

A otimização do uso de biomateriais em cirurgias de levantamento de seio maxilar associado com o aspirado concentrado de medula óssea

The optimization of biomaterials in maxillary sinus augmentation associated with bone marrow aspirate concentrate

Ísis de Fátima Balderrama¹, Vitor de Toledo Stuani²,
Matheus Völz Cardoso², Gabriela Viana Cunha³,
Gustavo Gonçalves do Prado Manfredi², Rafael Ferreira⁴

¹Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Paulista, Rua Humaitá, 1680, CEP 14801-385, Araraquara, São Paulo, Brasil;

²Departamento de Prótese e Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, CEP 17012-901, Jardim Brasil, Bauru, São Paulo, Brasil;

³Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual do Norte do Paraná, Prolongamento Avenida Pedro Coelho Miranda Sn, Jd. Panorama, CEP 86400-000, Jacarezinho, Paraná, Brasil;

⁴Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Cidade Universitária, CEP 79070-900, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil;

e-mail: if.balderrama@unesp.br; vitortoledo@usp.br; matheusvolz@usp.br; gustavo.manfredi@usp.br; rafael_ferreira@ufms.br, gabiviana.cunha@gmail.com

RESUMO

As pesquisas por novas tecnologias e biomateriais é constante na Implantodontia. O aspirado concentrado de medula óssea (do inglês, *Bone Marrow Aspirate Concentrate, BMAC*) é considerado uma fonte abundante de células mesenquimais indiferenciadas. A aplicação clínica do BMAC em associação com enxertos de origens distintas (autógeno, animal ou sintéticos) demonstra aprimorar a regeneração óssea, tais como, em cirurgias de levantamento de seio maxilar (LSM). Esta revisão de literatura teve como objetivo realizar uma busca estratégica de artigos científicos sobre o uso do BMAC associado aos enxertos em cirurgias de LSM. Para isso, foi realizada uma busca manual e uma estratégia de busca em três bases de dados (SciELO, PubMed e Bireme), através do cruzamento de diferentes descritores assim como com a estratégia de busca "PICO" (população/procedimento, intervenção, comparação e resultado).

De acordo com o resultado final, um total de 16 artigos foi selecionado para uma análise crítica e analítica. Os resultados demonstraram uma falta de estudos clínicos randomizados sobre o tema, demonstrando que ainda não está claro sobre os protocolos clínicos padronizados disponíveis para o uso da associação do BMAC em cirurgias de LSM. Pode-se concluir que, apesar das limitadas evidências científicas, existe um potencial benéfico na abordagem do uso do BMAC associado aos diferentes enxertos para LSM, sugerindo ser uma opção terapêutica coadjuvante aos materiais de enxertia. Portanto, há um discreto potencial perfil na aceleração do processo de neoformação óssea nestes procedimentos, favorecendo para uma posterior reintervenção cirúrgica na instalação de implantes dentários em áreas previamente enxertadas.

Palavras-chave: Biomateriais. Células-tronco. Medula óssea. Seio maxilar.

ABSTRACT

The researches for new technologies and biomaterials are constant in Implant Dentistry field. Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC) is considered an abundant source of undifferentiated mesenchymal cells. The clinical application of BMAC in association with grafts from different origins (autogenous, animal or synthetic) demonstrate to improve bone regeneration, such as, in maxillary sinus lift surgeries (MSLS). This literature review aimed to perform a strategic search for scientific articles about the use of BMAC associated with grafts in MSLS. For this, a manual search and a strategy search was carried out in three databases (Scielo, PubMed e Bireme), through crossing different descriptors as well as with search strategy "PICO" (population/procedure, intervention, comparison and outcome). According to final result, a total of 16 articles were selected for a critical and analytical analysis. The results showed a lack of randomized clinical trials about the theme, demonstrating that is still unclear about the standard clinical protocols available for association of BMAC and MSLS. It can be concluded, although the scientific limitations, exists a benefic potential in BMAC approach with MSLS with different grafts, suggesting to be a therapeutic option as adjuvant for grafting materials. Therefore, there is a discreet potential profile in the acceleration of the bone neof ormation process in these procedures, favoring for a posterior surgical re-intervention to dental implants placement in previously grafted areas.

Keywords: Biomaterials. Stem cells. Bone marrow. Maxillary sinus.

1. INTRODUÇÃO

A disponibilidade de suporte ósseo em áreas de maxila posterior que irão receber implantes dentários deve ser adequada para favorecer a reabilitação dessas áreas edêntulas [1, 2]. O procedimento de regeneração óssea pode ser realizado segundo diversos protocolos de enxertias, sendo o enxerto autógeno (EAu) descrito como "padrão-ouro" devido suas propriedades (osteogênese, osteocondução, osteoindução) que favorecem na nova formação óssea [3-5]. Porém, como desvantagem é a necessidade de uma área doadora no indivíduo (para obtenção do enxerto autógeno), resultando em maior morbidade, possível limitação da quantidade de material a ser utilizado, dentre outras complicações [6-9]. Para isso, o uso de biomateriais é descrito como uma abordagem alternativa de substituição do osso autógeno [10-12]. É possível notar um interesse crescente por biomateriais xenógenos (de outras espécies, tais como: origem porcina, bovina e equina) com propriedades osteocondutoras e associados a fatores osteoindutores a fim de garantir o suporte e o crescimento de nova estrutura óssea [13]. Assim, uma abordagem de regeneração óssea com enxertos xenógenos (EX) ou aloplásticos (EA). Os EA são aqueles considerados de origem inorgânica ou sintética, tais como a hidroxiapatita, beta-tricálcio fosfato e o vidrobioativo. Esses biomateriais, tanto de origem EX ou EA associados com fatores de crescimento, por exemplo, com a fibrina rica em plaquetas e leucócitos [14] ou células-tronco mesenquimais (do inglês, *Mesenchymal Stem Cells, MSCs*) [15, 16], demonstram ser uma ferramenta interessante, posicionando-se assim com um agente adjuvante promissor visando a promoção das propriedades semelhantes aos de um enxerto, tais como, o fator de crescimento recombinante humano derivado de plaquetas [17] e o aspirado concentrado de medula óssea [18, 19].

O aspirado de medula óssea (do inglês, *Bone Marrow Aspirate Concentrate - BMAC*) é uma fonte rica de células regenerativas derivada do tecido ósseo [20]. As MSC presentes no BMAC possuem característica multipotente o que podem favorecer em propriedades próximas ao do osso autógeno [21, 22]. Estas características fazem com que seu uso possa ser uma ferramenta interessante para os procedimentos de enxertia, como em cirurgias de levantamento de seio maxilar. O uso de MSC associados aos enxertos para LSM tem sido foco de revisões sistemáticas [15, 16] e a limitada evidência não suportam benefícios clínicos adicionais. Porém, não há até o momento, nenhuma revisão focando, especificamente, no BMAC. Diante disso, o objetivo desta revisão de literatura foi investigar as atuais evidências científicas e aplicações clínicas do uso do BMAC em abordagens de regeneração óssea para LSM.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pergunta focal utilizada nesta revisão narrativa foi: "Qual a evidência científica clínica sobre o uso do BMAC associado à enxertia autógena, xenógena e aloplástica no levantamento de seio maxilar?". Para a busca de artigos foram utilizadas as bases de dados Scielo e Bireme, sendo as estratégias de busca adotadas as seguintes:

- Scielo: cruzamento das palavras-chaves "*aspirado concentrado de medula óssea*" **AND** "*levantamento de seio maxilar*".
- Bireme: cruzamento com os descritores "*aspirado concentrado de medula óssea*" **AND** "*levantamento de seio maxilar*".
- PubMed: cruzamento dos *mesh terms* de acordo com a estratégia de busca PICO que está detalhada no quadro.

Quadro 1: Uso da Base de dados PubMed com as palavras chaves e "*mesh terms*" utilizados para a busca dos artigos pela escala PICO.

P (population/procedure)	I (intervention)	C (comparison)	O (outcome)
AND		AND	
AND	AND	AND	
Key-words/Mesh terms: <i>Sinus floor</i> OR <i>Augmentation</i> <i>Sinus lift</i> OR <i>Sinus elevation</i> OR <i>Sinus augmentation</i> OR <i>Sinus graft</i>	Key-words/Mesh terms: <i>Bone marrow aspirate concentrates</i> OR <i>BMAC</i> OR <i>Stem cell</i>	Key-words/Mesh terms: <i>Bone grafting</i> OR <i>Bone graft</i>	Key-words/Mesh terms: <i>Histomorphometric</i> OR <i>Bone level</i> OR <i>Healing</i> OR <i>Bone healing</i> OR <i>New bone formation</i> OR <i>Residual graft particles</i>

*Nesta estratégia de busca, "AND" foi utilizado entre os grupos de PICO e "OR" entre as palavras-chaves e os MESH terms.

Foram incluídos, para as três bases de dados selecionadas, artigos que envolvem: estudos clínicos randomizados, série ou relatos de casos clínicos. Enquanto que artigos com revisões de literatura, revisões sistemáticas, estudos em animais, estudo *in vitro*, estudos que não abordassem a temática selecionada ou em outro idioma que não fosse inglês, português ou espanhol, foram tomados como critérios de exclusão.

Por se tratar de uma revisão analítica da literatura, não foram adotadas escala para análise das qualidades dos artigos, bem como avaliação dos riscos de viés. A inserção de artigos envolvendo séries ou relatos de casos faz-se necessário para englobar o maior número de estudos correspondentes ao tema. Como metodologia para análise estatística dos artigos, foi realizada uma abordagem qualitativa dos estudos.

3. RESULTADOS

Após análise da base da busca realizada (Figura 1), chegou-se ao total de 16 artigos. Desse total de 16 artigos, 10 são estudos clínicos randomizados [18, 23-37].

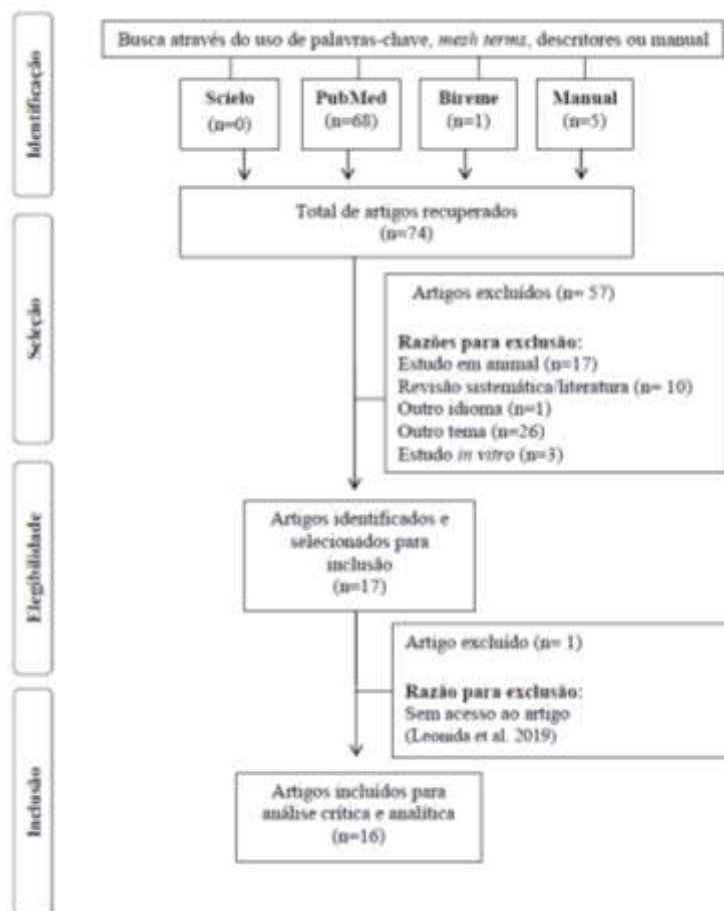


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Na tabela 1, estão presentes, de forma resumida, os 16 artigos clínicos que abordam o uso do BMAC em cirurgias de levantamento de seio maxilar. Já na tabela 2, estão apresentadas as formas de utilização dos produtos utilizados nas cirurgias de seio maxilar.

Tabela 1. Dados resumidos dos 16 artigos selecionados

Autor e Ano	Estudo	Abordagem cirúrgica	Conclusão
SMILER <i>et al.</i> [35]	SCC	G1 (n=3): BMA + EX G2 (n=4): BMA+ EAu	O BMAC quando associado com os diferentes biomateriais promove suporte adequado para a angiogênese podendo ser uma alternativa ao uso do EAu
SAUERBIER <i>et al.</i> [29]	ECR	G1 (n=6): FMMO + OBM G2 (n=12): BMAC + OBM	BMAC quando associado com o OBM demonstrou ser mais adequado em neoformação óssea e presença de MSCs
RICKERT <i>et al.</i> [27]	ECR	G1 (n=12):OBM + OAP G2 (n=12):OBM + BMAC	Biópsias demonstraram após 14 semanas, uma neoformação óssea maior para o grupo com BMAC
SAUERBIER <i>et al.</i> [28]	ECR	G1 (n=34): BMAC + OBM G2 (n=11):OAP + OBM	BMAC é uma técnica segura e viável e quando associada com o OBM mostrou melhores resultados de neoformação óssea
SCHMELZEISEN <i>et al.</i> [37]	RCC	GU (n=2): BMAC + OBM	Combinação do BMAC com OBM demonstra resultar em neoformação óssea acelerada
SUNUNLIGANO N[26]	ECR	G1 (n=9):BMAC + OBM G2 (n=4):OBM	BMAC é uma técnica simples, segura e fácil. Biópsias demonstraram neoformação óssea e retenção do enxerto
YAMANDA <i>et al.</i> [31]	SCC	G1 (n=23): BMAC + PRP	A associação da técnica de levantamento de seio maxilar com a engenharia tecidual das células mesenquimais derivadas da medula óssea
KUHL <i>et al.</i> [25]	ECR	G1 (n=7):OBM + BMAC G2 (n=6):OBM + BMA G3 (n=6): OBM	Análise tomográfica após 6 meses de enxertia com os grupos não mostrou diferença significativa em questão da redução do defeito do volume ósseo.
WILDBURGUER <i>et al.</i> [33]	ECP	G1 (n=7): FMMO + OBM G2 (n=7):OBM	Biópsias coletadas após 3 meses das enxertias demonstram uma neoformação óssea aumentada para o OBM
PAYER <i>et al.</i> [32]	ECP	G1 (n=6):BMA+ OBM G2 (n=6):OBM	Análise histomorfométrica demonstrou valores maiores para quando realizado associação de BMA com o OBM
RICKERT <i>et al.</i> [24]	ECR	G1 (n=12):BMAC + OBM G2 (n=12):OAP + OBM	Após enxertia os implantes foram instalados. Análise radiográfica demonstrou ganho ósseo vertical com valores semelhantes nos dois grupos
PELEGRINE <i>et al.</i> [36]	RCC	GU (n=1): FMMO + OBM	Após 5 meses do procedimento de enxertia as biópsias coletadas foram analisadas e evidenciaram uma grande formação de tecido mineralizado vital
PASQUALI <i>et al.</i> [18]	ECR	G1(n= 8): BMAC + OBM G2 (n= 8): OBM	Após 6 meses de cicatrização o osso mineralizado vital presente no grupo 1 obteve melhor resultado quando comparado com o 2
KAIGLER <i>et al.</i> [30]	ECR	G1 (n=13): FMMO + EA G2 (n=13): EA	A terapia celular com a utilização das células mononucleadas derivadas da medula óssea demonstrou uma melhor regeneração em qualidade óssea celular
OLIVEIRA <i>et al.</i> [23]	ECR	G1 (n=7):OBM G2 (n= 7):BMAC-U+ OBM G3 (n= 7):BMAC-D + OBM	Os resultados mostraram que ambos os grupos testes com a utilização do BMAC formaram maior quantidade de tecido vital mineralizado
KATAGIRI <i>et al.</i> [34]	SCC	G1 (n=4): FMMO + EA G2 (n=2): EA	O grupo com FMMO foi realizado através de abordagem segura e com um ótimo potencial osteogênico para regeneração óssea

Legenda: BMAC: aspirado concentrado de medula óssea; EX: enxerto xenógeno; EA: enxerto aloplástico; OAP: osso autógeno particulado; OBM: osso bovino mineral (BioOss®); BMA: aspirado de medula óssea *in natura* (sem centrifugação); n=: número de seio maxilar enxertado; G1: grupo um; G2: grupo dois; G3: grupo três; GU: grupo único; FMMO: Fração mononuclear da medula óssea; BMAC-U: aspirado concentrado de medula óssea de única centrifugação; BMAC-D: aspirado concentrado de medula óssea com protocolo de centrifugação dupla; SCC: série de casos; ECR: estudo clínico randomizado; RCC: relato de caso clínico; ECP: estudo clínico piloto; MSCs: células-tronco mesenquimais; PRP: plasma rico em plaquetas

Tabela 2 – Apresentação dos protocolos e materiais utilizados nos artigos selecionados.

Autores	Grupos com BMAC		Grupos sem BMAC	Re-intervenção	
	Protocolo para BMAC	Aplicação BMAC + Biomaterial	Biomaterias + OAP ou não	Cirúrgico	Tomó.
SMILER <i>et al.</i> [35]	RO: crista ilíaca anterior QT: 2-4 mL de BMA CE: NR	EX: Partículas de osso bovino anorgânico (C-graft® e Pepgen®) EA: Beta tricálcio fosfato	NR	4 a 7 M	NR
SAUERBIER <i>et al.</i> [29]	RO: ilíaco posterior superior QT: 60 mL de BMA CE: (BMAC-Kit, Harvest®) e FICOLL (Sigma)	OBM + BMAC + sangue venoso; OBM enriquecido com células mononucleares (FMMO/FICOLL)	NR	3 e 4 M	NR
RICKERT <i>et al.</i> [27]	RO: osso pélvico QT: 52 mL de BMA CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	3 mL BMAC+ 1 mL de sangue venoso + 2 g de OBM (BioOss®)	70% OBM com 30% de OAP (Ro: retromolar da mandíbula)	13 a 26 semanas	NR
SAUERBIER <i>et al.</i> [28]	RO: espinha do ilíaco posterior superior QT: 52 mL de BMA CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	3 mL BMAC + 1 mL de solução trombina autógena + 2g de OBM com volume de 4 cm	70% OBM associado com 30% de OAP (Ro: área retromolar da mandíbula)	3 a 4 M	3 M
SCHMELZEIS EN <i>et al.</i> [37]	RO: espinha do ilíaco posterior superior; QT: 52 mL de BMA; CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	BMAC + trombina autóloga + OBM (NR)	NR	3 M	NR
SUNUNLIGAN ON [26]	RO: quadril posterior QT: 30 mL de BMA CE: MarrowStim (Biomet®)	2 mL BMAC + 2 g OBM (Endobon, Biomet3i, USA)	OBM	6 M	6 M
YAMADA <i>et al.</i> [31]	RO: crista do ilíaco QT: NR CE: NR	FMMO com PRP (volume variável de 0.6 a 1.2 mL)	NR	NR	3 e 6 M
KUHL <i>et al.</i> [25]	RO: tíbia (BMA); crista do ilíaco (BMAC); QT: NR; CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	8 mL BMA + OBM 3 mL BMAC + OBM	OBM	NR	6 M
WILDURGUER <i>et al.</i> [33]	RO: crista do ilíaco posterior; QT: 60 mL de BMA CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	2 mL BMAC + OBM	OBM	3 e 6 M	NR
PAYER <i>et al.</i> [32]	RO: côndilo medial da tíbia; QT: 10 mL de BMA; CE: NR	8 mL BMA + 2 g de OBM 2 MI BMA (<i>análise in vitro</i>)	OBM	3 e 6 M	NR
RICKERT <i>et al.</i> [24]	RO: osso pélvico QT: 52 mL de BMA CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)	3 mL BMAC+ 1 mL de sangue venoso + 2 g de OBM	70% OBM com 30% de OAP (RO: retromolar da mandíbula)	13 a 26 semanas	12 M
PELEGRINE <i>et al.</i> [36]	RO: crista ilíaca direita posterior superior; QT: 4 mL CE: FICOLL-Histopaque;	FMMO + 2g de OBM	NR	5 M	5 M
PASQUALI <i>et al.</i> [18]	RO: crista ilíaca posterior superior; QT: 30 mL de BMA	BMAC + 1 a 2 mm OBM	OBM	6 M	NR

	CE: BMAC system (BMAC-Kit, Harvest®)				
KAIGLER <i>et al.</i> [30]	RO: crista íliaca posterior QT: 50-70 mL CE: FICOLL	Volumes misturados de 1:1 por 30 minutos FMMO + EA (Beta tricálcio fosfato, Cerasorb, Curasan, Germany)	EA (Beta tricálcio fosfato, Cerasorb, Curasan, Germany)	4 M	4 M
OLIVEIRA <i>et al.</i> [23]	RO:crista íliaca posterior superior; QT:10 mL; CE:BMAC-U ou BMAC-D (CentribioMod, Equipar)	BMAC + 1 a 2 mm OBM BMAC-D + 1 a 2 mm OBM	OBM	6 M	NR
KATAGIRI <i>et al.</i> [34]	RO: NR QT: NR CE: NR	3 mL de FMMO + 1 grama de EA (Beta tricálcio fosfato, Osferion, Olympus Terumo Biomaterials, Japan) por 5 minutos	EA (Beta tricálcio fosfato, Osferion, Olympus Terumo Biomaterials, Japan)	6 M	6 M

Legenda: RO: região obtida; CE: centrifugação; QT: quantidade removida de medula óssea; BMA: aspirado de medula óssea; EX: enxerto xenogêno; EA: enxerto aloplástico; OBM: osso bovino mineral - BioOss[®]; OAP: osso autógeno particulado; FMMO: fração mononuclear da medula óssea; NR: não relatado; BMAC-U: aspirado concentrado de medula óssea de única centrifugação; BMAC-D: aspirado concentrado de medula óssea de dupla centrifugação; Ni: não informado, M: meses; Tomo: avaliação tomográfica; PRP: plasma rico em plaquetas

Para o processamento e a caracterização das células presentes no aspirado (BMA), são utilizados dois métodos que podem ser classificados como sistema aberto ou fechado. O método sintético polissacarídeo (FICOLL[®]), muito utilizado em hospitais, é considerado um sistema aberto [38], em que se coleta o aspirado e em laboratório é feito a separação e reprodução celular desse material [36]. Já o sistema fechado (BMAC[®], Harvest Technologies, Plymouth MA, USA), possui indicação para o uso clínico em operações cirúrgicas, em que o material é aspirado e em seguida centrifugado [29]. Estima-se mais de quatorze protocolos para os métodos de processamento e centrifugação do BMAC, demonstrando uma variedade de produtos com composições e características diversas (referentes às MSCs presentes) [39]. Vale ressaltar que, para ambos os métodos, são necessários à presença de, ao menos, um local (pode ser ambulatorio ou em centro cirúrgico) devidamente equipado e a presença de uma equipe médica habilitada (como um hematologista ou ortopedista), que serão os responsáveis pela coleta do material, que pode ser realizada sob sedação oral ou intravenosa [35] e com anestesia local com 2% de xilocaína sem vasoconstritor [18, 32, 33] ou até mesmo anestesia geral [27]. A área da coleta normalmente inclui a crista do osso íliaco (nas regiões anterior, posterior superior/inferior), osso pélvico, tibia, cãndilo medial da tibia e esterno [25, 27, 35, 37].

Na tabela 3 estão descritos os protocolos de centrifugação do BMAC nos artigos utilizados nessa revisão. Já para a tabela 4 estão apresentados os enxertos assim como, os biomateriais utilizados nas cirurgias de levantamento de seio maxilar (Figura 2) pelos estudos.

Tabela 3. Apresentação dos protocolos de centrifugação de BMAC.

Protocolo	Aplicação Clínica	Descrição da técnica
BMAC system® (Bone Marrow Procedure Pack, Harvest Technologies Corporation, Phymouth, MA, USA)	BMAC [18, 24, 25, 27-29, 33, 37]	Coleta de 52 mL de BMA através de uma seringa previamente preparada com solução de heparina (Heparina-Natrium, 10.000 U/mL, Melsungen, Alemanha) e então preenchido com 8 mL de ácido cítrico (BMAC-Kit®). O tecido não-mineralizado coletado (BMA) é isolado em uma sala de operação através do sistema BMAC®.
BMAC-U (única centrifugação) BMAC-D (dupla centrifugação)	BMAC [23]	Coleta de 10 mL BMA em uma seringa de 20 mL previamente heparinizada (1 mL de 5.000 U/mL heparina). A quantidade total de do BMA foi transferido para um tubo cônico de 15 mL e inserido dentro de uma centrífuga (CentribioMod 80-2d-15 mL, Equipar) por 10 minutos e 400 gramas, obtendo a separação do aspirado em fases de acordo com o peso celular. A única centrifugação: a fase "buffy-coat" reconhecida pelo método visual foi aspirada com micropipeta, assim como, a dupla centrifugação: o "buffy-coat" foi aspirado e inserido dentro de outro tubo cônico de 15 mL e centrifugado novamente por 10 minutos a 400 gramas.
MarrowStim® (Biomet, Biologies Inc, USA)	BMAC [26]	Coleta de 27 mL de BMA em uma seringa de 30 mL (com anticoagulante) e então transferido para um tubo de MarrowStim. Centrifugação é realizada a 3200 rpm por 15 minutos em temperatura ambiente. O volume de BMAC obtido é de 3 mL.
FICOLL-Histopaque® (Sigma Aldrich, St Louis, USA)	FMMO [29-31, 34, 36]	Coleta de 4 mL BMA para posteriormente realizar a separação por gradiente de densidade. A transferência do BMA para um tubo cônico de 15 mL contendo 4 mL de solução salina tampão (PBS) e homogeneização. Transporte do conteúdo para outro tubo de 15 mL contendo 8 mL de Ficoll-Histopaque.

Legenda: BMA: aspirado de medula óssea; FMMO: fração mononuclear da medula óssea; "buffy-coat": camada leucoplaquetária (glóbulos brancos e plaquetas e plasma pobre em plaquetas)

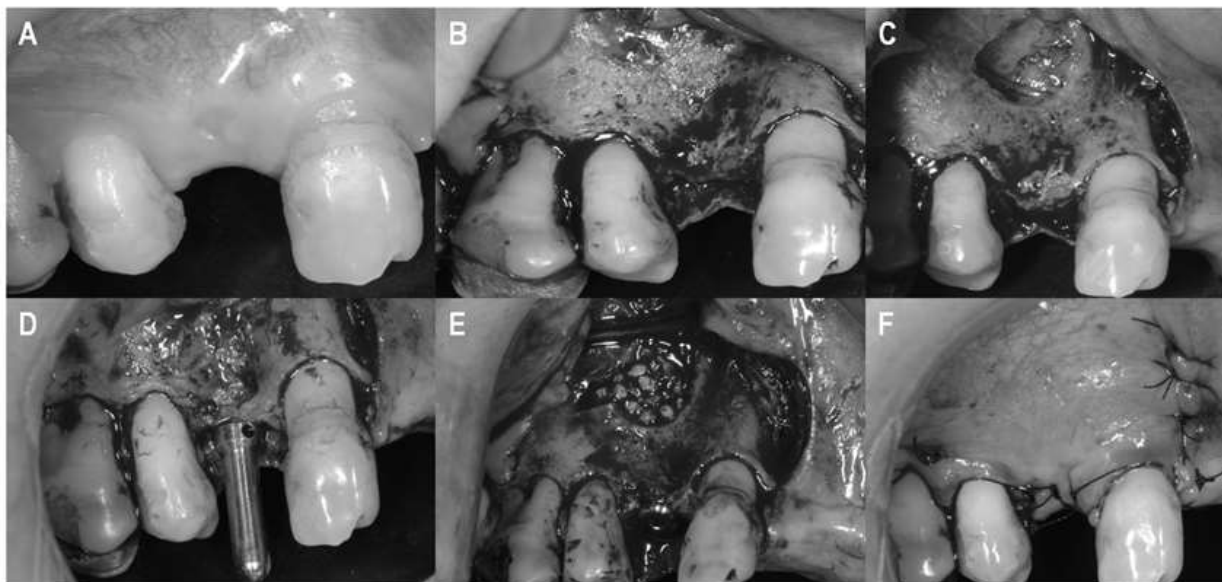
Tabela 4. Apresentação dos enxertos (como os biomateriais) utilizados nas cirurgias de levantamento de seio maxilar

	Enxertia	Estudo	Origem	Propriedades inerentes ao material	Comercial®	Propriedades adquiridas após a associação com BMAC
	Enxerto autógeno ou particulado	[24, 27, 28]	Área retromolar da mandíbula do próprio indivíduo	Osteogênese Osteoindução Osteocondução	NA	
BIOMATERIAIS	Enxerto xenógeno	[35]	Material reabsorvível de origem da algae	Osteocondução	C-graft®, Clinicians Preference, Golden, CO	Osteogênese Osteoindução Osteocondução
		[35]	Partículas de osso bovino anorgânico	Osteocondução	Pep-gen®, P-15 (Dentsply Friadent CeraMed)	

	[18, 23-25, 27-29, 32, 33, 36, 37]	Partículas de osso bovino mineral	Osteocondução	BioOss®, Geistlich, Suíça
	[26]	Osso bovino mineral	Osteocondução	Endobon®, Biomet3i, EUA
Enxerto aloplástico	[24, 30, 32]	Beta-tricálcio fosfato	Osteocondução	Curasan AG®, Kleinostheim, Germany; Vitoss® Malvern, PA; Cerasorb, Curasan, Germany; Osferion, Olympus Terumo Biomaterials, Japan

Legenda: NA: não aplicável; BMAC: aspirado concentrado de medula óssea.

Figura 2. Cirurgia de Levantamento de seio maxilar



Legenda: A) indicação clínica para reabilitação oral, de espaço edêntulo com implantes dentários; B) acesso cirúrgico com elevação do retalho; C) acesso cirúrgico durante cirurgia de levantamento de seio maxilar D) colocação do paralelometro para determinação da posição do implante dentário E) instalação do implante dentário (Neodent®) e colocação do biomaterial na região do seio maxilar (BioOss®) F) Sutura e fechamento do leito receptor. **Fonte:** dos autores em parceria com Instituto de Ensino Odontológico de Bauru (IEO-Bauru).

4. DISCUSSÃO

A literatura demonstra estudos que investigam e defendem o papel importante da associação do enxerto ósseo com as MSCs para casos de reconstrução óssea em cirurgias na Implantodontia [39, 40]. A busca pelo avanço em melhores propriedades de enxertos xenogênicos ou aloplásticos é crescente, principalmente em busca de substituir o autógeno devido às desvantagens da técnica, por exemplo, a morbidade pós-cirúrgica [13, 17]. Para isto, o BMAC demonstra ser uma das indicações para associação com esses enxertos de origem animal ou sintético, devido demonstrar capacidade em propriedades osteogênica [22].

Estudos clínicos demonstraram adequada formação óssea [18, 27, 32, 36, 37] e até maior formação óssea quando comparado com o enxerto autógeno particulado [24, 27, 28]. Porém, vale reforçar que a proposta da técnica do BMAC é ser uma alternativa ao uso do autógeno e não uma associação, sendo que a união de duas fontes autógenas pode evidenciar em maiores benefícios clínicos, porém levar maior morbidade ao paciente.

Ao associar o BMAC com o EX ou especificamente o OBM (BioOss®), demonstra resultados favoráveis e até maior formação óssea quando comparado com o OBM [18, 27], ou quando comparado com o OAP + OBM [27, 28]. Quando o OBM foi associado com BMA demonstrou melhores resultados quando comparado o OBM em área enxertada sozinha [32]). Os resultados demonstraram uma grande quantidade de tecido mineralizado vital [36] sugerindo que essa associação tenha potencial de repercutir em adequada reparação do osso, culminado em um menor tempo de cicatrização óssea

Entretanto, quando realizado biópsias após 3 meses de cicatrização óssea, o grupo BMAC + OBM demonstrou resultado inferior ao grupo OBM sozinha, mas aos 6 meses os valores aumentaram e se assemelharam, sem grande impacto em relação ao novo osso neoformado utilizado com o uso do BMAC [33]. Por outro lado, em outro estudo [32] não identificou essas diferenças histológicas, tanto aos 3 quanto aos 6 meses.

Resultados satisfatórios também foram encontrados ao se associar o BMAC com enxertos aloplásticos (beta-tricálcio fosfato), notando-se formação de 100% de osso vital após 4-7 meses [35]. Outro aspecto relevante é em relação aos implantes osseointegráveis que serão instalados nas áreas enxertadas do seio maxilar.

Os resultados no estudo de RICKERT *et al.* [24] demonstraram que apenas três implantes foram perdidos em acompanhamento de 3 meses do grupo BMAC+ OBM totalizando a taxa de sobrevivência para 91%, no grupo OAP + OBM nenhum implante foi perdido com 100% de taxa de sobrevivência, porém nenhum implante foi perdido após a confecção da prótese definitiva, concluindo que o uso do BMAC como alternativa ao osso autógeno não é recomendado uma instalação de implante precoce dentro de um período de 3 a 4 meses de cicatrização pós-enxertia. Outro estudo que avaliou a instalação dos implantes após enxertia com BMAC associado com OBM, evidenciou que os implantes demonstraram taxa de sucesso obtida [32].

Diante desta revisão de literatura, podemos determinar que a utilização do BMAC associado em áreas de levantamento de seio maxilar, demonstra ser um método viável e confiável. Porém ainda faltam mais estudos clínicos randomizados para que se padronizem alguns aspectos da técnica, isto é, estudos que avaliem as aplicações do aspirado de medula óssea, em qual área anatômica óssea do paciente realizar a coleta do BMA, qual protocolo padrão de centrifugação para separação das células mononucleadas, assim como estudos *in vitro* para melhor análise de caracterização e diferenciação das células presentes no aspirado e averiguar sua real potencialidade na regeneração óssea.

Como se observa pela tabela 4, os biomateriais após a associação com o BMAC adquirem as propriedades semelhantes à enxertia com o osso autógeno. Diante disso, tal característica é de grande vantagem ao considerar as limitações em relação aos enxertos autógenos, como por exemplo, a disponibilidade de obtenção de outra área doadora e a morbidade pós-operatória do paciente, sendo assim a aplicabilidade do BMAC associado aos biomateriais pode promover grandes benefícios nas áreas de Medicina (Ortopedia) e Odontologia (Cirurgia Bucomaxillofacial e Implantodontia), sendo uma ferramenta importante na reconstrução de grandes áreas ou quando da limitação/ausência de material autógeno. E dessa forma, em especial, no cenário da Reabilitação oral os pacientes poderão ser beneficiados com essa associação permitindo as reconstruções ósseas intra-oral para posterior reabilitação com implantes dentários e próteses implantossuportadas. Isso irá impactar na obtenção dos aspectos estéticos, funcionais (mastigação e fala) e psicológicos auxiliando na promoção da qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, a literatura apresenta o BMAC como uma técnica vantajosa com mínimo risco de complicações, morbidade pós-operatória e indolor [20]. Entretanto, deve se ponderar a sua aceitação pelo paciente, bem como também os custos financeiros adicionais se são compatíveis com os benefícios clínicos adicionais, como para as cirurgias de LSM. Vale salientar que o custo e benefício da centrifuga

para a obtenção do aspirado de medula óssea bem como os honorários da equipe, devem ser considerados como requisitos para sua aplicabilidade clínica, o que pode ser uma limitação na rotina clínica.

Como perspectivas futuras, vale destacar que a área de biomateriais tem passado por constantes mudanças e aprimoramentos, favorecendo a evolução nas cirurgias regenerativas nas áreas médicas e odontológicas. O estudo com novos biomateriais, como derivados das escamas de pirarucu [42] ou com diferente processo de confecção [43] podem as cirurgias de regeneração óssea. Além do mais, as modificações podem estar presentes não somente no biomaterial como até mesmo nas membranas [44, 45] que poderiam ser empregadas, por exemplo, nas cirurgias de levantamento de seio maxilar, podendo contribuir na confecção de novos protocolos clínicos.

5. CONCLUSÃO

Portanto, frente às evidências encontradas na literatura, é possível concluir que existem evidências que apresentam os benefícios da associação do BMAC associado a enxertos autógenos, xenógenos e aloplásticos em cirurgias de levantamento de seio maxilar. Os estudos apontam o potencial benéfico na aceleração do processo de neoformação óssea, porém mais estudos são necessários para se avaliar os protocolos, como também ampliar a sua aplicabilidade em outras cirurgias regenerativas.

6. AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/MEC – Brasil.

7. REFERÊNCIAS

- [1] ASKARY, A.S., MEFFERT, R.M., GRIFFIN T. “Why do dental implants fail? Part I”, *Implant Dentistry*, v8, pp. 173-185, 1999.
- [2] IASELLA, J.M., GREENWELL, H., MILLER R.L., *et al.* “Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans”, *Journal of Periodontology*, v.74, n.7, pp. 990-999.
- [3] YAMADA, M., EGUSA, H. “Current bone substitutes for implant dentistry”, *International Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, v.62, n.2, pp. 152-161, 2018.
- [4] MARX, R.E. “Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction”, *Clinics in Plastic Surgery*, v.21, pp. 377-92, 1994.
- [5] CORNELL, C.N., LANE, J.M. “Current understanding of osteoconduction in bone regeneration”, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 355S, pp. 267-73, 1998.
- [6] GARG, A.K. “Bone Biology, harvesting and grafting for dental implants”, Chicago, *Editora Quintessence*, 2004.
- [7] NEO, M., MATSUHITA, M., MORITA T. “Pseudoaneurysm of the deep circumflex iliac artery: a rare complication of an anterior iliac bone graft donor site”, *Spine*, v.25, pp. 1848-1851, 2000.
- [8] MARX, R.E., GARG, A.K. “Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma”, Chicago, *Editora Quintessence*, 2004.
- [9] NKENKE, E., NEUKAM, F.W. “Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival”, *European Journal of Oral Implantology*, v. 7, n.2, pp. 203-S217, 2014.
- [10] HAUGEN, H.J., LYGSTADAAS, S.P., ROSSI F., *et al.*, “Bone grafts: which is the ideal biomaterial?”, *Journal of Clinical Periodontology*, v. 46, n. 21, pp. 92-102, 2019.
- [11] SCHMITT, C.M., DOERING, H., SCHMIDT T., *et al.*, “Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros®, and autologous bone”. A randomized controlled clinical trial”, *Clinical Oral Implants Research*, v. 24, n.5, pp. 576-585, 2013.
- [12] PELEGRINE, A.A., COSTA, C.E.S., SENDYK, W.R., *et al.*, “The comparative analysis of homologous fresh frozen bone and autogenous bone graft, associated or not with autogenous bone marrow, in rabbit calvaria: a clinical and histomorphometric study”, *Cell and Tissue Banking*, v.12, pp.171-184, 2011.
- [13] IMAM, M.A., HOLTON, J., ERNSTBRUNNER L., *et al.*, “A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions”, *International Orthopaedics*, v.41, pp. 2213, 2017.
- [14] MENG, Y., HUANG, X., WU, M., *et al.*, “The Effect of Autologous Platelet Concentrates on

Maxillary Sinus Augmentation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review”, *Biomed Research International*, v.15, pp. 7589072, Jun. 2020.

[15] NIÑO-SANDOVAL, T.C., VASCONCELOS, B.C., MORAES, S.L., *et al.*, “Efficacy of stem cells in maxillary sinus floor augmentation: systematic review and meta-analysis”, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.48, n.10, pp. 1355-1366, 2019.

[16] AL-MORAISSEI, E.A., OGGINI, F.O., MAHYOUB, H.M.A., *et al.*, “Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells versus conventional bone grafts in the regeneration of maxillary alveolar bone: A systematic review and meta-analysis”, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.35, n.1, pp. 79-90, 2020.

[17] FROUM, S.J., WALLACCE, S., CHO, S.C., *et al.*, “A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone versus Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: a postsurgical assessment”, *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2013; 33(3): 269-279.

[18] PASQUALI, P.J., TEIXEIRA, P.J., OLIVEIRA, T.A., *et al.*, “Maxillary Sinus Augmentation Combining Bio-Oss with the Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Histomorphometric Study in Humans”, *International Journal of Biomaterials*, pp. 121286, 2015.

[19] PELEGRINE, A.A., TEIXEIRA, M.L., SPERANDIO, M., *et al.*, “Can bone marrow aspirate concentrate change the mineralization pattern of the anterior maxilla treated with xenografts? A preliminary study”, *Contemporary Clinical Dentistry*, v.7, n.1, pp. 21, 2016.

[20] HERNIGOU, P., DESTOCHES, A., QUEINNEC, S., *et al.*, “Morbidity of graft harvesting versus bone marrow aspiration in cell regenerative therapy”, *International Orthopaedics*, v.38, pp.1855, 2014.

[21] KAIGLER, D., MOONEY, D. “Tissue Engineering’s Impact on Dentistry”, *Journal of Dental Education*, v.65, n.5, pp. 456-562, 2001.

[22] SMILER D., SOLTAN M. “Bone Marrow Aspiration: Technique, Grafts, and Reports”, *Implant Dentistry*, v. 15, pp. 229-335, 2006.

[23] DE OLIVEIRA, T.A., ALOISE, A.C., OROSZ, J.E., *et al.*, “Double Centrifugation Versus Single Centrifugation of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Sinus Floor Elevation: A Pilot Study”, *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, v.31, n.1, pp. 216-22, 2016.

[24] RICKERT, D., VISSINK, A., SLOT, W.J., *et al.*, “Maxillary sinus floor elevation surgery with BioOss® mixed with a bone marrow concentrate or autogenous bone: test of principle on implant survival and clinical performance”, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.43, n.2, pp. 243-7, 2014.

[25] KUHL, S., PAYER, M., KIRMEIER, R., *et al.*, “The influence of bone marrow aspirates and concentrates on the early volume stability of maxillary sinus grafts with deproteinized bovine bone mineral - first results of a RCT”, *Clinical Oral Implants Research*, v.25, n.2, pp. 221-5, Feb. 2014.

[26] SUNUNLIGANON, L. “Stem cell approach for maxillary sinus grafting in atrophic maxilla”, Tese de D., University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong, 2013.

[27] RICKERT, D., SAUERBIER, D., NAGURSKY, H., *et al.*, “Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial”, *Clinical Oral Implants Research*, v. 22, n.3, pp. 251-8, 2011..

[28] SAUERBIER, S., RICKERT, D., GUTWALD, R., *et al.*, “Bone marrow concentrate and bovine bone mineral for sinus floor augmentation: a controlled, randomized, single-blinded clinical and histological trial--per-protocol analysis”, *Tissue Engineering, Part A*, v. 17, n.17-18, pp. 2187-97, 2011

[29] SAUERBIER, S., STRICKER, A., KUSCHIERZ, J., *et al.*, “In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method”, *Tissue Engineering, Part C, Methods*, v. 16, n.2, pp. 215-223, 2010.

[30] KAIGLER, D., AVILA-ORTIZ, G., TRAVAN, S., *et al.*, “Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial”, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 30, n.7, pp. 1206-1216, 2015.

[31] YAMADA, Y., NAKAMURA, S., UEDA, M., *et al.*, “Osteotome technique with injectable tissue-engineered bone and simultaneous implant placement by cell therapy”, *Clinical Oral Implants Research*, v. 24, n.4, pp. 468-474, 2013.

[32] PAYER, M., LOHBERGER, B., STRUNK, D., *et al.*, “Effects of directly autotransplanted tibial bone marrow aspirates on bone regeneration and osseointegration”, *Clinical Oral Implants Research*, v.25, n.4, pp. 468-74, 2014.

[33] WILDBURGUER, A., PAYER, M., JAKSE, N., *et al.*, “Impact of autogenous concentrated bone marrow aspirate on bone regeneration after sinus floor augmentation with a bovine bone substitute--a split-mouth pilot study”, *Clinical Oral Implants Research*, v. 25, n.10, pp. 1175-81, 2014.

[34] KATAGIRI, W., WATANABE J., TOYAMA N., *et al.*, “Clinical Study of Bone Regeneration by

Conditioned Medium From Mesenchymal Stem Cells After Maxillary Sinus Floor Elevation”, *Implant Dentistry*, v.26, n.4, pp. 607-612, 2017.

[35] SMILER, D., SOLTAN, M., LEE, J.W. “A histomorphogenic analysis of bone grafts augmented with adult stem cells”, *Implant Dentistry*, v.16, n.1, pp. 42-53, Mar. 2007.

[36] PELEGRINE, A.A., OLIVEIRA, R.M., OLIVEIRA, T.A., *et al.*, “Fração mononuclear da medula óssea para reconstrução óssea em levantamento de seio maxilar”, *Dental Press Implantology*, v. 8, n.1, pp. 40-51, Jan-Mar. 2014.

[37] SCHMELZEISEN, R., GUTWALD, R., OSHIMA T., *et al.*, “Making bone II: maxillary sinus augmentation with mononuclear cells- case report with a new clinical method”, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 49, pp. 480-2, 2011.

[38] FERNANDEZ-AVILES, F., SAN-ROMAN, J.A., GARCIA-FRADE, J., *et al.*, “Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction”, *Circulation Research*, pp. 742, 2004.

[39] MURRAY, I.R., ROBINSON, P.G., WEST, C.C., *et al.*, “Reporting Standards in Clinical Studies Evaluating Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Systematic Review”, *Arthroscopy*, v. 34, pp.1366, 2018.

[40] ALOISE, A.C., PELEGRINE, A.A., ZIMMERMANN, A., *et al.*, “Repair of critical-size bone defects using bone marrow stem cells or autogenous bone with or without collagen membrane: a histomorphometric study in rabbit calvaria”, *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, v. 30, n.1, pp. 208-15, 2015.

[41] LEONIDA, A. CACCIANIGA, G., PORCARO G., *et al.*, “Role of mesenchymal stem cells in osteotomy sinus graft healing: a case report and a literature review”, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v.6, n.1, pp. 10-33, 2019.

[42] AMORIM, M.O., MEAZZA, K., OLIVEIRA, A.A., *et al.*, “Síntese e caracterização de hidroxiapatita natural extraída de escamas de pirarucu (*Arapaima gigas*)”, *revista Matéria*, v.25, n.1, 2020.

[43] SILVA, S.A., NOGUEIRA, R.E.F.Q., TEIXEIRA, J.M.C. *et al.*, “Citotoxicidade in vitro de nanopartículas de fosfato tricálcico- β sintetizado via reação em estado sólido”, *revista Matéria*, v.23, n.4, 2017.

[44] SOUSA, W.J.B., BARBOSA, R. C., FOOK, M.V. L., *et al.*, “Membranas de polihidroxibutirato com hidroxiapatita para utilização como biomaterial.”, *revista Matéria*, v.22, n.4, 2017.

[45] VAZ, P.P.S., HUEBNER, R., COSTA, H.S.C., “Matriz bidimensional de celulose obtida de folha vegetal visando reparo ósseo: caracterização morfológica e química”, *revista Matéria*, v.25, n.4, 2020.

ORCID

Ísis de Fátima Balderrama

<https://orcid.org/0000-0002-8606-9054>

Vitor de Toledo Stuani

<https://orcid.org/0000-0001-5290-7614>

Matheus Völz Cardoso

<https://orcid.org/0000-0002-7609-8003>

Gabriela Viana Cunha

<https://orcid.org/0000-0003-4220-0839>

Gustavo Gonçalves do Prado Manfredi

<https://orcid.org/0000-0001-9623-9769>

Rafael Ferreira

<https://orcid.org/0000-0001-5879-2782>