

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
MESTRADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO IMPLANTODONTIA

FRANCISCO FRANCESCHINI NETO

**AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA EM MANDÍBULA
DE COELHOS UTILIZANDO BIOCERÂMICA FOSFO-CÁLCICA
BIFÁSICA MICRO-MACRO POROSA DE HIDROXIAPATITA
E BETA TRICÁLCIO FOSFATO (Osteosynt[®])**

SÃO PAULO

2008

FRANCISCO FRANCESCHINI NETO

**AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA EM MANDÍBULA
DE COELHOS UTILIZANDO BIOCERÂMICA FOSFO-CÁLCICA
BIFÁSICA MICRO-MACRO POROSA DE HIDROXIAPATITA
E BETA TRICÁLCIO FOSFATO (Osteosynt[®])**

Dissertação apresentada à Universidade de Santo Amaro – UNISA (SP) como parte dos critérios de avaliação para obtenção do título de Mestre em Odontologia - área de concentração em Implantodontia, sob orientação do Prof. Dr. Carlos Eduardo Xavier dos Santos Ribeiro da Silva

SÃO PAULO

2008

tipo de trabalho Dissertação
nome da disciplina
número de matrícula 06102130
nome do autor
nome do orientador FRANCISCO EDUARDO XAVIER DOS SANTOS RIBEIRO DA SILVA
data de entrega
local de entrega

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca
Dr. Milton Soldani Afonso - Campus I

Franceschini Neto, Francisco

Avaliação da reparação óssea em mandíbula de coelhos utilizando biocerâmica fosfo-cálcica bifásica micro-macro porosa de hidroxiapatita e beta tricálcio fosfato (Osteosynt®) / Francisco Franceschini Neto. Orientação Prof.Dr.Carlos Eduardo Xavier dos Santos Ribeiro da Silva-São Paulo:2008

68p.

Dissertação (Mestrado). Odontologia - Área de concentração: Implantodontia. Universidade de Santo Amaro – UNISA (SP).

1. beta tricálcio fosfato 2. enxerto 3. biomateriais
4. reconstrução óssea

Autorizo a impressão parcial ou total do meu trabalho acadêmico para fins de divulgação científica.

São Paulo, 27 de outubro de 2008.

Francisco Franceschini Neto

FRANCISCO FRANCESCHINI NETO

**AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA EM MANDÍBULA DE COELHOS
UTILIZANDO BIOCERÂMICA FOSFO-CÁLCICA BIFÁSICA MICRO-MACRO
POROSA DE HIDROXIAPATITA E BETA TRICÁLCIO FOSFATO (Osteosynt®)**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Odontologia -
Área de concentração em Implantodontia a Faculdade de Odontologia da
Universidade de Santo Amaro. Área de concentração Implantodontia.

Data da Aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Xavier dos Santos Ribeiro da Silva

Prof. Dr. Rafael dos Santos Silva
Mestre e Doutor em Reabilitação Oral - FOB - USP

Prof. Dr. Sergio Kignel
Mestre e Doutor em Diagnóstico Bucal - FOUSP

CONCEITO FINAL: _____

A Deus, presente e guiando sempre minha vida!!!

*Aos meus amados pais, que viabilizaram
e me deram força para realizar esse sonho.
Sem vocês nada disso existiria!!! Amo vocês!*

*Aos meus irmãos, Leonardo, Júnior, Vanessa, André e Gustavo,
que me ajudaram de todas as formas possíveis e estiveram mais que presentes
durante toda essa caminhada. Muito obrigado, vocês moram no meu coração!!!!*

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos e amados amigos, que mesmo de longe torceram e incentivaram-me rumo a mais esta conquista!!! Obrigado por tudo!!!!

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Carlos Eduardo, pela amizade, ajuda, paciência, orientação e pelos ensinamentos desta passagem.

Ao Prof. Dr. Plínio Santos, pela paciência, carinho, ensinamentos e ajuda neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Wilson Sendyk, pela atenção dispensada nesse período de curso.

A Profa. Andréa e equipe da veterinária, pelo auxílio indispensável para a realização dos procedimentos cirúrgicos.

Aos responsáveis por cuidar dos coelhos todos os dias, durante os três meses, com muito carinho e dedicação.

Aos professores do mestrado, pela dedicação e amizade que será lembrada para sempre!!

Aos professores, Antonio Carlos Donato e José Antonio Saad Salomão, espelhos, exemplos e guias nessa jornada.

A todos meus amigos e colegas do mestrado, que caminharam junto comigo tanto nas horas alegres quanto nas tristes, até o término dessa jornada: que a amizade e o carinho sejam eternos.

A todos os funcionários da UNISA, que de alguma forma contribuíram durante o curso.

A minha amiga, Anapaula Lopes, que me aturou durante dois anos agüentando meu mau humor e brincadeiras: aprendi muito contigo!!!! Valeu!!!

Obrigado a todos de coração!!!!

*Sonho que se sonha só,
é só, um sonho que se sonha só,
mas, sonho que se sonha junto,
é REALIDADE!!!
John Lennon.*

RESUMO

Este experimento animal avaliou o preenchimento de defeitos ósseos comparando a utilização de biocerâmica de hidroxiapatita associada à beta tricálcio fosfato (HA/ β TCP) com osso autógeno e coágulo sanguíneo como grupo controle quanto à biocompatibilidade, imunogenicidade capacidade osteoindutora, osteoindutora e osteogênica. O experimento baseou-se na realização de 3 defeitos críticos na mandíbula de 11 coelhos da raça New Zeland. Os defeitos foram preenchidos respectivamente com a biocerâmica de HA/ β TCP, osso autógeno, coletado e triturado durante a realização dos defeitos e coagulo sanguíneo. Foi realizada a eutanásia dos animais após o período de 90 dias sendo as amostras coletadas e encaminhadas para exame histomorfológico. A luz do microscópio foi observada a presença de osteoblastos, osteoclastos, osteócitos associados ou não com a presença de osso maduro ou imaturo. Todos os materiais estudados apresentaram neoformação óssea em todos os casos, com presença de osso maduro e imaturo. Quanto à presença de material residual de biocerâmica de HA/ β TCP o mesmo foi encontrado em 7 das 11 lâminas. A biocerâmica de HA/ β TCP mostrou ser um substituto ósseo biocompatível, imunogênico com características osteoindutoras e osteocondutoras, acelerando o processo de neoformação óssea quando comparado ao osso autógeno, porém, sem apresentar características osteogênicas, sendo indicado em casos de preenchimento de defeitos nas áreas de cirurgia buco maxilo facial e implantodontia, com segurança e eficácia.

Palavras-chave: beta tricálcio fosfato; enxerto; biomateriais, reconstrução óssea

ABSTRACT

This animal study evaluated the filling of bone defects compared to the use of hydroxyapatite bioceramic associated with beta tricalcium phosphate (HA / β TCP) with autogenous bone and blood clot as the control group on the biocompatibility, immunogenicity osteoinductive capacity, osteoinductive and osteogenic. The experiment was based on the realization of 3 critical defects in the jaw of 11 breed rabbits of New Zealand. The defects were filled respectively with bioceramics of HA / β TCP, autogenous bone, crushed and collected during the defects and blood clots. We performed the euthanasia of animals after a period of 90 days with the samples collected and sent for examination histomorfológico. The light microscope was observed in the presence of osteoblasts, osteoclasts, osteocytes or not associated with the presence of mature or immature bone. All materials studied showed bone neoformation in all cases, with mature and immature bone. As for the presence of waste material from bioceramics of HA / β TCP it was found in 7 of the 11 blades. The bioceramic of HA / β TCP shown to be a bone substitute biocompatible, immunogenic characteristics with osteoinductive and osteoconductive, accelerating the process of bone neoformation when compared to autogenous bone, but without presenting osteogenesis and is indicated in cases of defects Fill in the areas of buco maxillofacial surgery and facial implantodontic, safely and effectively.

Key-words: beta tricalcium phosphate; graft; biomaterials, bone reconstruction

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema ilustrativo do local de preenchimento com a seqüência dos materiais utilizados.....	35
Figura 2 –	Coelho já anestesiado pela equipe de veterinária, oxigenado, tricotomizado, com realização da anti-sepsia local com iodopolvidona e colocação de campos cirúrgicos. Anestesia infiltrativa local, realizada com Mepivacaína 2% sem vasoconstritor.....	35
Figura 3 –	Região exposta após incisão retilínea ântero-posterior na região de bordo mandibular, e descolamento do retalho de espessura total.....	36
Figura 4 –	Demarcação dos defeitos cirúrgicos realizados com trefinas de 7mm de diâmetro, seguindo posições dentárias sendo o defeito anterior na direção do segundo dente posterior do animal e o defeito posterior após o último dente posterior do animal com 3 mm de distância separando-os. Os defeitos foram realizados 4mm acima do bordo mandibular.....	36
Figura 5 –	Destacamento cuidadoso da cortical externa do defeito, sendo o material recolhido, acondicionado em SF 0,9% para posterior particulação (trituração) e utilização no preenchimento dos defeitos como osso autógeno.....	37
Figura 6 –	Defeitos críticos vazios, após retirada das corticais ósseas vestibulares.....	37
Figura 7 –	Defeito anterior preenchido com osso autógeno, coletado após a trefinagem, e particulado com moedor ósseo manual.....	38
Figura 8 –	Defeito anterior preenchido com osso autógeno, e defeito posterior preenchido com biocerâmica de HA/βTCP.....	38
Figura 9 –	Defeito realizado no lado direito do animal seguindo os mesmos procedimentos dos defeitos anteriores, porém, com localização entre o terceiro e quarto dentes do animal. Coágulo sanguíneo preenchendo o defeito ósseo realizado.....	39
Figura 10 –	Sutura terminada realizada nos dois lados com pontos simples utilizando nylon 3.0.....	39
Figura 11 –	Reabertura da região após 3 meses, lado esquerdo do animal preenchido com osso autógeno e biocerâmica de HA/βTCP, mostrando preenchimento completo do defeito.....	40
Figura 12 –	Reabertura da região após 3 meses, lado direito do animal preenchido coágulo sanguíneo (grupo controle), mostrando falha no preenchimento do defeito ósseo.....	40
Figura 13 –	Osso autógeno. Presença de osso maduro (C) com osteócitos (OS) e osso em metabolismo (A) com osteoclastos (OC) e osteoblastos (OB).....	49
Figura 14 –	Lâmina de Coágulo Sanguíneo (grupo controle). Presença de maior quantidade de osso maduro (C) e osso em processo de maturação (A) com pouca presença de osteoclastos (OC) e grande quantidade de osteoblastos (OB).....	49
Figura 15 –	Lâmina de biocerâmica de HA/βTCP. Presença de material residual (MR), osteoclastos (OC) e osso maduro (C).....	50
Figura 16 –	Lâmina de biocerâmica de HA/βTCP. Presença de osso em alta taxa de metabolismo (A) com presença de osteoblastos (OB) e osteoclastos (OC), em íntimo contato com a biocerâmica de HA/βTCP e osso maduro (C) presença de osteócitos (OS).....	50
Figura 17 –	Lâmina de biocerâmica de HA/βTCP. Presença de material residual (MR) envolto por osso em alto grau de metabolismo (A), circundado por osso maduro (C) evidenciando neoformação centrípeta.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Osso autógeno. Presença de osso maduro e imaturo.....	43
Tabela 2	– Coágulo Sanguíneo (controle). Presença de osso maduro e imaturo.....	43
Tabela 3	– Biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de osso maduro e imaturo.....	44
Tabela 4	– Osso Autógeno. Presença de osteoblastos e osteoclastos.....	44
Tabela 5	– Coágulo Sanguíneo (controle). Presença de osteoblastos e osteoclastos	45
Tabela 6	– Biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de osteoblastos, osteoclastos e material residual.....	46
Tabela 7	– Representação da presença (+) ou ausência (-) na utilização do osso autógeno no experimento.....	47
Tabela 8	– Representação da presença (+) ou ausência (-) no grupo controle (coágulo sanguíneo).....	47
Tabela 9	– Representação da presença (+) ou ausência (-) na utilização da biocerâmica de HA/ β TCP no experimento.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

Biocerâmica de HA/ β TCP	Biocerâmica fosfo-cálcica bifásica micro-macro porosa de hidroxiapatita e beta tricálcio fosfato
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
HA	Hidroxiapatita
HE	Hematoxilina e Eosina
ICLAS	<i>International Council of Laboratory Animal Science</i>
PRP	Plasma rico em plaquetas
RPA	Recuperação pós-anestésica
SF	Soro fisiológico
UNISA	Universidade de Santo Amaro
α TCP	Biocerâmica alfa tricálcio fosfato
β TCP	Biocerâmica beta tricálcio fosfato

SUMÁRIO

Resumo	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas	
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3. PROPOSIÇÃO.....	30
4. MATERIAL E MÉTODO.....	31
4.1 Ilustrações das cirurgias realizadas nas mandíbulas dos coelhos....	35
5. RESULTADOS.....	41
5.1 Análise Estatística.....	43
5.2 Lâminas histológicas.....	49
6. DISCUSSÃO.....	52
7. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXOS.....	64

1. INTRODUÇÃO

O conforto gerado pelos avanços tecnológicos da vida moderna, em todas as áreas, leva-nos a uma busca constante por inovações, visando o aumento na qualidade de vida.

Observando a maior preocupação com o bem estar pessoal, alimentação e estética, além do aumento do conforto em todos os aspectos, a implantodontia atual busca recursos que permitam a reabilitação dentária total ou parcial. Porém, nem sempre o tratamento implantodôntico pode ser executado de imediato. A partir da extração dentária, inicia-se um processo de reparação e perda óssea alveolar contínua e progressiva, trazendo deficiência óssea em altura e espessura o que também pode agravar-se quando acompanhado por outros processos fisiológicos ou patológicos como a pneumatização do seio maxilar e cistos residuais entre outros, dificultando o tratamento implantodôntico.

Devido à aparição na mídia da implantodontia, e a vontade das pessoas que tem essa necessidade, de restabelecer com tal técnica suas perdas, a demanda para este tipo de tratamento vem aumentando, levando a procura e ao desenvolvimento de técnicas para reconstrução e adequação de rebordos alveolares atróficos (SINDET-PEDERSEN e ENEMARK, 1988; SIMONSEN e SINDET-PEDERSEN, 1990; DONOVAN et al., 1994; NYSTRÖM et al., 1995; JENSEN, SIMONSEN e SINDET-PEDERSEN, 1990; GRUBER, SOLAR e ULM, 1996; NEYT et al., 1997).

Em cirurgia buco maxilo facial e implantodontia, na tentativa de recuperar o contorno anatômico natural e, restaurar a função de áreas com deficiência de tecido ósseo, diversas técnicas como enxertos, distração osteogênica, expansões ósseas e splits cirúrgicos são freqüentemente utilizadas, visando em um primeiro momento, substituição e/ou regeneração óssea alveolar nas regiões de reabsorção óssea. Nas técnicas de enxerto utiliza-se de preferência, o próprio osso do paciente (autógeno).

Os autoenxertos, ou enxertos autógenos, apresentam vantagens sobre os demais pela ausência de imunogenicidade e pela presença de células ósseas viáveis com capacidade osteogênica, mesmo na ausência de células mesenquimais indiferenciadas. Por estas razões, são largamente empregados nas mais variadas técnicas de reconstrução de rebordos, sendo inúmeras as opções de áreas doadoras (SCHENK, 1994).

A crista do ílio, ramo e mento da mandíbula e tuberosidade da maxila são zonas doadoras muito utilizadas e citadas para a finalidade de captação e coleta de osso autógeno (BREINE e BRANEMARK, 1980; ADELL et al., 1990; JENSEN, SIMONSEN e SINDET-PEDERSEN, 1990; ISAKSSON et al., 1993; CITARDI et al., 1994).

Já os enxertos retirados das regiões de costela, tíbia e calvária são referenciados com menor freqüência apesar de apresentarem bons resultados clínicos (DONOVAN et al., 1994; ALONSO et al., 1995; La ROSSA et al., 1995; TRIPLETT e SCHOW, 1996).

Breine e Branemark, em 1980, foram os primeiros a avaliar o uso de enxertos ósseos autógenos e implantes para reconstrução de rebordos atróficos. Com base neste trabalho, diferentes técnicas de reconstrução têm sido desenvolvidas e utilizadas na reabilitação parcial ou total de pacientes que apresentam deficiência ou ausência de osso alveolar.

De um modo geral, agrupam-se estas técnicas nos seguintes procedimentos: técnicas de reconstrução com enxerto tipo "*onlay*", baseada na fixação de grandes blocos ósseos sobre a crista do rebordo alveolar; técnica de reconstrução tipo "*veneer*", onde o enxerto é posicionado sobre a face vestibular ou lingual, envolvendo ou não a crista para a obtenção de aumentos em altura e espessura; técnica "*inlay*", onde o enxerto é posicionado no interior de defeitos ósseos, normalmente associada à preenchimentos de "buracos" ósseos, osteotomias completas maxilares, procedimentos de levantamento de seio maxilar ou fossa nasal (ALBREKTSSON, 1980; JENSEN, SIMONSEN e SINDET-PEDERSEN, 1990; TOLMAN, 1995; TRIPLETT e SCHOW, 1996; NEYT et al., 1997).

Porém, visando uma menor morbidade e, muitas vezes dependendo da quantidade e tamanho do enxerto que o paciente necessita, buscamos invariavelmente substituir esse tipo de osso por outros materiais.

Apesar de suas enormes vantagens biológicas, os enxertos autógenos, apresentam também certos inconvenientes, como a necessidade de hospitalização (quando em grande quantidade e tamanho), intervenção em outra área do organismo, morbidade da área doadora, maior período de convalescença, susceptibilidade a infecções, e ainda estão sujeitos ao risco de reabsorção progressiva e constante.

Devido a todos estes fatores, o uso de enxertos ósseos autógenos em casos de reabsorção progressiva da maxila se torna ainda mais questionável, pois a quantidade de osso necessária na reabilitação destes casos é ainda menor, e nem sempre justifica a realização de outra intervenção cirúrgica (TORIUMI et al., 1991).

Por essa razão, diferentes materiais alógenos e aloplásticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de recompor defeitos ósseos. Como exemplos, a hidroxiapatita, a matriz orgânica calcificada e a descalcificada, tanto do osso humano como bovino têm sido utilizadas, apesar da função desses materiais na formação óssea não ser totalmente esclarecida.

Os materiais utilizados para a substituição de ossos enquadram-se em uma classe denominada de biomateriais. Esses biomateriais podem ser classificados, de acordo com sua forma de ação em:

Osteoindutores – Quando possuem a capacidade de atrair células mesenquimais, que mais tarde se diferenciarão em células osteoprogenitoras (osteoblastos);

Osteocondutores – Quando possuem capacidade de criar um suporte estrutural para a neoformação óssea;

Osteogênicos – Quando possuem a capacidade de viabilizar o processo pelo qual o material se diferencia em células ósseas vivas no leito receptor com a capacidade de formar novo tecido ósseo a partir das mesmas.

A osteoindução e a osteocondução ocorre além de outros fatores em virtude da presença de arcabouços estruturais que organizam e orientam a neoformação celular facilitando o crescimento ósseo reparador (GARRIDO, 2003).

Vários materiais são estudados para serem utilizados como este arcabouço. Entre eles as biocerâmicas ganharam um espaço importante nesses estudos.

As biocerâmicas alfa (α) e beta (β) de tricálcio fosfato, são dois desses materiais. As duas são diferenciadas entre si pela composição estrutural de sua cadeia química que confere propriedades de maior ou menor solubilidade, recentemente vem sendo estudadas com grandes avanços e resultados (WILTFANG et al., 2001).

A biocerâmica de beta tricálcio fosfato (β TCP), tem se mostrado um material com propriedades que podem levar a uma osteoindução, ou seja, capacidade de armazenar as proteínas e células viáveis, específicas e próprias do indivíduo receptor, permitindo o processo natural de neoformação óssea além de biocompatibilidade, apresentando somente problemas devido a sua absorção acelerada (HENCH et al., 1971; SZABÓ et al., 2001).

Por possuir uma estrutura arquitetônica porosa, a biocerâmica de β TCP é indicada como, um eficaz e importante veículo osteocondutor, assim como sua topografia superficial permite atividade metabólica osteoblástica e expressão desejável dos fenótipos adequados para cada etapa dos fenômenos de neoformação tecidual óssea (SZABÓ et al., 2001; MASTROGIACOMO et al., 2006).

As hidroxiapatitas (HA) sintéticas, apesar de composição e morfologia diferentes, são as que mais se assemelham ao osso natural, sendo uma opção para casos onde é necessário a recuperação de estrutura óssea perdida e preenchimento de defeitos devido ao seu alto potencial osteogênico e sua manutenção estrutural com lenta reabsorção (TADIC e EPPLE, 2004; NISHIKAWA et al., 2004).

A composição HA/ β TCP, é uma biocerâmica bifásica com partículas de 100 a 200 μ m de tamanho, com características que ajudam estruturalmente na formação óssea, apresentando duas fases, uma mais solúvel e outra mais estável devido à associação da β TCP com HA, servindo como material de osteoindução (quimiotaxia) e osteocondução (haptotaxia), ajudando assim no processo osteogênico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Apesar dos enxertos ósseos autógenos possuírem propriedades osteoindutivas e osteocondutivas, a quantidade limitada e a morbidade relacionada à sua remoção podem limitar suas indicações, conduzindo a necessidade de utilização de substitutos ósseos.

Muito se estudou sobre fosfatos de cálcio bioativos nessas últimas décadas, tendo atualmente uma divisão em linhas de estudos como: hidroxiapatitas, vidros bioativos, cerâmicas bioativas entre outras.

Os materiais a base de fosfato de cálcio como as hidroxiapatitas e a biocerâmica de beta tricálcio fosfato (β TCP), vem sendo amplamente estudados em áreas da saúde como na ortopedia e na odontologia para reparação de defeitos ósseos visando à cicatrização tecidual, com o devido preenchimento da área envolvida, devolvendo forma e função a uma determinada região.

Muitas vezes, o resultado da procura de um novo material pode vir simplesmente da associação de dois materiais já existentes, amplamente estudados e utilizados há muito em larga escala.

Buscamos todos os dias, diversas soluções para melhorar o leito cirúrgico ósseo, e os biomateriais são de fundamental importância nessa busca, dentre os biomateriais destacamos a biocerâmica de beta tricálcio fosfato (β TCP) e as hidroxiapatitas.

Em 1971, Hench et al., descobriram um vidro bioativo que possuía uma excelente biocompatibilidade e uma habilidade de “colar osso”. Esta propriedade advinha da capacidade de desenvolver uma camada de cálcio e de fosfato carbonado que possuía uma ligação química com o osso, essa habilidade de colar osso era referida como bioatividade e vinha sendo associado à formação do carbonato de hidroxiapatita na superfície do vidro quando implantado em contato com um fluido biológico.

Nagahara (1992) estudou a osteogênese da hidroxiapatita e do fosfato tricálcico como substitutos ósseos, observando que no período de duas semanas, ambos os materiais tinham osteoblastos associados aos seus

grânulos e em quatro semanas, apenas os grânulos de hidroxiapatita tinham células ósseas associadas.

Em 1996, Ripamonti, analisou a osteoindução na implantação de hidroxiapatita porosa em diferentes locais em três espécies animais diferentes, relatou que os melhores resultados foram obtidos em babuínos, havendo maior vascularização no espaço poroso da hidroxiapatita, maior diferenciação óssea e maior ganho ósseo que em cães e coelhos.

Em 1999, MacNeill et al., compararam a utilização em tibia de coelhos de HA (hidroxiapatita), sulfato de cálcio + osso autógeno e sulfato de cálcio + cerâmica bioativa e concluíram que o em todos os sítios houve evidência de formação óssea satisfatória.

Yamamoto et al. (2000) relataram o emprego de hidroxiapatita em cavidades após a exérese de tumores benignos com alta taxa de sucesso, visto que as partículas do biomaterial incorporaram-se completamente ao osso e não provocaram infecção, afirmando ser este um excelente substituto ósseo, osteocondutor e neoformador ósseo.

Al Ruhaimi (2001) comparando seis biomateriais osteocondutores diferentes: HTR (enxerto de hidróxido de cálcio), BOP (proteína biocompatível), BioGran[®] (vidro bioativo), Laddec[®] (esponja de origem óssea bovina), DemBone[®] (osso desmineralizado seco congelado), Osteograft[®] (hidroxiapatita de alta densidade) em um estudo animal, concluiu que: o Laddec[®] é o material de melhor osteocondutibilidade seguido do BioGran[®] e do Osteograft[®] respectivamente.

Também em 2001, Wolf et al., relataram uma análise histomorfométrica e histomorfológica da porosidade intergranular da biocerâmica de beta tricálcio fosfato (β TCP), em relação ao desenvolvimento de neovascularização, em um experimento animal e uma revisão das indicações em humanos. Realizaram defeitos de 3mm nas tíbias de coelhos preenchendo-os e realizando a eutanásia em 5,10 e 15 dias com posterior avaliação. Observou-se redução do diâmetro vascular entre os grânulos de biocerâmica de β TCP ao 15º dia coisa que não foi evidenciada nos períodos anteriores, também, uma integração osso/biocerâmica de β TCP foi evidenciada no local do defeito, havendo uma interface direta do osso cortical e medular com o material mostrando-se biocompatível. Atribuiu-se o fenômeno de

regeneração óssea à rápida absorção e íntimo contato dos grânulos de biocerâmica de β TCP com o osso.

Merten et al. (2001) realizaram um estudo comparativo intraindividual em animais utilizando biocerâmica de tricálcio fosfato alfa e beta (α e β TCP) associada a inserção simultânea de implantes dentais com análise histomorfológica. Foram utilizados 9 miniporcões com defeitos ósseos nos dois lados da mandíbula, sendo colocado de um lado biocerâmica de α TCP e do outro a biocerâmica de β TCP, com instalação simultânea de implantes sendo o grupo controle realizado em outros dois animais. Concluíram histomorfométricamente que após 20 semanas, ambos os materiais mostraram-se osteocondutivos, facilitando a regeneração óssea e a orientação para um novo trabeculado, promovendo um pequeno atraso na neoformação óssea e pequena infiltração tecidual no lado da biocerâmica de α TCP. Também concluíram que devido ao acúmulo de macrófagos, os implantes não devem ser inseridos simultaneamente com as biocerâmicas devendo esperar o período de degradação do material que é de aproximadamente 5 a 6 semanas.

Wiltfang et al. (2001) relataram resultados clínicos após a aplicação de biocerâmica de β TCP (Cerasorb[®]) em defeitos de 29 pacientes sendo 18 em exérese cística, 7 durante cirurgia ortognática e 4 preenchimento após extensa osteotomia. Acompanharam por um período médio de 16 meses (mínimo de 3 e máximo de 20) relatando que: apenas um paciente teve infecção 4 dias após a cirurgia; houve, em todos os casos, degradação completa da cerâmica após 6/7 meses; grande capacidade osteogênica do material e após 12 meses em exame radiográfico evidenciou-se completa substituição do material por osso nos defeitos. Concluíram que o material é eficaz no preenchimento de defeitos ósseos, biocompatível e osteocondutivo, propondo ainda, uma associação com osso autógeno na proporção de 2:1 em preenchimento de grandes defeitos e em sítios com baixa capacidade osteogênica.

Em 2001, Szabó et al., compararam tomograficamente, histométricamente, e histomorfométricamente a utilização de osso autógeno e Cerasorb[®] (biocerâmica de beta tricálcico fosfato) em levantamento de seio bilateral em quatro pacientes. De um lado o colocando o Cerasorb[®] e do outro o osso autógeno como grupo controle. Realizaram dezesseis biopsias ósseas no momento

da instalação dos implantes sendo duas de cada lado em cada paciente, analisando tomograficamente, histologicamente e histomorfométricamente após seis meses da cirurgia. Observaram que, quando a neoformação óssea era lenta essa lentidão era bilateral no indivíduo, independente do material avaliado, relatando isso como fator individual de metabolismo, sendo que, esse mesmo fator individual também influencia quando há uma aceleração na neoformação óssea. Observaram juntamente no estudo que o ganho dos dois materiais foi igualmente satisfatório em todos os pacientes.

Zerbo et al., em 2001, realizaram avaliação histológica em 2 casos clínicos utilizando biocerâmica de β TCP na regeneração óssea. O primeiro caso foi de um preenchimento em região após remoção cística, onde, após 9,5 meses, foram instalados implantes e colhido material para análise, encontrando 34% de tecido ósseo mineralizado e 29% de material residual. Já no segundo caso, onde foi realizado levantamento de seio maxilar e colocados implantes após 8 meses colhendo também material para análise, encontraram 20% de tecido ósseo mineralizado e 44% de material residual. Relataram ausência de sinais inflamatórios, concluindo que o material apresenta imunogenicidade, e também que o material pode ser um bom substituto ósseo sendo degradado e substituído por tecido ósseo mineralizado apresentando-se com um material osteocondutor.

Em 2002, Palti e Hoch, elaboraram um conceito para tratamento de vários tipos de defeitos ósseos dentais. Utilizaram em sua pesquisa 267 pacientes com aproximadamente 1.000 defeitos ósseos tratados com utilização biocerâmica de β TCP no preenchimento. Evidenciou-se que, assim que ocorre a reabsorção da biocerâmica de β TCP ocorre neoformação óssea preenchendo completamente o defeito entre 6 e 12 meses com osso vital. Concluíram que a biocerâmica de β TCP é totalmente indicada em tratamento de defeitos ósseos com alta taxa de sucesso.

Wiltfang et al. (2002), relataram em um estudo utilizando microangiografia e microradiografia, as características da degradação das biocerâmicas de alfa e beta tricálcio fosfato (α e β TCP) em miniporcos, após preenchimento dos defeitos ósseos associados à colocação de implantes de titânio. Em ambos os materiais após 46 semanas, houve uma osseointegração

incompleta ao redor do implante, tendo contato de superfície menor que 25% com grande quantidade de biomaterial residual, já em 86 semanas, houve um aumento da ossointegração ao redor do implante, aumentando esse contato de superfície para 95-97% sendo ambos os biomateriais reabsorvidos no decorrer desse tempo. Foi evidenciado em comparação ao grupo controle uma melhor formação óssea nos sítios onde foram utilizados ambos os biomateriais. A biocerâmica de β TCP mostrou uma degradação acelerada com ótima interação com tecidos adjacentes. Ambos os biomateriais podem ser classificados como reparadores ósseos.

Paris et al. (2003) relatou um estudo da análise da reconstrução de osso alveolar com hidroxiapatita em ratos. Foi observado que nos primeiros sete dias, a superfície associada à hidroxiapatita mostra-se delimitada por tecido de granulação e por tecido ósseo neoformado, caracterizando uma osseointegração e ao 60º dia, os grânulos do implante estão em contato direto com o osso e o tecido de granulação foi substituído por tecido conjuntivo denso.

Garrido, em 2003, apresentou um estudo com 67 cirurgias de preenchimento em falhas ósseas ortopédicas com biocerâmica bifásica de hidroxiapatita (HA) e beta tricálcio-fosfato (β TCP), observando que houve interação óssea das biocerâmicas em todos os pacientes havendo diferença apenas com relação ao tipo de defeito obtendo um bom resultado em 82% dos casos um resultado regular em 10,4% e em 7,5% um excelente resultado. Concluiu que a biocerâmica de HA/ β TCP é segura e eficaz no tratamento de falhas ósseas.

Schirolli e Chiaramondia (2003) relataram uma comparação feita entre PRP (plasma rico em plaquetas) + biocerâmica de β TCP, biocerâmica de β TCP sozinha, osso autógeno, DFDBA (osso humano seco congelado desmineralizado) e Bio-Oss (osso bovino liofilizado) utilizados em um período de 4 meses para o preenchimento de defeitos ósseos em cinco pacientes diferentes. Concluíram, após análise histológica do material colhido que, no paciente onde foi colocado PRP + biocerâmica de β TCP o crescimento ósseo foi significativamente melhor, seguido de perto por biocerâmica de β TCP sozinha e em seguida por osso autógeno.

Em 2003, Trisi et al., fizeram uma avaliação histológica da biocerâmica de β TCP na reparação óssea de defeitos artificiais em mandíbulas de humanos. Contando com cinco voluntários, foram instalados 10 cilindros intraósseos bilateralmente decorticalizando a região de contato entre o cilindro e o osso. Os cilindros foram preenchidos igualmente sendo de um lado grupo controle com coágulo sanguíneo e do outro lado biocerâmica de β TCP com partículas de 150 a 500 μ m de tamanho. Demonstraram reparação óssea espontânea nos defeitos em ambos os lados após seis meses, com semelhança estrutural entre o preenchimento interno do cilindro e o osso externo sem interferências da biocerâmica de β TCP na formação de matriz óssea.

Kovacs et al. (2003) relataram um estudo comparativo entre a biocerâmica de β TCP associado a PRP (plasma rico em plaquetas) e a biocerâmica de β TCP sozinha, em defeitos alveolares bilaterais de dois dentes, realizados em 20 cães da raça Beagle, preenchendo com um material de cada lado, analisando histológica e histomorfométricamente. Concluíram que o PRP acelera a remodelação do novo osso criado quando associado com a biocerâmica de β TCP, sendo que tanto em 6 como em 12 semanas, notaram uma melhor formação e crescimento ósseo significativamente maior nos lados da associação.

Tadic e Epple, em 2004, analisaram as características físico-químicas de 14 substitutos ósseos a base de fosfato de cálcio, em comparação ao osso natural in vitro. Nesse estudo utilizou-se na avaliação: difractedometria, RX, espectroscopia infravermelha, termogravimetria e microscopia eletrônica. O estudo concluiu que as biocerâmicas de β TCP nas duas apresentações, grânulo ou bloco poroso, possuía alta cristalinidade, biodegradabilidade moderada, estabilidade mecânica baixa em grãos e alta em blocos, quando comparadas ao osso natural, parecendo ser um material osteogênico. Concluiu também que as hidroxiapatitas sintéticas apesar de composição e morfologia diferentes são as que mais assemelham ao osso natural sendo rapidamente degradadas devido ao seu alto potencial osteogênico.

Nishikawa et al. (2004) analisaram quantitativamente e tomograficamente, uma combinação de biocerâmica de hidroxiapatita porosa de dois diâmetros (150 e 300 μ m) associada à células mesenquimais da medula, implantados subcutaneamente em ratos. Concluíram que a combinação de

biocerâmica de hidroxiapatita em contato com as células mesenquimais pode ser indicada como um excelente substituto no auxílio de crescimento ósseo devido às propriedades mecânicas e à capacidade de induzir a formação óssea.

Aybar et al., em 2004, estudaram o efeito da biocerâmica de β TCP em cultura de osteoblastos "in vitro" utilizando 6 amostras divididas e dois grupos iguais sendo: controle (autógeno de calvária de rato) e experimental, analisando analisando-as em 24, 48 e 96 horas. Após análise observou-se que houve similaridade entre os dois grupos no número de células viáveis nos três períodos com igual morfologia. Relataram que a biocerâmica de β TCP é um material que não causa efeitos adversos na contagem celular, viabilidade e morfologia além de conceber uma matriz que promove proliferação celular.

Artzi et al. (2004) realizaram uma análise histomorfométrica da reabsorção do material e do sítio de cicatrização utilizando osso bovino inorgânico e biocerâmica de β TCP em cães. Relataram que, nos defeitos preenchidos com osso bovino, após 12 e 24 meses houve uma reparação completa, porém, foram encontradas partículas do material nos sítios em ambos os períodos, já com a biocerâmica de β TCP, houve uma reparação completa em todos os sítios, sendo encontradas partículas remanescentes apenas em 12 meses. A biocerâmica de β TCP apresentou uma melhor reparação no sexto, décimo segundo e vigésimo quarto meses em relação ao outro material.

Em um primeiro trabalho, publicado por Zerbo et al., em 2004, foi estudada a localização de células osteogênicas e osteoclásticas na biocerâmica de β TCP utilizada em sinus lift. Seis meses após as cirurgias de sinus lift realizadas com biocerâmica de β TCP, foram colhidas amostras da região descalcificando-as e analisando histologicamente e por imunofluorescência. Observaram crescimento ósseo ao redor das partículas de biocerâmica de β TCP assim como crescimento de tecido conjuntivo. Concluíram que, ao 6º mês de implantação, a biocerâmica de β TCP atrai células osteoprogenitoras melhorando o tempo cicatricial, aumentando essa atração conforme o tempo e a reabsorção do material.

Já em uma segunda publicação, também em 2004, Zerbo et al., realizaram uma análise histomorfométrica de sinus lift em humanos utilizando biocerâmica de β TCP poroso em um estudo prospectivo. Utilizou-se nove

pacientes divididos em dois grupos divididos conforme o defeito: unilateral e bilateral. No grupo bilateral utilizou-se em um dos lados osso autógeno e do outro a biocerâmica de β TCP e no grupo unilateral somente a biocerâmica de β TCP como preenchimento. Após seis meses foi observado que o material é um bom substituto ósseo para sinus lift sendo que é osteocondutivo, mas não osteoindutivo, havendo atraso na formação óssea quando comparado ao osso autógeno no grupo bilateral e, crescimento ósseo semelhante entre o do lado da biocerâmica de β TCP do grupo bilateral e o grupo unilateral.

Peters e Reif (2004) realizaram um estudo comparando os diversos tipos de materiais para regeneração baseados em biocerâmica de tricálcio fosfato. Analisaram os materiais mostrando diferenças fundamentais sendo comparados: tamanho primário da partícula, estabilidade, porosidade, solubilidade e biodegradação do material. Relataram que: o tamanho primário da partícula está conectado a estabilidade estrutural, otimizando a superfície funcional, porosidade e reabsorção/degradação; a biodegradação do material ocorre em dois processos: 1º dissolução físico-química que depende da solubilidade do produto e 2º degradação em partículas pequenas que depende do baixo pH do material; mostraram também que existe uma relação entre o tamanho das partículas e as reações inflamatórias onde seu diâmetro facilita a ação dos macrófagos e fagócitos, sendo que diâmetros de até $0,65\mu\text{m}$ são fagocitados precocemente e tentando evitar esse processo relataram que o tamanho das partículas deveria variar no mínimo entre 7 e $10\mu\text{m}$; a porosidade também foi avaliada concluindo que quanto maior for, maior possibilidade de circulação sanguínea, fluidos corporais e células em geral; quanto à solubilidade a biocerâmica de α TCP apresentou maior grau de dissolução sendo dissolvida em aproximadamente dois meses enquanto que a biocerâmica de β TCP que dissolveu-se em média em seis meses, sendo isso no caso da biocerâmica de α TCP um fator altamente negativo pois sua rápida dissolução facilitaria a migração de tecidos moles para o leito enxertado. Concluíram que, de acordo com as necessidades profissionais, as diferentes apresentações dos materiais podem contribuir para cada tratamento individualmente levando em consideração todos os aspectos estudados e o objetivo a ser alcançado.

Zerbo (2004) realizou uma análise histológica da regeneração óssea em sinus lift comparando bloco ósseo monocortical e biocerâmica de β TCP além do estudo histológico do preenchimento de uma cavidade cística com biocerâmica de β TCP. O resultado em análise histológica foi de formação de tecido ósseo, promovendo remodelação no sítio implantar além de, não apresentar nenhuma complicação nem sinais de processo inflamatório em nenhum dos sítios indicando o material como substituto ósseo com sucesso.

Hille, em 2005, relatou um trabalho de reparação alveolar utilizando 80 pacientes sendo: 41 homens e 39 mulheres com idade entre 26 - 81 anos tendo 97 dentes removidos ao total. Realizou o preenchimento dos alvéolos utilizando em média 0.78g de biocerâmica de β TCP com e sem utilização de membranas. Em uma primeira análise clínica visual subjetiva, considerou de muito bom pra bom 87% dos casos após o enxerto. Em análise radiográfica depois de 12 meses, relatou a presença de grânulos de biocerâmica de β TCP em 30% dos casos e também reabsorção em altura e espessura em 10% dos casos. Considerou, em 89% dos casos a eficácia do tratamento como sendo de boa a muito boa. Em 100% dos casos não houve reação nem complicações com o material. Foi observado clinicamente que, os casos em que foram utilizadas membranas eram os melhores. Concluiu que a técnica com utilização de membranas e biocerâmica de β TCP é recomendada para máxima preservação dos alvéolos para posterior reabilitação implanto protética.

Szabó et al., em 2005, realizaram uma análise histológica e histomorfométrica do osso autógeno versus biocerâmica de β TCP sozinha em casos de sinus lift bilateral. Utilizaram 20 pacientes sendo que em cada paciente foi colocado de um lado biocerâmica de β TCP sozinha e do outro lado osso autógeno. Concluíram que não houve significância nas análises histológicas e histomorfométricas nos grupos experimental e controle após seis meses sendo considerado um bom material para esse tipo de tratamento.

Em 2005, Plenk e Lederer, relataram um estudo comparando dois diferentes tamanhos de partículas da biocerâmica de β TCP sendo 500 a 1000 μ m e 1000 a 2000 μ m. Realizaram levantamento de seio bilateral preenchendo cada lado com um dos materiais, realizando a coleta do material após quatro meses e meio e concluíram que: não houve diferença significativa

entre nenhum dos lados com formação óssea semelhante e somente uma maior vascularização do lado de menor granulação.

Zijderveld et al. (2005) compararam a utilização da biocerâmica de β TCP sozinha e enxerto de osso autógeno, em 10 pacientes sendo 6 com levantamento bilateral e 4 unilateral ambos com osso residual posterior entre 4 e 8mm. Utilizando nos levantamentos bilaterais de um lado biocerâmica de β TCP e do outro osso autógeno tudo a 100% nos unilaterais 100% de biocerâmica de β TCP. Após seis meses foi recolhido o material das regiões enxertadas utilizando-se uma trefina de 3,5mm realizando o exame histológico. Nas regiões trefinadas foram colocados 41 implantes 26 no lado da biocerâmica de β TCP e 15 no lado do osso autógeno. Foram notadas diferenças na perfuração quanto à resistência e aparência clínica, durante a trefinagem e inserção dos implantes comparando os dois lados. Observou-se que após um ano, nenhum implante foi perdido em nenhuma das áreas, e que histologicamente, comparando a biocerâmica de β TCP com osso autógeno esta foi segura para utilização na técnica de levantamento de seio nessa população, levando à formação óssea.

Em 2006, Horch et al., relataram trabalhos de reconstrução mandibular com Cerasorb[®] (biocerâmica de β TCP) misturado ao osso autógeno numa proporção de 30 a 50% de Cerasorb[®] dependendo do caso. Foram estudados 152 pacientes com diversos defeitos como: preenchimento ósseo após exérese cística, reconstrução alveolar, levantamento de seio maxilar, fissuras alveolares em fraturas, regenerações periodontais, reconstrução após a retirada de tumores e apicectomias, sendo todos os defeitos maiores que 2cm. Foi utilizada a biocerâmica de β TCP em partículas de 500 a 2000 μ m e controle pós-operatório de 4, 12 e 52 semanas. Relataram: fácil aplicação do material; em 9,2% dos casos houve irritação local com perda de grânulos; em 2% dos casos houve perda total do material; e em 88,8% dos casos houve completa reabsorção do material com simultânea substituição óssea, observada radiográfica e histomorfométricamente. Relataram também que a inserção de implantes dentais na região enxertada pode ser realizada de 5 a 6 meses após o enxerto.

Youzhuan et al. (2006) realizaram um trabalho avaliando a osteogênese e a biodegradação da biocerâmica de β TCP porosa em 20 pacientes na coluna vertebral. Foi observada neoformação óssea em todas as amostras sendo que o maior crescimento deu-se nas regiões onde as amostras encontravam-se em íntimo contato com o osso. Com relação à biodegradação esta foi encontrada com grande variação tanto ao redor dos tecidos quanto ao redor dos macrófagos. A biocerâmica mostra uma homogenização com o osso autógeno na estrutura de neoformação óssea. A biodegradação da biocerâmica foi relatada através da atividade fagocitária.

Em 2006, Vital et al., relataram a utilização de compósitos de hidroxiapatita sintética + carbono e hidroxiapatita sintética + carbono + fosfato bi ácido de sódio, em falha óssea na ulna de coelhos. Relatou a evidência de regeneração óssea precoce, ausência de infecção, rejeição, eficiência e alta confiabilidade dos materiais.

Suba et al. (2006) realizaram um estudo chamado: Levantamento de seio com β TCP: densidade e arquitetura do novo osso formado. Utilizou para tanto 17 pacientes edêntulos bilaterais enxertando de um lado biocerâmica de β TCP e do outro osso autógeno. Após seis meses foram colocados 68 implantes e o osso retirado do sítio foi histomorfométricamente analisado. A densidade do osso não apresentou diferença significativa entre os lados, mas a biodegradação foi significativamente mais lenta do lado da biocerâmica de β TCP, já no padrão de trabeculado ósseo no lado da biocerâmica de β TCP foi mais baixo que o osso autógeno, porém, sem diferença significativa. Concluíram que, após seis meses implantes podem se ancorados sem maiores problemas em enxertia com a biocerâmica de β TCP.

Em 2006, Mastrogiacomo et al., avaliaram a performance do Skelite[®] (biocerâmica reabsorvível) utilizando como estabilizador um silicone de fosfato tricálcico, na reparação em defeitos extensos em ossos longos de ovelhas. A avaliação foi realizada através de radiografias seqüenciais, tomografias, exames histológicos, imunohistológicos e microradiografias com o objetivo de analisar a densidade e porcentagem do crescimento ósseo. Concluíram que houve uma excelente integração e uma regeneração óssea significativa além de uma reabsorção osteoclástica evidente do biomaterial. Ao

término do primeiro ano o remanescente do biomaterial foi de 10 a 20% e após o segundo ano este completamente reabsorvido com o defeito completamente preenchido por novo osso altamente mineralizado e lamelar.

Scherme (2006) realizou um estudo em reconstrução de defeitos e ganho ósseo com uma biocerâmica sintética de beta trifosfato de cálcio (β TCP). Foram 325 pacientes tratados com biocerâmica de β TCP sendo que, em 289 utilizando-a sozinha, e nos pacientes restantes associado a osso autógeno em diferentes defeitos ósseos com associação de membranas em 84 casos. Com avaliações em 1 semana, 3, 6 e 9 meses, relatou que a média de reparo ósseo foi de 1,5 a 7 cm sendo que a absorção do material variou de entre 3 e 9 meses. Relatou que: o material foi aplicado facilmente sem reações adversas; do total, em 13 pacientes houve excesso de material exposto; dos 84 casos com membrana oito tiveram inflamação sendo que três deles evoluíram para cicatrização normal; dois pacientes tiveram perda de membrana sem prejuízo na reparação; em dois casos em que houve exposição da membrana e reparação deficiente os pacientes eram fumantes inveterados; em nenhum das complicações foi necessário remover o material. Concluiu que a biocerâmica de β TCP é um material sintético ideal para prática odontológica devido à sua porosidade e capacidade de mimetizar o osso natural não sendo necessária exposição de um novo sítio cirúrgico e com grande imunogenicidade sendo rapidamente absorvido e substituído simultaneamente por osso novo facilitando reconstruções ósseas em pacientes que necessitam de instalação imediata do implante.

Em 2007, Artzi et al., relataram a utilização de biocerâmica de β TCP associada ao osso autógeno, em procedimentos de levantamento de seio maxilar. Concluíram que esta associação parece ser um excelente material osteocondutor e biocompatível além de promover formação óssea no período de 6 a 9 meses.

Le Nihouannen et al. (2007), publicaram um estudo onde relataram a obtenção de osso ectópico em músculo de ovelha induzido pela biocerâmica de HA/ β TCP associada a um compósito de cola de fibrina. Constatou-se após seis meses da implantação, através de exame histológico e tomográfico, a presença de osso ao redor dos grânulos da biocerâmica na

proporção de aproximadamente 12% do tamanho dos mesmos. Esse osso ectópico apresentava-se histologicamente bem mineralizado, com osteócitos maduros e estruturas Harversianas. Concluíram que esse substituto ósseo exibía uma propriedade osteoindutiva podendo assim ser utilizado em reconstrução de defeitos em ossos longos.

Tamura et al. (2007) relataram em um estudo animal, realizado com oito coelhos, onde foram colocados e comparados, blocos de biocerâmica de β TCP e blocos de biocerâmica de β TCP tratados com PRP para crescimento "onlay". Concluíram, após três meses, que não houve processo inflamatório em nenhum dos blocos, e que a associação com PRP não resultou em nenhuma melhora significativa no crescimento ósseo.

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar histomorfologicamente, caracterizando e comprovando a viabilidade da utilização da biocerâmica de HA/ β TCP marca comercial Osteosynt[®], como material de preenchimento de defeitos ósseos, comparando-a com osso autógeno e com coágulo sanguíneo em relação a sua capacidade osteoindutora, osteocondutora e osteogênica.

4. MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santo Amaro - UNISA, de acordo com as atribuições da Resolução 196/96, através do parecer número 011/2008 com registro no CEP/UNISA Nº 054/08, aprovado em 10 de março de 2008 (Anexo).

Esta pesquisa foi realizada de acordo com os princípios éticos de experimentação animal elaborado pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal), entidade filiada ao *International Council of Laboratory Animal Science* (ICLAS), utilizando como base, normas internacionais em pesquisa que se apresentam com base na tríade: "Bom senso, sensibilidade e boa ciência".

Os coelhos utilizados nessa pesquisa vieram de um criadouro especializado e foram mantidos no biotério da Universidade de Santo Amaro – UNISA, sendo monitorados e medicados pela equipe da medicina veterinária do biotério.

As cirurgias foram realizadas no laboratório multidisciplinar de técnicas cirúrgicas veterinárias da UNISA.

Na data da realização dos procedimentos cirúrgicos, os coelhos estavam em jejum absoluto de 12 horas, conforme orientação e supervisão veterinária.

Os animais foram pesados e selecionados, sendo que os escolhidos receberam como medicação pré-anestésica com 0,2 ml de Acepran 1% via intramuscular no dia dos procedimentos.

Para os procedimentos cirúrgicos experimentais, foram selecionados 11 coelhos da raça New Zeland, fêmeas, com idade entre quatro e seis meses e peso variando entre 3,0 a 3,5kg.

Em todos os procedimentos, os animais foram anestesiados com associação de Cetamina (40mg/Kg), Xilazina (5mg/Kg) e Meperidina (10mg/Kg) por via intramuscular, monitorados pela equipe veterinária responsável, recebendo novas aplicações com metade da dose anestésica conforme necessário durante o procedimento.

Após a tricotomia realizou-se, antissepsia com iodopovidona no local e anestesia local infiltrativa com Mepivacaína 2% sem vasoconstritor.

Com o auxílio de um bisturi de lâmina nº15, foram realizadas duas incisões retilíneas ântero-posteriormente, nas bordas da mandíbula dos coelhos de acordo com a anatomia apreciada pela palpação local.

Na seqüência, foi feito um retalho de espessura total bilateral para exposição do tecido ósseo da mandíbula do animal, com o auxílio de descoladores de periósteo salientando que, durante e em todos os procedimentos, a freqüência cardíaca e a freqüência respiratória foram monitoradas por um médico veterinário da mesma equipe.

Posteriormente realizamos mecanicamente, com a utilização de peça reta cirúrgica, motor elétrico cirúrgico e trefinas de coleta óssea com irrigação abundante utilizando soro fisiológico (SF 0,9%), três defeitos críticos ósseos "inlay" de 7mm de diâmetro por 3mm de profundidade na região mandibular, sendo que dois defeitos foram realizados do lado esquerdo e um defeito foi realizado no lado direito do animal.

Para facilitar a posterior localização e padronização na realização dos defeitos, utilizamos os dentes do animal como referência. Na região do lado esquerdo, o defeito anterior foi realizado na direção do segundo dente posterior do animal e o defeito posterior após o último dente posterior, já no lado direito o defeito foi realizado na direção entre o terceiro e quarto dentes posteriores. Todos os defeitos foram realizados 4 mm acima do bordo mandibular

Após a realização dos defeitos destacamos cuidadosamente a cortical externa da mandíbula na região dos defeitos e acondicionamos esta cortical óssea em SF 0,9% para posterior utilização (TORRIANI e BRITO, 1992).

O preenchimento dos defeitos foi feito respectivamente: o primeiro do lado direito mandibular, com coágulo sanguíneo (grupo controle); o segundo do lado esquerdo anterior, com osso autógeno (retirado durante a própria trefinagem dos defeitos e particulado com particulador ósseo); o terceiro do lado esquerdo posterior com biocerâmica de HA/ β TCP⁹, mantendo sempre uma distância mínima de 3 mm entre os dois defeitos.

Após o preenchimento os defeitos foram recobertos pelo retalho de espessura total e suturados com fio de nylon 3.0 através de pontos simples.

Os coelhos foram mantidos em gaiolas individuais por sete dias e depois passaram para baias com três indivíduos, possibilitando assim maior movimentação e reduzindo o estresse durante o período de observação.

O ambiente teve temperatura e luminosidade controlada. Foram alimentados com ração Nutriara e água administrada *ad libitum*.

A higienização das baias foi realizada diariamente. Receberam medicação pós-operatória, Enrofloxacina (5mg/Kg) via subcutânea, Flunixin Meglumina (1,1mg/kg) via subcutânea.

Após o período de 12 semanas, os coelhos foram sacrificados, utilizando-se a técnica preconizada pelo COBEA, overdose de anestésico geral thiopental sódico (Thiopentax[®]) associado à injeção intravenosa de Cloreto de potássio (19,1%). O tempo de avaliação do presente estudo animal foi padronizado em três meses devido ao fato desse período corresponder, em humanos há aproximadamente nove meses. Esse período representa o intervalo de tempo indicado para neoformação óssea e maturação do osso na área enxertada. Esse intervalo de tempo de avaliação é justificado pelo conhecimento prévio de que o metabolismo ósseo dos coelhos é cerca de três vezes mais rápido que o de seres humanos podendo ser usado como base para pesquisas frente a uma escala alométrica (ROBERTS et al., 1987; MISCH, 2000; GAD, 2006).

Na seqüência foi realizada a retirada do material com trefinas de 7mm de diâmetro no local respectivo, sendo observada clinicamente e anotada qualquer alteração nos defeitos.

Este material foi fixado em formol a 10% para manutenção da viabilidade histológica, corados com hematoxilina e eosina (HE)*, por técnicos em histologia e encaminhado ao laboratório de patologia para confecção das lâminas histológicas.

Realizadas as lâminas, as mesmas foram fotografadas e digitalizadas (fotomicrografias) sendo posteriormente interpretadas conjuntamente com o auxílio do Dr. Plínio Santos**, onde foi observada a presença ou não de osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, material residual e osso maduro ou imaturo.

Colhidos os dados da análise histológica foram elaboradas análises descritivas, tabelas e análise estatística descritivas para apresentação e fácil compreensão dos resultados.

* Vetec Química Fina, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil

** Patologista. Professor da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Os produtos e materiais utilizados, assim como seus respectivos fabricantes, estão relacionados no quadro 1.

Quadro 1 – Materiais e produtos utilizados

Produto	Fabricante
Material permanente	
1 motor cirúrgico elétrico	Driller, São Paulo, Brasil
1 peça reta cirúrgica 1:1	Stryker, Berlim, Alemanha
Instrumentais: - Seringa Carpule - Cabo de bisturi - Descolador de Molt 2/4 - Afastador de tecido Minnesota - Cuba metálica para soro - Pinça dente de rato - Tesoura Goldman-Fox - Porta agulha	Dulfex, São Paulo, Brasil
Agulha curta	BD, São Paulo, Brasil
Lâmina de bisturi nº 15	Feather, São Paulo, Brasil
Moedor ósseo	Golgran, São Paulo, Brasil
Fio de sutura mono nylon 3.0	Ethicon, Johnson & Johnson, São Paulo, Brasil
Trefinas de 7mm	Dérig, São Paulo, Brasil
Material de consumo	
Invólucro contendo frasco com HA/ β TCP	Osteosynt®, EINCO Biomaterial, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
10 frascos de soro fisiológico estéril de 250 ml (SF 0,9%)	Áster, São Paulo, Brasil
11 kits de campo estéril descartável	Alva Doctor, São Paulo- Brasil
11 sugadores cirúrgicos estéreis descartáveis	Indusbello, Paraná, Brasil
01 frasco de solução de iodopovidona 1%	Povidine, Geyer Medicamentosoche, Porto Alegre, RS-Brasil
15 pares de luvas cirúrgicas estéreis	Madeitex, São Paulo, Brasil
Material biológico	
Osso autógeno triturado advindo da confecção dos defeitos da mandíbula dos coelhos	
Coágulo sanguíneo	
Drogas utilizadas	
Cloridrato de ketamina (anestésico geral)	Ketalar, Pfizer, São Paulo, Brasil
Cloridrato de Xilazina	União Química Farmacêutica, Embu-Guaçu, SP, Brasil
Meperidina (analgésico opióide usado na indução da anestesia geral e sedação)	Dolantina, Sanofi-Aventis, São Paulo, Brasil
Cloridrato de mepivacaína, sem vasoconstritor, usado para anestesia local	DFL, Rio de Janeiro, Brasil
Cloreto de potássio	Isofarma Industrial Farmacêutica, Brasil
Thiopental sódico (Thiopentax [®])	Cristália, São Paulo, Brasil
Enrofloxacina; Flunixin Meglumina	Schering-Plough, Cotia, Brasil
Acepran	Univet, S.A, São Paulo, Brasil

4.1 Ilustrações das cirurgias realizadas nas mandíbulas dos coelhos

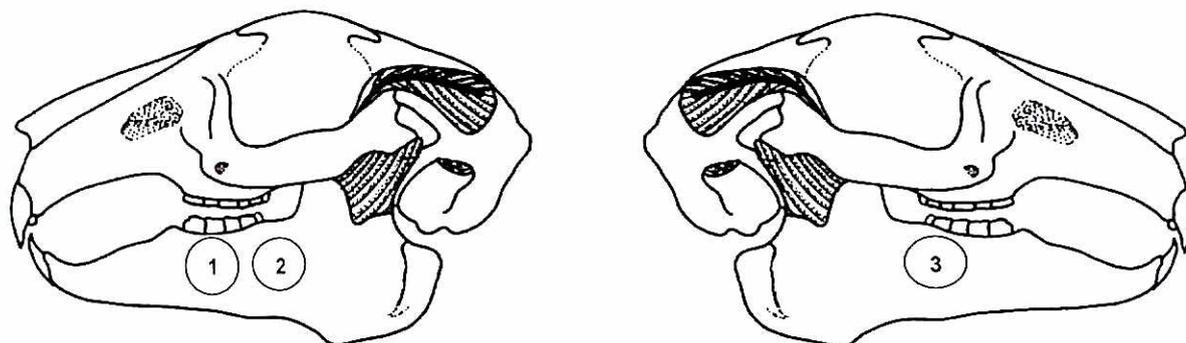


Figura 1 – Esquema ilustrativo do local de preenchimento com a seqüência dos materiais utilizados: 1 = Osso Autógeno; 2 = HA/ β TCP; 3 = Coágulo Sanguíneo (controle)



Figura 2 – Coelho já anestesiado pela equipe de veterinária, oxigenado, tricotomizado, com realização da anti-sepsia local com iodopolvidona e colocação de campos cirúrgicos. Anestesia infiltrativa local, realizada com Mepivacaína 2% sem vasoconstritor.

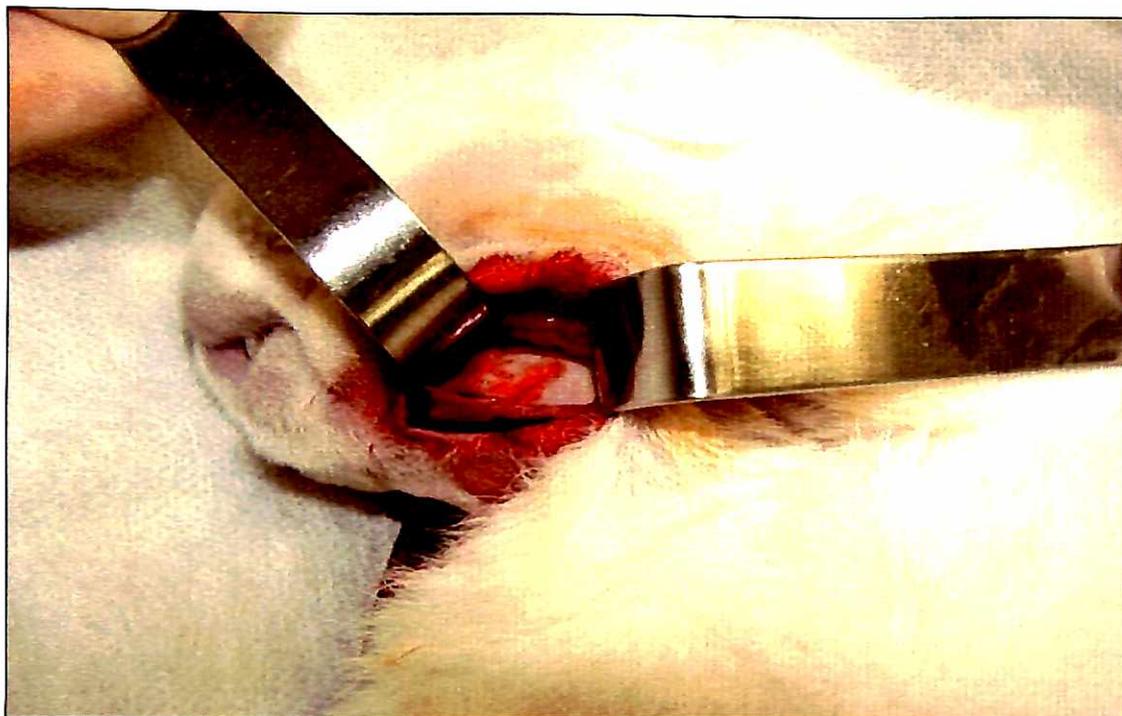


Figura 3 – Região exposta após incisão retilínea ântero-posterior na região de bordo mandibular, e descolamento do retalho de espessura total.



Figura 4 – Demarcação dos defeitos cirúrgicos realizados com trefinas de 7mm de diâmetro, seguindo posições dentárias sendo o defeito anterior na direção do segundo dente posterior do animal e o defeito posterior após o último dente posterior do animal com 3 mm de distância separando-os. Os defeitos foram realizados 4mm acima do bordo mandibular.

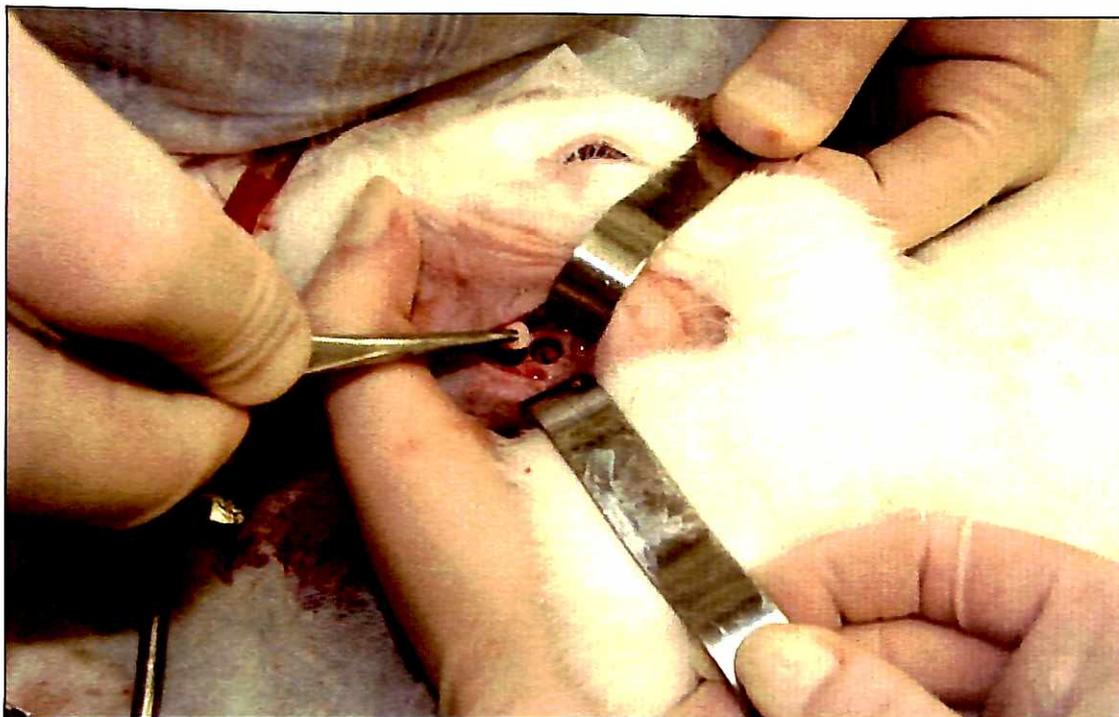


Figura 5 – Destacamento cuidadoso da cortical externa do defeito, sendo o material recolhido, acondicionado em SF 0,9% para posterior particulação (trituração) e utilização no preenchimento dos defeitos como osso autógeno.

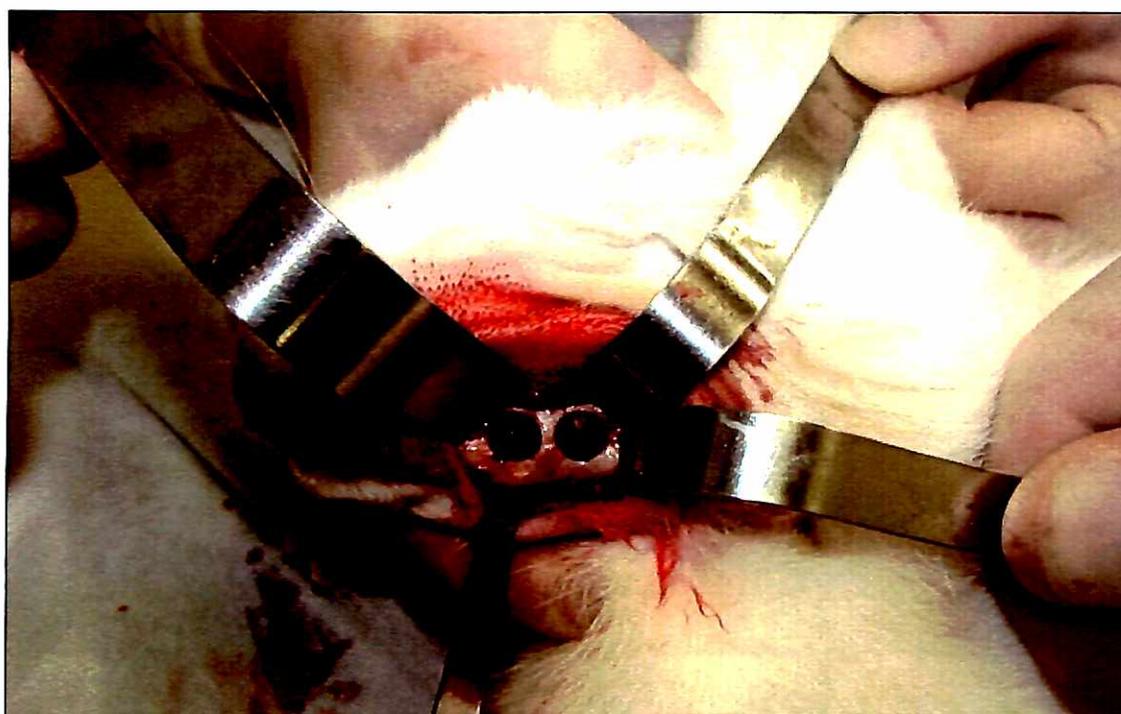


Figura 6 – Defeitos críticos vazios, após retirada das corticais ósseas vestibulares.

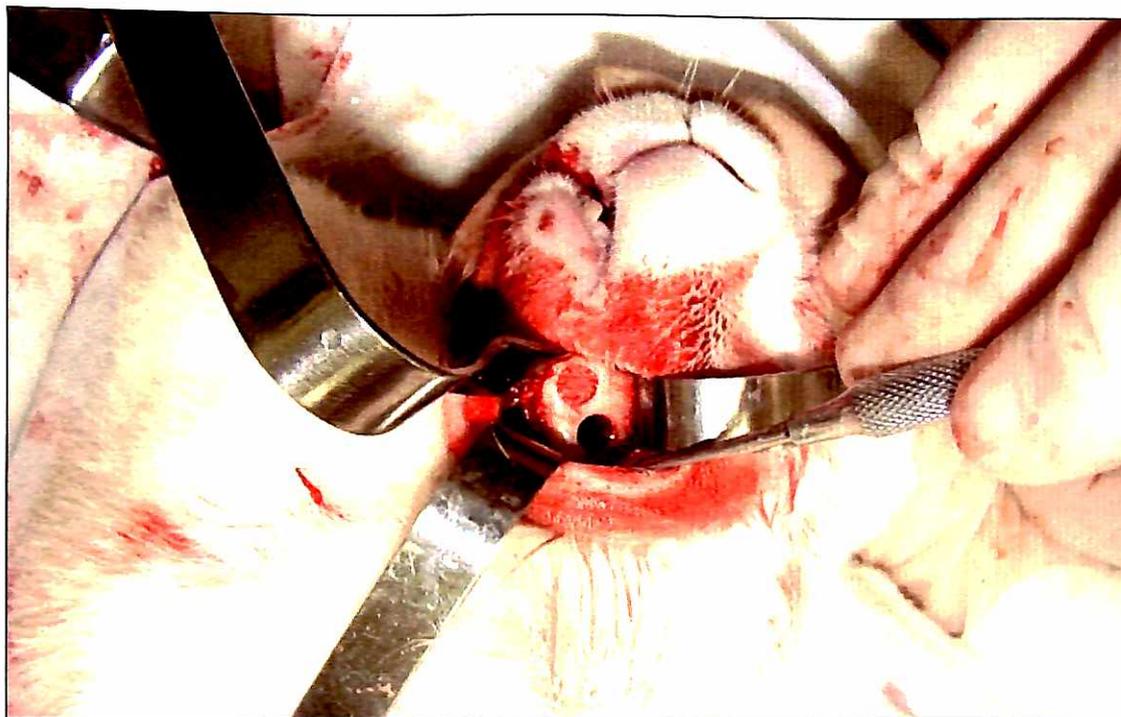


Figura 7 – Defeito anterior preenchido com osso autógeno, coletado após a trefinagem, e particulado com moedor ósseo manual.



Figura 8 – Defeito anterior preenchido com osso autógeno, e defeito posterior preenchido com biocerâmica de HA/βTCP.

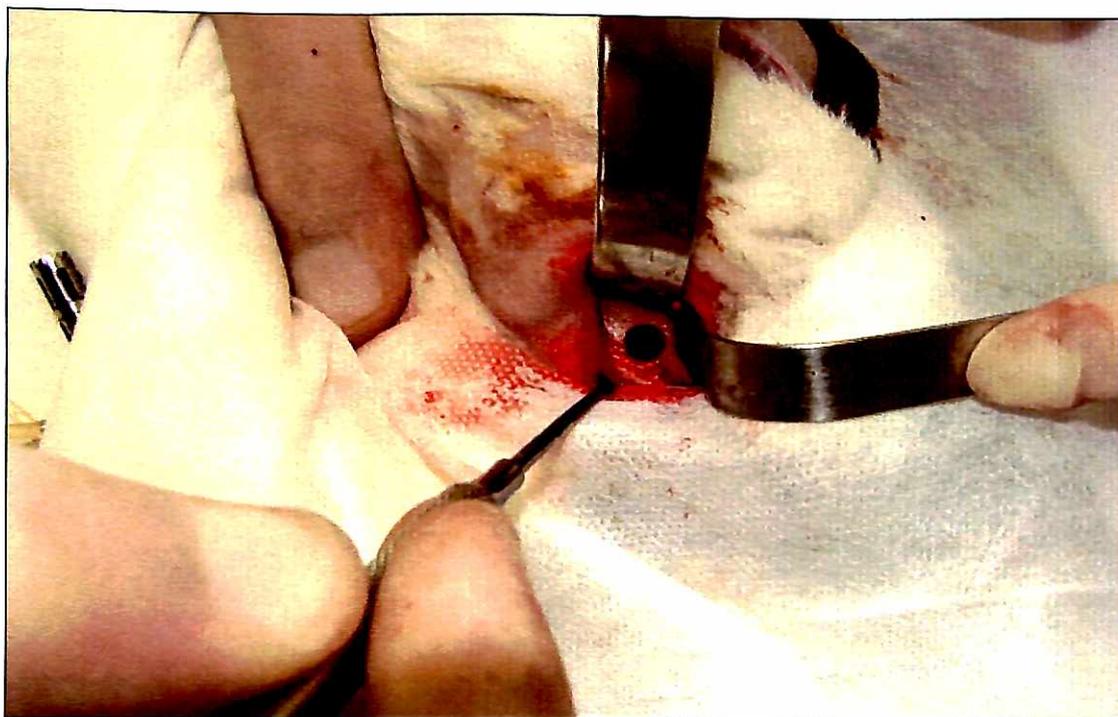


Figura 9 – Defeito realizado no lado direito do animal seguindo os mesmos procedimentos dos defeitos anteriores, porém, com localização entre o terceiro e quarto dentes do animal. Coágulo sanguíneo preenchendo o defeito ósseo realizado.



Figura 10 – Sutura terminada realizada nos dois lados com pontos simples utilizando nylon 3.0.



Figura 11 – Reabertura da região após 3 meses, lado esquerdo do animal preenchido com osso autógeno e biocerâmica de HA/ β TCP, mostrando preenchimento completo do defeito.

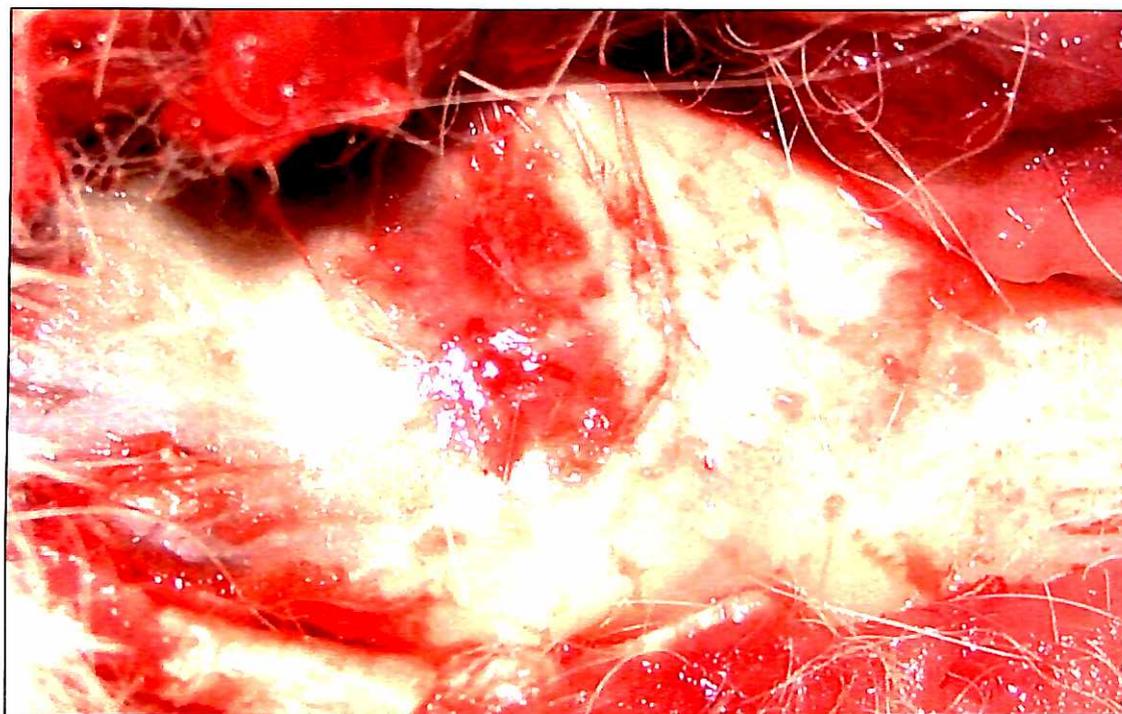


Figura 12 – Reabertura da região após 3 meses, lado direito do animal preenchido coágulo sanguíneo (grupo controle), mostrando falha no preenchimento do defeito ósseo.

5. RESULTADOS

Os resultados foram analisados, levando em consideração tanto a evolução clínica dos animais quanto a evolução cicatricial da neoformação óssea nos defeitos realizados na mandíbula dos mesmos.

Em relação ao aspecto clínico pós-cirúrgico imediato, todos os animais, após a recuperação pós-anestésica (RPA), apresentaram-se hígidos e com todas as funções mastigatórias e sensoriais locais preservadas.

Sendo acompanhados e monitorados diariamente não foi observada nem relatada nenhuma intercorrência, do período pós-operatório ao período de eutanásia, levando em consideração a retomada dos hábitos e funções motoras normais do animal logo após o término da anestesia, considerando o resultado como positivo no aspecto clínico.

Ao acessar os locais cirúrgicos para a coleta dos materiais, não foram encontradas infiltrações teciduais nas regiões onde foram realizados os preenchimentos com osso autógeno, em nenhum dos animais.

Nas regiões onde foram realizados os preenchimentos com biocerâmica de HA/ β TCP, também não foram encontradas infiltrações teciduais em nenhum dos animais, evidenciando a resistência mecânica, a substituição óssea gradativa e também a característica bifásica do material.

Já nas regiões de preenchimento com coágulo sanguíneo, foram observadas infiltrações teciduais que levaram à presença de pequenos defeitos estruturais ósseos em todos os animais.

Na análise microscópica em todas as lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, foi possível observar a presença das células consideradas viáveis para a neoformação óssea.

Osteoblastos foram encontrados em 9 das 11 lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, evidenciando crescimento e metabolismo ósseo.

Osteoclastos foram encontrados em 6 das 11 lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, evidenciando também o crescimento e metabolismo ósseo.

Em somente uma das lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, foi verificada a presença de um maior número de osteoblastos e osteoclastos em relação às outras, assim como, em duas lâminas não foram encontrados nem osteoblastos nem osteoclastos, o que nos leva a crer que cada animal responde de uma forma diferente ao mesmo material no mesmo período de tempo.

Foi observada maior presença de osteoblastos e osteoclastos, além de uma maior presença de osso imaturo nas lâminas de osso autógeno quando comparado às lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, demonstrando uma aceleração no processo de maturação óssea quando da presença de biocerâmica de HA/ β TCP.

Já quando comparado ao coágulo sanguíneo, a presença de osteoblastos e osteoclastos foi maior nas lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, além da presença em menor quantidade de osso maduro, sendo assim evidenciada uma formação óssea mais rápida nos defeitos preenchidos com coágulo sanguíneo havendo clinicamente uma perda de estrutura de preenchimento.

A presença de osso maduro e osteócitos foram observadas em todas as lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, entretanto, a presença de osso imaturo foi observada com grande significância apenas 1 lâmina onde também havia presença de um maior número de osteoblastos e osteoclastos.

Observou-se também que em todas as lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, houve uma maior presença de osso maduro quando o material encontrava-se em íntimo contato com as paredes dos defeitos.

Material residual de biocerâmica de HA/ β TCP, foi evidenciado em 7 das 11 lâminas, porém, em uma quantidade baixa e sempre localizado mais ao centro do defeito o que nos mostra que o crescimento é centrípeto, começando pelas paredes em contato com o material gradativamente em direção ao centro do defeito.

A presença de material residual nessas lâminas também demonstra o fator individual em relação à absorção e tempo de metabolismo nos animais também evidenciando a característica bifásica do material.

5.1 Análise Estatística

No osso autógeno, 55% das lâminas apresentaram osso imaturo. Foi encontrado osso maduro em 100% das lâminas. (Tabela 1)

No coágulo sanguíneo (controle), 9% das lâminas apresentaram osso imaturo. Foi encontrado osso maduro em 100% das lâminas. (Tabela 2)

Tabela 1 – Osso Autógeno. Presença de osso maduro e imaturo

Coelho	Osso Maduro	Osso Imaturo
1	SIM	NÃO
2	SIM	SIM
3	SIM	SIM
4	SIM	NÃO
5	SIM	SIM
6	SIM	NÃO
7	SIM	NÃO
8	SIM	NÃO
9	SIM	SIM
10	SIM	SIM
11	SIM	SIM

Tabela 2 – Coágulo Sanguíneo (controle). Presença de osso maduro e imaturo

Coelho	Osso Maduro	Osso Imaturo
1	SIM	NÃO
2	SIM	SIM
3	SIM	NÃO
4	SIM	NÃO
5	SIM	NÃO
6	SIM	NÃO
7	SIM	NÃO
8	SIM	NÃO
9	SIM	NÃO
10	SIM	NÃO
11	SIM	NÃO

Na biocerâmica de HA/ β TCP, 18% das lâminas apresentaram osso imaturo. Foi encontrado osso maduro em 100% das lâminas. (Tabela 3)

Foram encontrados osteoblastos e osteoclastos em 100% das lâminas de osso autógeno, sendo que em 64% das que apresentaram osteoblastos, estes eram em maior quantidade e em 18% das que apresentaram osteoclastos, estes também eram em maior quantidade. (Tabela 4)

Tabela 3 – Biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de osso maduro e imaturo

Coelho	Osso Maduro	Osso Imaturo
1	SIM	SIM
2	SIM	NÃO
3	SIM	NÃO
4	SIM	NÃO
5	SIM	NÃO
6	SIM	NÃO
7	SIM	NÃO
8	SIM	NÃO
9	SIM	SIM
10	SIM	NÃO
11	SIM	NÃO

Tabela 4 – Osso Autógeno. Presença de osteoblastos e osteoclastos

Coelho	Osteoblastos	Osteoclastos
1	SIM	SIM
2	SIM	SIM
3	SIM	SIM
4	SIM	SIM
5	SIM	SIM
6	SIM	SIM
7	SIM	SIM
8	SIM	SIM
9	SIM	SIM
10	SIM	SIM
11	SIM	SIM

No coágulo sanguíneo (controle), 73% das lâminas apresentaram osteoblastos, sendo que em 13% das lâminas foram observados em maior quantidade. Cinquenta e cinco por cento das lâminas, apresentaram osteoclastos em quantidade semelhante entre elas. (Tabela 5)

Tabela 5 – Coágulo Sanguíneo (controle). Presença de osteoblastos e osteoclastos

Coelho	Osteoblastos	Osteoclastos
1	SIM	SIM
2	SIM	SIM
3	SIM	SIM
4	NÃO	NÃO
5	SIM	SIM
6	SIM	SIM
7	NÃO	NÃO
8	SIM	SIM
9	SIM	NÃO
10	SIM	NÃO
11	NÃO	NÃO

Na biocerâmica de HA/ β TCP, 82% das lâminas apresentaram osteoblastos com 9% das lâminas apresentando-os em uma maior quantidade e 55% das lâminas apresentaram osteoclastos com 17% apresentando-os em maior quantidade. Foi encontrado material residual de biocerâmica de HA/ β TCP em 64% lâminas. (Tabela 6)

Tabela 6 – Biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de osteoblastos, osteoclastos e material residual

Coelho	Osteoblastos	Osteoclastos	Material Residual
1	SIM	SIM	SIM
2	SIM	SIM	NÃO
3	SIM	SIM	NÃO
4	SIM	NÃO	NÃO
5	SIM	SIM	SIM
6	SIM	SIM	SIM
7	NÃO	NÃO	SIM
8	SIM	NÃO	SIM
9	SIM	NÃO	SIM
10	SIM	SIM	SIM
11	NÃO	NÃO	NÃO

5.1.1 Tabelas gerais, elaboradas pelo patologista para leitura das lâminas

Tabela 7 – Representação da presença (+) ou ausência (-) na utilização do osso autógeno no experimento

Osso Autógeno	Osteoblastos	Osteoclastos	Osso maduro	Osso imaturo
Coelho 1	++	+	+	-
Coelho 2	+++	+	+	+
Coelho 3	++	+	+	+
Coelho 4	+	+	+	-
Coelho 5	++	+	+	+
Coelho 6	+	+	+	-
Coelho 7	+	++	+	-
Coelho 8	+	+	+	-
Coelho 9	+++	+	+	+
Coelho 10	+++	+	+	-
Coelho 11	++	++	+	+

Tabela 8 – Representação da presença (+) ou ausência (-) no grupo controle (coágulo sanguíneo)

Coágulo Sanguíneo	Osteoblastos	Osteoclastos	Osso maduro	Osso imaturo
Coelho 1	+	+	+	-
Coelho 2	++	+	+	+
Coelho 3	+	+	+	-
Coelho 4	-	-	-	-
Coelho 5	+	+	+	-
Coelho 6	+	+	+	-
Coelho 7	-	-	+	-
Coelho 8	+	+	+	-
Coelho 9	+	-	+	-
Coelho 10	+	-	+	-
Coelho 11	-	-	+	-

Tabela 9 – Representação da presença (+) ou ausência (-) na utilização da biocerâmica de HA/ β TCP no experimento

Biocerâmica de HA/βTCP	Osteoblastos	Osteoclastos	Osso maduro	Osso imaturo	Material residual
Coelho 1	+++	++	+	+	+
Coelho 2	+	+	+	-	-
Coelho 3	+	+	+	-	-
Coelho 4	+	-	+	-	-
Coelho 5	+	+	+	-	+
Coelho 6	+	+	+	-	+
Coelho 7	-	-	+	-	+
Coelho 8	+	-	+	-	+
Coelho 9	+	-	+	+	+
Coelho 10	+	+	+	-	+
Coelho 11	-	-	+	-	-

5.2 Lâminas histológicas

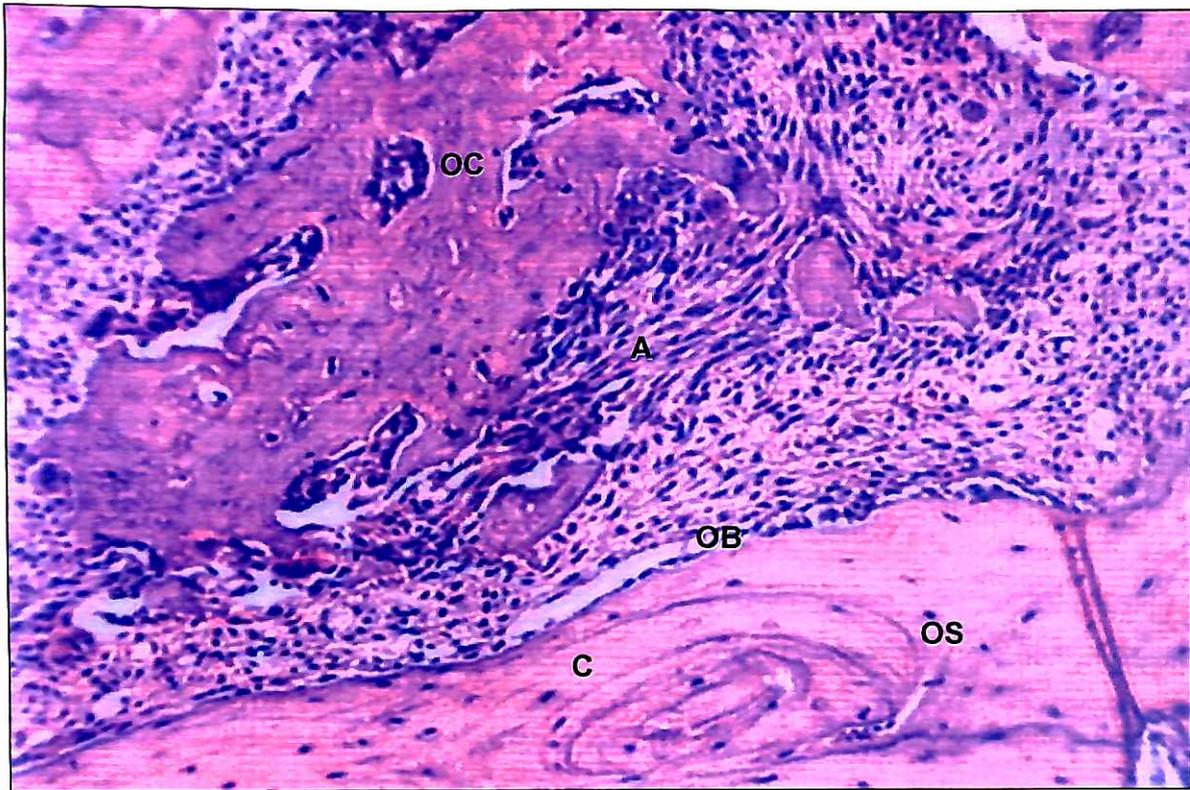


Figura 13 – Osso autógeno. Presença de osso maduro (C) com osteócitos (OS) e osso em metabolismo (A) com osteoclastos (OC) e osteoblastos (OB). Aumento de 100X.

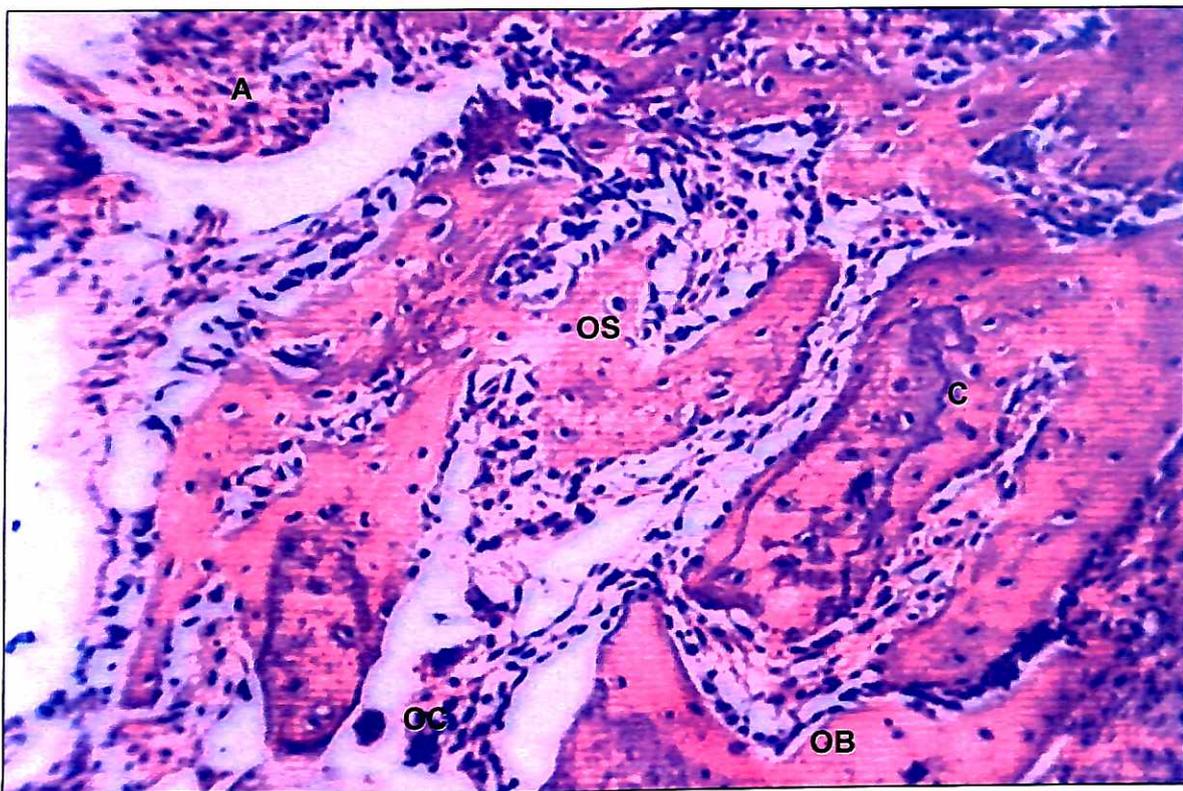


Figura 14 – Lâmina de Coágulo Sanguíneo (grupo controle). Presença de maior quantidade de osso maduro (C) e osso em processo de maturação (A) com pouca presença de osteoclastos (OC) e grande quantidade de osteoblastos (OB). Aumento de 100X.

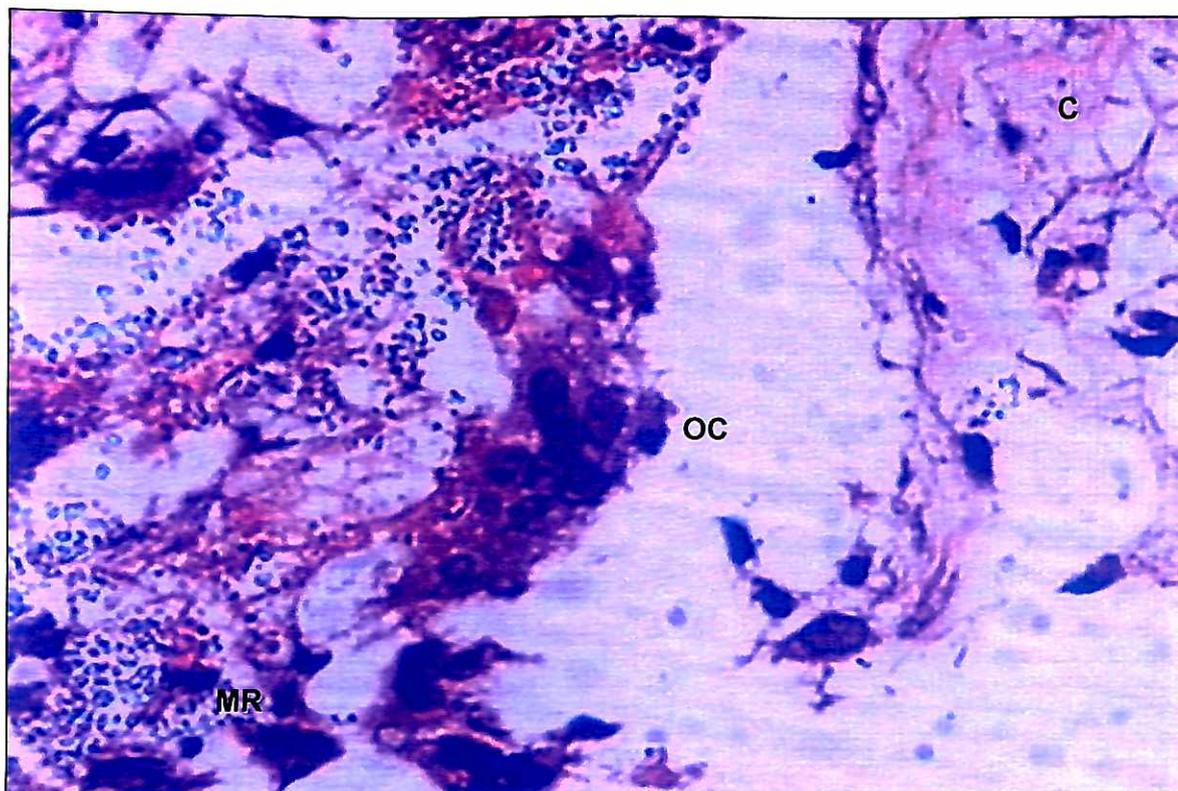


Figura 15 – Lâmina de biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de material residual (MR), osteoclastos (OC) e osso maduro (C). Aumento de 400X.

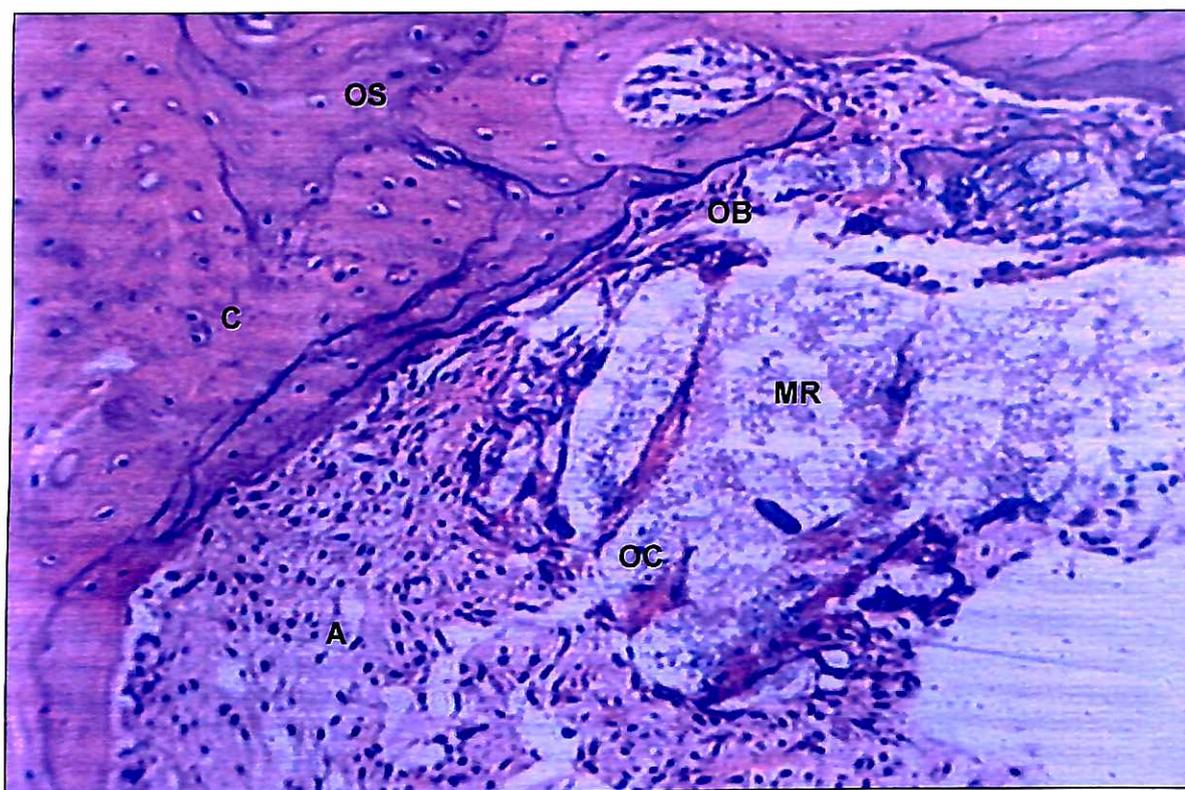


Figura 16 – Lâmina de biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de osso em alta taxa de metabolismo (A) com presença de osteoblastos (OB) e osteoclastos (OC), em íntimo contato com a biocerâmica de HA/ β TCP e osso maduro (C) presença de osteócitos (OS). Aumento de 100X.

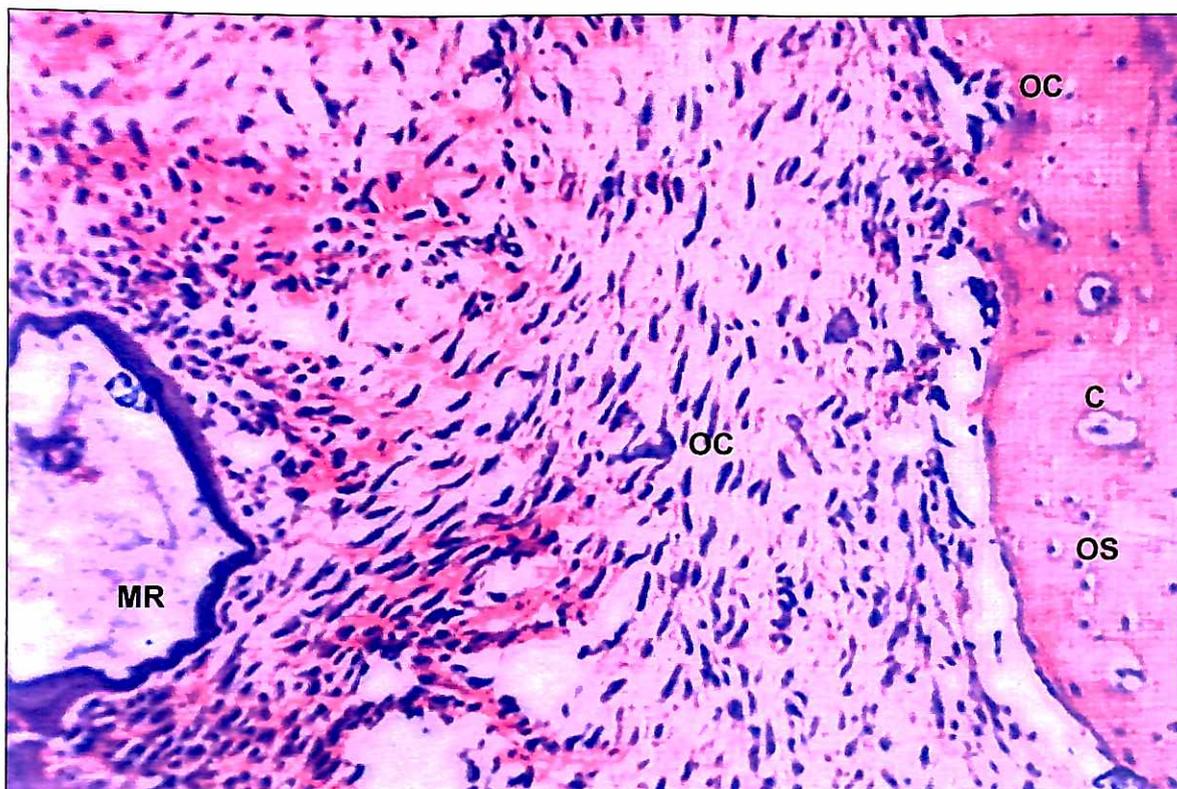


Figura 17 – Lâmina de biocerâmica de HA/ β TCP. Presença de material residual (MR) envolto por osso em alto grau de metabolismo (A), circundado por osso maduro (C) evidenciando neof ormation centrípeta. Aumento de 100X.

6. DISCUSSÃO

Diversas alternativas cirúrgicas existem com o propósito de possibilitar o aumento de volume ósseo em regiões que necessitam de reparo ósseo, pois estas estão inadequadas para a reabilitação com implantes osseointegrados (tratamento comum hoje em dia).

Diversos materiais sintéticos e orgânicos também se encontram disponíveis, cada qual com suas características, propriedades, custos e indicações específicas.

Dentre estes, destacam-se os enxertos ósseos autógenos pela sua capacidade osteogênica, baixa imunogenicidade, versatilidade e pela possibilidade de reconstruir defeitos de extensões variadas.

Desvantagens, no entanto, acompanham alguns procedimentos de reparo ósseo autógeno, como a necessidade de se intervir cirurgicamente em outra parte do corpo, buscando-se a área doadora, o que traz maiores desconfortos ao paciente. Além disto, quando da necessidade de muito osso, há a necessidade de outra equipe cirúrgica e anestesia geral, em ambiente hospitalar, onerando o procedimento e não permitindo seu emprego a todos os indivíduos que dele necessitam.

Aproveitando as propriedades biológicas destes enxertos, procuramos áreas doadoras com menor morbidade, e com quantidade e qualidade de tecido ósseo suficientes para garantir condições de reconstrução do rebordo, o que nem sempre é possível. Regiões intrabucais oferecem tais condições, destacando-se as áreas de túber da maxila, retromolar e sínfise mandibular, pela possibilidade de manipulação pela própria equipe de cirurgias dentistas e passíveis de serem realizadas sob anestesia local em ambiente ambulatorial quando da necessidade de pouco osso. Isto leva pacientes a aceitarem o tratamento, pela não necessidade de internação hospitalar. Nos pacientes em que a região de reparo ósseo é muito grande, esta opção não se faz possível, havendo a necessidade de abordagens extraorais.

O aumento da demanda por este tipo de tratamento fez com que urgisse a necessidade de materiais alternativos para suprir estes problemas de reconstrução óssea.

No presente estudo comparou-se a biocerâmica de HA/ β TCP, osso autógeno e coágulo sanguíneo como grupo controle em defeitos críticos realizados em mandíbula de coelho.

A luz do microscópio no exame histológico, a intenção foi observar a presença de algumas células relacionadas a atividades de metabolismo ósseo, onde, cada tipo celular relaciona-se a um determinado estágio no processo de reestruturação e maturação óssea.

A presença de osteoblastos, células responsáveis por sintetizar a parte orgânica (colágeno tipo I, proteoglicanas e glicoproteínas) da matriz óssea e que possuem a capacidade de concentrar fosfato de cálcio, participam ativamente da mineralização da matriz óssea. Essas células localizam-se, geralmente, nas superfícies ósseas, lado a lado, num arranjo que lembra um tecido epitelial simples. Em intensa atividade (fase de síntese) sugere a fase de neoformação e crescimento ósseo local, sendo observado nos três tipos de material, porém não em todas as amostras.

Já a presença de osteoclastos, que são células gigantes e possuem vários núcleos, são responsáveis pela destruição do osso. Quando a membrana celular dos osteoclastos entra em contato com a matriz óssea formam-se projeções que constituem um bordo pelo qual entram íons hidrogênio para assim ser produzido um meio ácido que provocará a descalcificação da matriz óssea. Os osteoclastos degradam melhor o osso quando estão em contacto com matriz óssea mineralizada e isso só é possível com o auxílio dos osteoblastos. Os osteoblastos produzem enzimas que degradam a camada não mineralizada da matriz permitindo assim aos osteoclastos, um fácil acesso à matriz óssea mineralizada para a degradarem. Sabendo que para uma neoformação é necessária uma reabsorção concomitante, a presença de osteoblastos com osteoclastos indica a presença de uma neoformação de matriz óssea. A presença de osteoblastos e osteoclastos juntos foi observada em 9 das 11 lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP o que evidencia processo de metabolismo ósseo nessas lâminas.

O osteócito é o osteoblasto maduro que parou de secretar matéria orgânica. Os osteócitos estão localizados em cavidades ou lacunas dentro da matriz óssea. Destas lacunas formam-se canalículos que se dirigem para outras lacunas, tornando assim a difusão de nutrientes possível graças à comunicação entre os osteócitos. Os osteócitos têm um papel fundamental na manutenção da integridade da matriz óssea. A presença desta célula foi observada em todas as lâminas de todos os materiais estudados em diferentes quantidades e algumas vezes com a presença de osteoblastos ou osteoclastos, evidenciando-nos a presença de um osso imaturo.

A maturação óssea ocorre e é evidenciada, quando há a presença de osteócitos com grande deposição cálcica e ausências de osteoblastos e osteoclastos na região como foi observado em todas as amostras de coágulo, osso autógeno e biocerâmica de HA/ β TCP.

Contudo pode observar-se a presença de osso imaturo evidenciado pela presença de osteoblastos e osteoclastos além de pouca deposição cálcica em 5 lâminas de osso autógeno, 1 lâmina de coágulo sanguíneo e 1 lâmina de biocerâmica de HA/ β TCP.

Foi observada a presença de material residual em 7 das 11 lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP observadas, o que nos mostra que a degradação do material não foi a mesma em todos os indivíduos pesquisados apesar do mesmo tempo de espera no presente estudo, que foi de 90 dias. Essa degradação retardada também se deve ao fato da associação de HA com β TCP o que torna a biocerâmica de HA/ β TCP bifásica, dando características de resistência mecânica e degradação gradativa realizada em duas etapas, sendo primeiramente o conteúdo mais solúvel β TCP e posteriormente o menos solúvel HA.

Foi observado que a regeneração óssea foi melhor e mais rápida, quando há um íntimo contato da biocerâmica de HA/ β TCP com o osso circundante, devido a interface direta resultante da integração do osso cortical e medular com o material (WOLF et al., 2001; ZERBO et al., 2004).

Foi evidenciada a osteocondutividade e a osteoindução do material biocerâmica de HA/ β TCP o que facilita a regeneração e orientação de

um novo trabeculado ósseo (MERTEN et al. 2001; WILTFANG et al., 2001; ZERBO et al., 2001; PALTÍ e HOCH, 2002; Le NIHOUANEN et al., 2007).

O preenchimento total dos defeitos, sem infiltração tecidual, mantendo-se estável enquanto ocorria a substituição óssea, foi evidenciado clinicamente em todas as lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP, levando-se em conta, os atrasos na formação óssea observados histologicamente devido a reação individual ao material, que influencia também quando há aceleração do processo, tanto na degradação das partes mais solúveis quanto das menos solúveis (MERTEN et al., 2001; ZERBO et al., 2001; PALTÍ e HOCH, 2002; WILTFANG et al., 2002; GARRIDO, 2003; TRISI et al., 2003; ZERBO et al., 2004; SZABÓ et al., 2005; SUBA et al. 2006; MASTROGIACOMO et al. 2006; SCHERME, 2006).

Outro fator que devemos levar em consideração foi que, clinicamente ao realizarmos a cirurgia de coleta dos materiais para análise, reparamos que, a aparência do osso neoformado mesmo sem a utilização de membranas, era normal sem a infiltração tecidual qualquer na região, acreditando não ser necessária a utilização de membranas para obtenção de bons resultados com o material, devido a sua resistência mecânica e sua característica bifásica que mantém o suporte estrutural desejado até o término da substituição óssea (HILLE, 2005; YOUZHUAN et al., 2006).

O material apresentou-se biocompatível e com total imunogenicidade além de não apresentar reações inflamatórias durante todo o trabalho, devido principalmente à não exposição do material, assim como ocorre quando usamos membranas em enxertos com riscos de exposição (WOLF et al. 2001; WILTFANG et al., 2001; ZERBO et al.; 2004; HILLE, 2005; SCHERME, 2006; HORCH et al., 2006; TAMURA et al., 2007).

O material mostrou-se muito eficaz no preenchimento ósseo de defeitos "in lay", porém mais estudos precisam ser realizados, podendo mostrar uma capacidade osteogênica do material (TADIC e EPPLE, 2004; Le NIHOUANEN et al., 2007).

O material mostrou ser orientador para a neoformação de trabeculado ósseo além de induzir essa neoformação quando em contato com o osso, podendo ser classificado como osteocondutor e osteoindutor (ZERBO et al., 2004).

Clinicamente, o material pareceu ser mais resistente à perfuração mostrando maior dureza quando comparado com os outros preenchimentos, isso foi evidenciado pela dificuldade de descalcificação quando do preparo para confecção das lâminas histológicas, necessitando do dobro do período para descalcificação óssea durante o processo (ZIJDERVELD et al., 2005).

Porém, Suba et al. (2006) relataram que a densidade óssea da região enxertada quando perfurada para colocação de implantes não apresentou diferença clínica quando comparado ao sítio ósseo natural contíguo, necessitando de trabalhos mais específicos para estas conclusões.

A associação da biocerâmica de HA/ β TCP com outros materiais não foi estudada, devendo ser realizados estudos mais específicos para indicações tanto de plasma rico em plaquetas (PRP), como silicone de fosfato, de cola de fibrina ou mesmo com osso autógeno, apesar de acharmos que a associação de qualquer material osteogênico a um material osteocondutor e osteoindutor como é o caso da biocerâmica de HA/ β TCP, deve ser benéfico para um aumento na velocidade da reparação, assim como para uma melhora na estrutura óssea neoformada (SCHIROLI e CHIARAMONDIA, 2003; KOVACS et al., 2003; HORCH et al. 2006; MASTROGIACOMO et al., 2006; Le NIHOJANNEN et al. 2007; TAMURA et al., 2007).

Alterações na morfologia e na quantidade das células viáveis presentes na região de neoformação óssea, não foi observada em nenhuma das lâminas de biocerâmica de HA/ β TCP nem nas lâminas de coágulo sanguíneo e osso autógeno (AYBAR et al., 2004).

Sabemos que dependendo do material e do tamanho de suas partículas, há um melhor ou pior aproveitamento do mesmo na viabilização durante a formação de matriz óssea. Assim sendo acreditamos que o tamanho das partículas deve influenciar na formação do trabeculado ósseo melhorando ou piorando sua absorção sabendo que a deposição óssea acontece simultaneamente. O tamanho das partículas de biocerâmica de HA/ β TCP estudada foi de 100 a 200 μ m o que facilita sua absorção e liberação de íons cálcio, favorecendo o processo de mitose osteoblástica proporcionando osteoindução (ZERBO et al. 2004; PETERS e REIF, 2004; PLENK e LEDERER, 2005; YOUZHUAN et al., 2006).

Ao realizar o trabalho, levamos em consideração o conceito de defeitos críticos em mandíbulas de coelhos como relataram Torriani e Brito, 1992,

porém tem de se levar em consideração que, o tamanho do defeito pode necessitar de uma associação do material biocerâmica de HA/ β TCP com material autógeno ou outro material osteogênico para que se propicie uma melhor e mais rápida reparação óssea em defeitos maiores, viabilizando a criação de uma nova matriz óssea celular na região (PETERS e REIF, 2004; HORCH et al., 2006).

Porém, Le Nihouannen et al. (2007) consideraram o material ideal para utilização em ossos longos como substituto ao osso autógeno mesmo quando utilizado sozinho.

A facilidade da aplicação do material também deve ser relatada como um fator positivo em favor do material, pois, sabemos da dificuldade de aplicação de diversos produtos e suas formas de aplicação e de apresentação facilitam seu uso no dia a dia (HORCH et al., 2006)

Foi observada histologicamente, uma aceleração no processo de neoformação óssea nos defeitos preenchidos com biocerâmica de HA/ β TCP, quando comparados com os defeitos preenchidos com osso autógeno. Porém, quando comparados ao grupo controle (coágulo sanguíneo), em ambos os materiais o preenchimento foi mais lento (ZERBO et al., 2004; SCHERME, 2006).

Clinicamente, houve uma perda de estrutura de preenchimento e neoformação óssea nos defeitos do grupo controle (coágulo sanguíneo), o que não foi observado no grupo de osso autógeno nem no grupo da biocerâmica de HA/ β TCP, porém, a quantidade óssea encontrada em seu sítio, foi maior do que nos sítios dos outros materiais.

A pesquisa do material ideal como substituto ósseo, é sem dúvida, uma das maiores buscas nos dias atuais. Devido a sua enorme variedade de apresentações, tanto no que diz respeito ao formato, tamanho das partículas, como também em relação a suas características imunogênicas, de biocompatibilidade, osteocondução e osteoindução a biocerâmica de β TCP é considerada quase que unanimemente como um material que pode vir a substituir os enxertos autógenos e os outros materiais de difícil acesso, por ser um material sintético e de fácil aquisição e custo acessível. Sua associação com a HA mostra-se benéfica quando da necessidade de uma resistência material e um "atraso" na absorção mantendo o arcabouço de suporte que é substituído gradativamente, melhorando assim características de preenchimento e neoformação, formando a biocerâmica de HA/ β TCP.

7. CONCLUSÕES

1. A biocerâmica de HA/ β TCP pode ser classificada como um substituto ósseo para defeitos ósseos "Inlay" podendo, ser aplicado sem maiores riscos para esse tipo de reconstruções.
2. A biocerâmica de HA/ β TCP é um material com capacidade osteoindutiva e osteocondutiva devido à suas características físico-químicas.
3. O material mantém-se estável, preenchendo e mantendo o defeito protegido contra migração epitelial.
4. O material acelera o processo metabólico de neoformação óssea, quando comparado ao osso autógeno.
5. O material possui biocompatibilidade, é totalmente solúvel e reabsorvível, e de fácil manipulação e aplicação.

REFERÊNCIAS

- ADELL, R. et al. Reconstruction of severely resorbed edentulous maxillae using osseointegrated fixtures in immediate autogenous bone grafts. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v.5, n.3, p.233-46, 1990.
- AL RUHAIMI, K.A. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *Int. J. Oral Maxillo Facial Implants*, v.16, n.1, p.105-14, Jan-Feb. 2001.
- ALBREKTSSON, T. Repair of bone grafts. A vital microscopic and histological investigation in the rabbit. *Scand. J. plast. reconstr. Surg.*, v.14, n.1, p.1-12, 1980.
- ALONSO, N. et al. Cranial versus iliac onlay bones grafts in the facial skeleton: a macroscopic and histomorphometric study. *J. craniofac. Surg.*, v.6, n.2, p.113-8, Mar. 1995.
- ARTZI, Z. et al. Biomaterial Resorption Rate and Healing Site Morphology of Inorganic Bovine Bone and β -Tricalcium Phosphate in the Canine: a 24-month Longitudinal Histologic Study and Morphometric Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; May-Jun, 19 (3): 357-68.
- ARTZI, Z. et al. Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroxyapatite/biphasic tricalcium phosphate graft materials: at 6 and 9 months in humans. *Clin. Oral Implants Res.*, 19:686-692, 2007.
- AYBAR, B.; BILIR, A.; AKCAKAYA, H.; CEYHAN, T. Effects of tricalcium phosphate bone graft materials on primary cultures of osteoblast cells in vitro. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Feb, 15 (1): 119-25.
- BREINE, U.; BRANEMARK, P.I. Reconstruction of alveolar jaw bone. *Scand. J. plast. reconstr. Surg.*, v.14, n.1, p.14-48, 1980.
- CITARDI, M.J. et al. Nonvascularized autogenous bone grafts for craniofacial skeletal augmentation and replacement. *Otolaryngol. Clin. N. Amer.*, v.27, n.5, p.891-910, Oct. 1994.
- DONOVAN, M.G. et al. Maxillary and mandibular reconstruction using calvarial bone grafts and Branemark implants: a preliminary report. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.52, n.6, p.588-94, June 1994.
- GAD, S. *Animal Models in Toxicology*. Escala Alométrica 1ª ed. Hardcover, 2006.
- GARRIDO, C.A. *Uso de biocerâmica no preenchimento de falha óssea de etiologia ortopédica e traumatológica*. São Paulo, 106 p. Dissertação (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Curso de Ortopedia e Traumatologia, 2003.

GRUBER, H.; SOLAR, P.; ULM, C. Maxillo-mandibular anatomy and resorption pattern during atrophy. In: WATZEK, G. Endosseous implants: scientific and clinical aspects. Chicago, Quintessence books, 1996. Cap. 2, p.29-62.

HENCH, L.L. et al. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. Mater Res.*, v.2, p.117-41, 1971.

HILLE R. Alveolar Ridge Preservation: Preserving and Building up the Bony Structures after Extraction. *International Magazine of Oral Implants Vol. 6 2005*, 1: 22-8.

HORCH, H.H. et al. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006, 35: 708-13.

ISAKSSON, S. et al. Early results from reconstruction of severely atrophic (class VI) maxillas by immediate endosseous implants in conjunction with bone grafting and Le Fort I osteotomy. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v.22, n.3, p.144-8, June 1993.

JENSEN, J.; SIMONSEN, E.K.; SINDET-PEDERSEN, S. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with bone grafting and osseointegrated implants: a preliminary report. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.48, n.1, p.27-32, Jan. 1990.

KOVACS, K. et al. Comparative study of β -tricalcium phosphate mixed with platelet-rich plasma versus β -tricalcium phosphate, a bone substitute material in dentistry. *Acta Veterinaria Hungarica* 2003;51(4):475-84.

LA ROSSA, D. et al. A comparison of iliac and cranial bone in secondary grafting of alveolar clefts. *Plast. reconstr. Surg.*, v.96, n.4, p.789-97, Sept. 1995.

Le NIHOUANEN, D. et al. Bone tissue formation in sheep muscles induced by a bifasic calcium phosphate ceramic and fibrin glue composite. *J. Master Sci: Master Med* DOI 10.1007/s10856-007-3206-3, 2007.

MacNEILL, S.R. et al. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. *J. Clin. Periodontol.*, a.26, v.4, p.239-45, April 1999.

MASTROGIACOMO, M. et al. Reconstruction of extensive long bone defects in sheep using resorbable bioceramics based on silicon stabilized tricalcium phosphate. *Tissue Eng.*, a.12, v.5, p.1261-73, May. 2006.

MERTEN, H.A. et al. Intraindividual comparative animal study of α - and β -tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2001;12(1).

MISCH, C.E. In: _____. *Implantes Dentários Contemporâneos*. 2.ed. São Paulo. Livraria Santos, 2000. Cap 17, p.225-39.

NAGAHARA, K. et al. Osteogenesis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate used as a bone substitute. *Int. J. of Oral and Maxillofac. Implants*, 7:72-9, 1992.

NEYT, L.F. et al. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with a combination of sinus augmentation, onlay bone grafting, and implants. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.55, n.12, p.1397-1401, Dec. 1997.

- NISHIKAWA, M. et al. Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: quantitative and three-dimensional image analysis. *Cell Transplant*, a.13, v.4, p.367-76, 2004.
- NYSTRÖM, E. et al. Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*, v.24, n.1 pt1, p.20-5, Feb. 1995.
- PALTI, A.; HOCH, T. A Concept for the Treatment of Various Dental Bone Defects. *Implant Dentistry* 2002, 11: 73-78.
- PARIS, M.F. et al. Reconstrução de osso alveolar, em área dentada, com uso de hidroxiapatita, análise histológica: estudo experimental. *Rev. Odonto Ciência*, 18(39): 89-98, 2003.
- PETERS, F.; REIF, D. Functional Materials for Bone Regeneration from Beta-Tricalcium Phosphate. *Funktionelle Materialien zur Knochenregeneration aus Beta-Tricalciumphosphat*. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.* 2004, 35(4):203-7.
- PLENK, H.; LEDERER, J. Histomorphology of bone regeneration after sinus floor elevation with two types of TCP granulate – a case report. *Zeitschrift für Orale Implantologie* 2005 32-8.
- RIPAMONTI, U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials*, 17(1):31-35, 1996.
- ROBERTS, W.E. et al. Bone physiology and metabolism. *Amer. J. Anat.*, v.15, n.10, p.54- 61, Oct. 1987.
- SCHENK, R.K. Bone regeneration: biologic basis. In: BUSER, D.; DAHLIN, C.; SCHENK, R.K. *Guided bone regeneration in implant dentistry*. St.Louis, Quintessence books, 1994. p. 49-100.
- SCHERME, S. Augmentation and Defect Reconstruction with a New Synthetic Pure-Phase Beta-Tricalcium Phosphate – Open trial in 289 patients. *EDI Journal – European Journal for Dental Implantology* 2006, 1: 31-39.
- SCHIROLI, G.; CHIARAMONDIA, M. Human histological 4 months findings using a combination of purê-fase beta tricalcium phosphate(β TCP) and platelet rich plasma (PRP) chair-side preparation in comparison with β TCP alone, autogenous bone graft, DFDBA and Bio-OSS Poster presentation at the international conference "BONE 2003", NL-Maastricht, Oct 2003.
- SINDET-PEDERSEN, S.; ENEMARK, H. Mandibular bone grafts for reconstruction of alveolar clefts. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v. 46, n 7, p.533-37, July 1988.
- SUBA, Z. et al. Maxillary sinus floor grafting with β -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clin. Oral Impl. Res.* 2006, 17: 102-8.
- SZABÓ, G. et al. A Prospective Multicenter Randomized Clinical Trial of Autogenous Bone Versus β -Tricalcium Phosphate Graft Alone for Bilateral Sinus Elevation: Histologic and Histomorphometric Evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005, 20: 371-81.

- SZABÓ, G. et al. Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic, and histomorphometric evaluations): preliminary results. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, a.16, v.5, p.681-92, Sep.-Oct. 2001.
- TADIC, D.; EPPLE, M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* 2004, 25 (6): 987-994.
- TAMURA, K. et. al. The use of porous β - tricalcium phosphate blocks with platelet-rich plasma as an onlay bone graft biomaterial. *J. Periodontol.* Vol 78 n. 2 p 315-321 DOI 10.1902/jop.2007.060228.
- TOLMAN, D.E. Reconstructive procedures with endosseous implants in grafted bone: a review of the literature. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*,v.10, n.3, p.275-94, May/June 1995.
- TORIUMI, D.M. et al. Mandibular reconstruction with a recombinant bone-inducing factor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(10):1101-12.
- TORRIANI, M.A.; BRITO, J.H.M. Enxerto de hidroxiapatita em mandíbula de coelho – avaliação histológica. *Odonto Ciência* n. 14 - 1992/2. Fac. Odonto PUCRS.
- TRIPLETT, R.G.; SCHOW, S.R. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.54, n.4, p.486-34, Apr. 1996.
- TRISI, P. et al. Histologic Effect of Pure-Phase Beta-Tricalcium Phosphate on Bone Regeneration in Human Artificial Jawbone Defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2003, 23 (1): 69-77.
- VITAL, C.C. et al. Biocompatibilidade e comportamento de compósitos de hidroxiapatita em falha óssea na ulna de coelhos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 58(2), 2006.
- WILTFANG, J. et al. Degradation Characteristics of α and β Tri-Calcium-Phosphate (TCP) in Minipigs. *J Biomed Mater Res.* 2002, 63: 115-21.
- WILTFANG, J.; MERTEN, H.A.; SCHLEGEL, K.A. Clinical results after application of resorbable, pure-phase β – tricalcium phosphate ceramic Cerasorb® in enossal bed. *ZWR*, 110. Jahrg. 2001, Nr. 9: p 556-559.
- WOLF, K. et al. Analysis of the Morphology of Intergranular Porosity of β -Tricalcium Phosphate in Relation to Development of Vasculoneogenesis in an Animal Experiment and Overview of the Indications for β -Tricalcium Phosphate in Human Patients. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2001, 10 (2):3-12.
- YAMAMOTO, T. et al. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours: Clinical results. *The journal of bone & joint surgery (Br)*, 82(8):1117-1120, 2000.

- YOUZHUAN, X. et al. Evaluation of the osteogenesis and biodegradation of porous biphasic ceramic in the human spine. *Biomaterials* a.27, p.2761-67, 2006.
- ZERBO, I.R. et al. Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. *Clin. Oral. Impl. Res.* 12, 2001; 379-384 issn 0905-7161
- ZERBO, I.R. et al. Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous β -tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implant Res.* 2004, 15 (6): 724-32.
- ZERBO, I.R. et al. Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous β -tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials* 2004 April, 26 (12): 1445-51.
- ZERBO, I.R. Histology of bone regeneration in the human maxilla: Argumentation by monocortical bone blocks or β -tricalcium phosphate particles. PhD Thesis – Amsterdam 2004.
- ZIJDERVELD, S.A. et al. Maxillary Sinus Floor Augmentation Using a β -Tricalcium Phosphate (Cerasorb) Alone Compared to Autogenous Bone Grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005, 20 (3): 432-40.

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP



UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Comitê de Ética em Pesquisas
Registro CONEP n.º 306
Aprovado em 16/05/2000

PARECER N.º 011/2008

REGISTRO CEP UNISA N.º 054/08

Projeto de Pesquisa: "Reparação óssea em defeitos "in lay" críticos e calvária de coelhos utilizando cerâmica Bioativa Particulada (Osteosynt)".

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Carlos Eduardo X. S. R. da Silva
Pós- Graduando: Francisco Franceschini Neto

Área Temática Especial: Odontologia

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, cabe a seguinte consideração:

As informações apresentadas atendem aos aspectos fundamentais da Lei 6.638, de 8 de maio de 1979, que estabelece as Normas para Prática Didáticas – Científica da Vivisseção de Animais e os Princípios Internacionais para a pesquisa Biomédica envolvendo Animais.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas da UNISA, de acordo com as atribuições da Resolução 196/96, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa "Reparação óssea em defeitos "in lay" críticos e calvária de coelhos utilizando cerâmica Bioativa Particulada (Osteosynt)".

São Paulo, 10 de Março de 2008

PROF. DR. CARLOS DE SOUSA LUCCI
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisas
UNISA - Universidade de Santo Amaro

Anexo 2

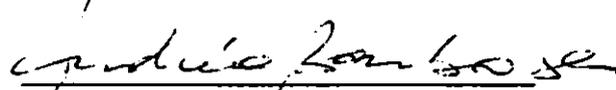
Termo de responsabilidade

Eu, Francisco Franceschini Neto aluno do curso de mestrado em implantodontia na Universidade de Santo Amaro, venho por meio desta, pedir avaliação do comitê de ética desta universidade para pesquisa científica experimental, a ser utilizada para desenvolvimento de dissertação de mestrado: "Avaliação histomorfométrica de defeitos críticos inlay em calvária de coelhos preenchidos com cerâmica bioativa particulado", sob orientação do Prof. Dr. Carlos Eduardo Xavier dos Santos Ribeiro da Silva.

Por se tratar de pesquisa em animais, a médica veterinária Andréa Barbosa, responsável pelo biotério da universidade, será responsável e orientadora quanto à manipulação, procedimentos anestésicos e cuidados com animais.



Francisco Franceschini Neto
Mestrando



Profa Dra Andréa Barbosa
Médica Veterinária

Anexo 3 – Parecer consubstanciado do projeto.

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Reparação óssea em defeitos "In Lay" críticos em calvária de coelhos utilizando cerâmica bioativa particulada (Osteosynt).

Pesquisador Responsável Prof. Dr. Carlos Eduardo X. R. Silva
Pós-Graduando: Francisco Franceschini Neto

Data da Versão

Cadastro 054

Data do Parecer 10/03/2008

Grupo e Área Temática I.5 Novos procedimentos

Objetivos do Projeto

Avaliação histomorfométrica a utilização da cerâmica bifásica marca comercial Osteosynt em partículas micro-macro porosas como material de preenchimento versus osso autógeno versus coágulo sanguíneo (grupo controle) em defeitos críticos em calvária de coelhos homozigotos em relação a sua capacidade osteoindutora e osteocondutora.

Sumário do Projeto

Após anestesiarem os coelhos será feita uma incisão e aberto um retalho de espessura total para exposição do osso da calvária, serão realizados três defeitos ósseos e preenchidos cada um deles com: coágulo sanguíneo, osso (que foi recolhido durante a realização dos defeitos) autógeno e cerâmica bioativa (Osteosynt). Após três meses será realizada a eutanásia dos coelhos e a coleta do material e feita uma análise histomorfométrica, colhendo os dados e apresentando-os em forma de gráficos e tabelas para compreensão e análise dos resultados.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Animais
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total Na Instituição sim
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	01/01/2008
Data de término prevista	31/12/2008
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não



Divulgação de potencial conflito de interesses

Eu, Francisco Franceschini Neto, declaro não ter nenhum potencial conflito de interesse no presente manuscrito.