

Sérgio Miguel Andrade de Matos

**Aplicação de matrizes enriquecidas  
com moduladores biológicos na  
regeneração de tecidos  
periodontais e tecidos ósseos**

Coimbra

2008



*Dissertação de candidatura ao Grau de Doutor apresentada à  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.*

**Orientadores:**

Professor Doutor João Luís Maló de Abreu

Professor Doutor Mariano Sanz Alonso

A elaboração deste trabalho decorreu no Departamento de Medicina Dentária, Estomatologia e Cirurgia Maxilo-Facial, no seu Laboratório de Histologia de Tecidos Duros e no Laboratório de Investigação Experimental dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

A Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação.

# SUMÁRIO

Agradecimentos

Sumário

## I. Introdução

1. Defeitos periodontais infra-ósseos
2. Técnicas de regeneração periodontal
3. Xeno-enxertos na regeneração periodontal
4. Revisão da literatura sobre a aplicação de xeno-enxertos no tratamento de defeitos ósseos e defeitos periodontais infra-ósseos
5. Revisão da literatura sobre a aplicação de terapias combinadas com xeno-enxertos no tratamento de defeitos ósseos e periodontais infra-ósseos
6. Análise crítica da literatura

## II. Materiais e métodos

1. Objectivos gerais
2. Materiais de enxerto ósseo
3. Ensaio clínico aleatorizado
4. Estudos experimentais em modelos animais

## III. Resultados

1. Ensaio clínico aleatorizado
2. Estudo experimental no crânio do coelho
3. Estudo experimental no fémur do coelho

## IV. Discussão

## V. Conclusões

## VI. Resumo

## VII. Summary

## VIII. Bibliografia

## IX. Anexos

## X. Índice geral



# I. INTRODUÇÃO

Os tecidos periodontais representam um sistema único no corpo humano, composto por tecidos de várias origens embrionárias, que estabelece uma unidade funcional, biológica e evolutiva capaz de garantir o suporte das peças dentárias e a sua emergência transgengival. Os seus componentes compreendem a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. Vários tecidos epiteliais e conjuntivos, mineralizados e não mineralizados, reúnem-se para formar uma junção, denominada junção dentogengival. A manutenção da integridade desta estrutura complexa é crucial para a preservação dos tecidos subjacentes, nomeadamente o osso e o ligamento periodontal. Esta junção pode, no entanto, ficar comprometida quando sujeita a uma inflamação crónica induzida por uma agressão bacteriana e levar ao aparecimento de patologia periodontal.

A doença periodontal é uma das patologias mais prevalentes a nível mundial na área da Saúde Oral e pode ser definida como um conjunto de condições patológicas do periodonto marginal de causa infecciosa e natureza inflamatória (Tonetti 1993). Como indica a evidência científica actual, a etiopatogenia da doença periodontal induzida por placa bacteriana é um fenómeno multifactorial, tendo como causa primária uma agressão microbiológica que desencadeia uma intensa resposta imuno-inflamatória num hospedeiro susceptível. A susceptibilidade inata deste último depende de deficiências nas respostas inflamatórias, imunitárias e/ou reparadoras-remodeladoras, estando igualmente condicionada por factores de risco sistémicos e comportamentais, dos quais se destacam a diabetes e os hábitos tabágicos (Papapanou & Lindhe 2003). Assim, define-se a periodontite como um quadro clínico de manifestações patológicas que resultam de interacções complexas entre bactérias patogénicas e a resposta do hospedeiro (Socransky & Haffajee 1992; Kinane *et al.* 2003).

A periodontite apresenta como característica patognomónica a destruição dos tecidos de suporte periodontais. Como consequência, tem a potencialidade de comprometer a dentição natural quer de um ponto de vista funcional quer estético, designadamente através da indução da perda de inserção e da criação de defeitos morfológicos dos tecidos moles e duros que afectam o prognóstico dentário. Pode, inclusivamente, determinar a perda de peças dentárias provocando as consequências inerentes do estado da desdentação, que induzem desequilíbrios no sistema estomatognático e alterações morfológicas do rebordo da crista óssea. As sequelas

daqui resultantes podem ter implicações severas na saúde oral de um indivíduo, como também representam um impacto socio-económico relevante a nível comunitário, com interferências na elaboração de estratégias de reabilitação.

Estima-se que a maioria da população adulta seja afectada universalmente pelas formas ligeira e moderada da periodontite (Armitage 1996). Contudo, somente 5 a 20% da população parece sofrer das formas mais severas de periodontite generalizada (Oliver *et al.* 1998; Albandar *et al.* 1999; Papapanou & Lindhe 2003). Nestes grupos mais susceptíveis, a periodontite assume uma taxa de progressão mais rápida nos adolescentes e jovens adultos do que nos adultos de faixas etárias mais idosas (American Academy of Periodontology – AAP 2005a), apesar da prevalência e extensão da doença aumentarem com a idade (Albandar 2002a). A periodontite é responsável por 30-35% de todas as extracções dentárias, podendo inclusivamente assumir proporções ainda mais importantes nas populações mais idosas (NIH 1997; Papapanou & Lindhe 2003).

Os dados provenientes dos Estados Unidos da América, em particular, constituem casos de estudo para os restantes países desenvolvidos, relativamente à epidemiologia e ao impacto económico da doença. Considera-se que na população adulta com idades iguais ou superiores a 30 anos, 25-30% sofrem de periodontite leve, 15-20% de periodontite moderada e 5-6% de periodontite avançada (Albandar 2002a). Daqui se deduz que cerca de metade da população adulta dos E.U.A., ou seja, cerca de 70 milhões de pessoas apresentam periodontite. Os profissionais de Medicina Dentária norte-americanos efectuaram em 1999, num ambiente de prática clínica privada, um total de 28,5 milhões de procedimentos periodontais, cujos custos totais ascenderam a 14,3 biliões de dólares, nesse mesmo ano, dos quais 9.9 biliões foram relativos a gastos em procedimentos preventivos e 4,4 biliões em tratamentos periodontais (Brown *et al.* 2002).

O controlo da doença periodontal, de um ponto de vista de saúde pública, está directamente relacionado com o estatuto socio-económico de uma determinada população que determina comportamentos individuais e factores ambientais relacionados com a saúde oral. Estes factores, bem como o nível de rendimentos, o nível educacional e o ambiente urbano, constituem bons indicadores de risco para as doenças periodontais (Albandar 2002b). Assim, na Europa, como na maior parte dos países desenvolvidos, a saúde periodontal parece estar a melhorar, sendo o número de pessoas afectadas pelas formas mais severas da doença relativamente baixo e mais comum nas faixas mais idosas. O padrão de progressão da doença é compatível com a retenção de uma dentição funcional ao longo da vida para uma grande maioria da população europeia (Sheiham & Netuveli 2002). Contudo, não se pode inferir

linearmente que o impacto social das doenças periodontais possa diminuir no futuro. Pelo contrário, de acordo com as últimas alterações demográficas, calcula-se que os grupos de maior risco para a doença periodontal continuem a aumentar (Brown *et al.* 2002).

Além disso, recentes desenvolvimentos no campo da Periodontologia alargaram os nossos conhecimentos na área da etiopatofisiologia e desvendaram possibilidades de inter-relações da doença periodontal com doenças sistémicas. A hipótese de que certas condições orais, como as infecções periodontais, podem ser factores ou indicadores de risco para importantes parâmetros médicos, representa uma inversão do paradigma sobre a causalidade e direcionalidade das correlações da condição oral e sistémica. Apesar da plausibilidade biológica de uma infecção anaeróbica subgengival, associada à periodontite, ter o potencial pela via sanguínea de afectar à distância outros locais e órgãos (reconhecida, aliás, pelo menos desde o início de 1900 com o conceito da "infecção focal") (Williams & Paquette 2003), a verdade é que durante muito tempo não foi investigada a real magnitude dos seus efeitos. De facto, numa periodontite moderada a superfície global de infecção e inflamação pode alcançar o tamanho da palma de uma mão (Waite & Bradley 1965), o que em qualquer outra localização do organismo equivaleria a colocar em risco a vida de um indivíduo. Actualmente, começa a emergir evidência que a condição periodontal pode afectar de uma forma adversa o risco de aterosclerose, enfarte do miocárdio, partos prematuros de baixo peso, diabetes, doenças respiratórias e outras situações clínicas (Garcia *et al.* 2001).

Assim, baseado nos vários factores anteriormente enunciados, presume-se que no futuro o impacto da Periodontologia aumente na generalidade das populações, colocando novos desafios à comunidade terapêutica e científica no intuito de delinearem estratégias eficazes na abordagem das problemáticas clínicas. Na sociedade contemporânea, com elevada consciência dos custos na saúde, é essencial que as decisões de prevenção e tratamento das doenças periodontais assentem numa lógica racional de custo-eficácia-benefício. A sua optimização terá que se basear numa adequada estratégia de avaliação e gestão do risco de desenvolvimento destas patologias, sustentada nas seguintes medidas: identificação de grupos de alto risco de susceptibilidade; individualização do tratamento no sentido de eliminar a infecção por patogénios periodontais; redução dos factores e indicadores de risco e dos factores de risco de prognóstico (Axelsson *et al.* 2002).

Uma das consequências mais deletérias da doença periodontal corresponde à perda de suporte dentário, que apresenta como sequela anatómica característica a destruição de osso alveolar, sinónimo do avanço apical da periodontite e que necessita de um diagnóstico correcto e atento, devido ao seu significado clínico relevante. O tipo e



a severidade destas lesões podem comprometer a dentição e afectar decisivamente o prognóstico dentário. Além demais, conjectura-se que, associadas a estas lesões, possam coexistir nichos ecológicos adversos que representam factores de risco locais e específicos, quer para uma maior progressão da doença periodontal como para uma maior taxa de recidiva após tratamento. Este cenário ainda hipotético enfatiza que as lesões ósseas periodontais podem constituir um *locus minoris resistentiae* (Papapanou & Tonetti 2000).

Os dados disponíveis comprovam a necessidade de se despendere especial atenção à problemática dos defeitos periodontais infra-ósseos e providenciam bases lógicas e racionais para a instituição de tratamentos que promovam, como objectivo clínico primordial, o restabelecimento ou melhoria da anatomia local, no sentido de influenciarem positivamente a função e o prognóstico dos dentes envolvidos (AAP 1996b). Nestas circunstâncias, para se alcançar o objectivo primário da terapêutica periodontal, definido como a manutenção da dentição natural em saúde e em conforto funcional (Zander *et al.* 1976), deve-se ambicionar idealmente ao conceito, ainda utópico nalgumas situações, do *restitutum ad integrum* do aparelho de suporte periodontal. Os tratamentos regenerativos são os únicos que possibilitam com previsibilidade a aproximação a tal objectivo.

Nas últimas duas décadas, foram efectuados avanços consideráveis na área da biologia dos fenómenos de cicatrização e dos tecidos periodontais. Consequentemente, estes conhecimentos levaram ao desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e materiais que facilitassem a regeneração dos tecidos perdidos devido à periodontite. Durante este período, foi reunida assinalável evidência clínica e histológica que comprova a possibilidade de se alcançar regeneração periodontal em humanos (AAP 2005b). Várias abordagens clínicas têm sido utilizadas de uma forma rotineira e previsível: materiais de enxerto ósseo, regeneração guiada de tecidos (RGT) com membranas de barreira, e proteínas derivadas da matriz do esmalte.

Os materiais de enxerto ósseo constituem uma das formas mais antigas e comuns de terapia regenerativa. Considerável evidência científica demonstra que os enxertos ósseos têm a capacidade de promover regeneração periodontal (Rosen *et al.* 2000), com manutenção de sucesso clínico durante longos períodos de tempo, inclusivamente superiores a 20 anos, desde que os pacientes efectuem eficazmente um controlo de placa bacteriana, através de uma adequada higiene oral e uma regular terapia de manutenção periodontal (Schallhorn 1988). Recentes revisões sistemáticas sobre os resultados clínicos e histológicos da aplicação de materiais de enxerto ósseo no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos, indicam uma eficácia significativa sobre o desbridamento cirúrgico simples na melhoria dos níveis de inserção clínica

periodontal (Trombelli *et al.* 2002; Reynolds *et al.* 2003). Contudo, resultados heterogêneos e estudos insuficientes com um desenho experimental comparável, impediram a formulação de conclusões definitivas sobre a utilização específica dos vários biomateriais. As bases lógicas para a selecção de um determinado material, em detrimento dos demais, ainda não estão devidamente clarificadas nas múltiplas indicações clínicas. Isto deve-se, em parte, à relativa falta de informação na área da biologia básica dos tecidos ósseos e periodontais no que concerne à aplicação dos materiais em situações clínicas particulares (Boyan 2003).

Com o intuito de criar matrizes biologicamente activas que promovam a regeneração de tecidos, diversas abordagens biomiméticas têm sido recentemente aplicadas, através da utilização de materiais análogos à matriz extracelular, culminando com o desenvolvimento de matrizes minerais naturais para aplicação na área da regeneração óssea e periodontal (Spector 1999). A justificação lógica para a produção de mineral ósseo natural como material de enxerto, a partir da remoção da componente orgânica do osso, reside nas limitações que os materiais biocerâmicos sintéticos apresentam para replicar o comportamento biológico do osso natural. Os princípios biomiméticos inserem-se nesta perspectiva, pretendendo manipular condições *in vivo* que induzam um adequado padrão de diferenciação fenotípico compatível com os fenómenos regenerativos, de forma a evitar as sequelas cicatriciais nocivas que derivam da maior parte dos processos de reparação. Uma das estratégias desta filosofia de tratamento passa, igualmente, pela aplicação de moduladores biológicos em matrizes análogas aos tecidos naturais com o objectivo de facilitar a ocorrência de fenómenos regenerativos. Os enxertos xenógenos simples ou enriquecidos com moduladores biológicos têm sido utilizados nesta aplicação, demonstrando potencialidades muito interessantes e resultados clínicos benéficos (Aichelmann-Reidy & Yukna 1998). Neste sentido, o presente trabalho experimental pretende avaliar uma nova geração de materiais biomiméticos de enxerto ósseo, tanto a nível da sua eficácia clínica no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos, como a nível do seu desempenho biológico na regeneração óssea.

Este capítulo introdutório tem como objectivo contextualizar o problema clínico dos defeitos periodontais infra-ósseos e avaliar a contribuição das técnicas regenerativas para a sua resolução. Dar-se-á particular ênfase aos enxertos xenógenos com o intuito de possibilitar posteriormente, de uma forma integrada e mais compreensiva, a descrição dos objectivos gerais a que este trabalho experimental se propõe. Desta forma, serão desenvolvidos pela seguinte ordem expositiva, os objectivos específicos desta introdução: 1) caracterizar e explicitar o significado clínico dos defeitos

periodontais infra-ósseos; 2) descrever sumariamente os princípios biológicos da regeneração periodontal e as várias técnicas regenerativas disponíveis; 3) classificar os xeno-enxertos no contexto dos materiais de enxerto ósseo, justificar a sua utilização à luz do entendimento actual da biologia periodontal e fundamentar a sua segurança clínica; 4) apresentar uma revisão da literatura sobre a utilização dos xeno-enxertos em monoterapia no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos; 5) apresentar uma revisão da literatura sobre a utilização dos xeno-enxertos em terapia combinada com outras técnicas regenerativas no tratamento da patologia acima indicada; e 6) analisar a evidência apurada e retirar conclusões das respectivas revisões da literatura, proporcionando guias orientadores de decisão clínica.

## **1. Defeitos periodontais infra-ósseos**

### **1.1 Etiologia**

A patologia periodontal é caracterizada por uma destruição progressiva da adesão marginal de tecido conjuntivo acompanhada por uma migração apical do epitélio "dentogengival", seguida por uma perda de suporte ósseo. Usualmente, a destruição óssea segue um padrão de reabsorção horizontal, todavia, ocasionalmente, estabelece-se uma reabsorção vertical ou angular confinada a dentes isolados. As alterações patológicas são comparáveis nos defeitos supra e infra-ósseos, mas nestes últimos o epitélio da bolsa estende-se para dentro do defeito com o seu ponto mais apical localizado abaixo do nível do osso alveolar e no fundo do defeito (Carranza & Glickman 1957). Estes defeitos infra-ósseos podem ocorrer de uma forma isolada ou em conjugação com uma reabsorção óssea horizontal.

Uma série de factores foram associados, tradicionalmente, à etiologia dos defeitos periodontais infra-ósseos como trauma oclusal, impactação alimentar (Glickman & Smulow 1967; Glickman & Smulow 1969), factores retentivos de placa bacteriana ou a proximidade de raízes adjacentes (Waerhaug 1979a; Tal 1984). Contudo, está actualmente bem estabelecido que bactérias periodontais patogénicas localizadas na placa subgengival são as principais responsáveis pela natureza destrutiva da doença periodontal. A sua distribuição, de acordo com uma microtopografia específica, origina uma frente de migração da placa que dispõe de uma zona ou esfera de influência,