. 2020.

LUCZYSZYN, S. M. *et al.* Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge

deformities after tooth extraction. **Implants Dentistry**, v. 14, n. 1, p. 176-178, 2005.

MELO, B. F. Reabsorção de enxerto homógeno em reconstrução de maxila após 12 anos de acompanhamento análise clínica, histológica e tomográfica. **Revista ImplantNewsPerio**, v. 1, n. 6, p. 1100-1108. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-847810?lang=es Acesso em: 02 nov. 2020.

MIGUEL JUNIOR, H. *et al.* Enxerto ósseo em bloco autógeno na maxila: relato de caso. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v. 70, n. 2, p. 198-203, 2016. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-52762016000200016&lng=en&nrm=iso Acesso em: 20 nov. 2020.

MOSSER, D.M.; EDWARDS J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 12, p. 958-969, 2008. Erratum in: Nature Reviews Immunology, v. 10, n. 6, p. 460, 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753219/ Acesso em: 02 nov. 2020.

PARRISH, L.C *et al*. Non-bioabsorbable vs. bioabsorbable membrane: assessment of their clinical efficacy in guided tissue regeneration technique. A systematic review**. Journal of Oral Sciences**. v. 51, n. 3, p. 383-400, 2009.

PEREIRA, A. S. **Caracterização química e topográfica de membranas reabsorvíveis para regeneração tecidual.** 2019. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2019.

PONTEL, C. Z.; BOABAID, F. Regeneração tecidual guiada em recessões gengivais – O uso do enxerto gengival autógeno e das membranas de colágeno – uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Periodontology**, v. 29, n. 2, 51-60, 2019.

BLÜML S. *et al.* Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. **International Immunology Journal**, v. 24, n. 5, p. 275-281, 2012.

ROCHA JÚNIOR, A. M, *et al.* Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no ptocesso de reparo tecidual. Anais **Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 2, 2006, p. 150-156.

SOARES, M. V. R. **Biomateriais utilizados na prática odontológica: Uma revisão de literatura.** 2015. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Maringá, Londrina, PR, 2019.

SCHINDELER, A. *et al.* Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. **Semininars in Cell Developmental Biology,** v. 19, n. 5, p. 459-466, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692584/ Acesso em: 20 nov. 2020.

SUBA, Z. *et al*. Maxillary sinus floor graftingwith btricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. **Clinical Oral Implants Research**, v. 17, 102-108, 2006.

TIBONI, F., BAIER, L. F., & BAIER, I. B. A. Revisão bibliográfica sobre regeneração óssea guiada em associação a implantes odontológicos. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 3,

n.1, e913, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reac.e913.2019 Acesso em: 02 nov. 2020.

TURRI, M. G. *et al*. Examining Barriers to Sustained Implementation of School-Wide Prevention Practices. **Sage Journals**, v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534508416634624 Acesso em: 07 nov. 2020.