

**ESTRUTURA E REGENERAÇÃO ÓSSEA – REVISÃO DE
LITERATURA**

BONE STRUCTURE AND REGENERATION - LITERATURE REVIEW

José Geraldo Meirelles Palma ISOLA

Doutorando do programa de Cirurgia Veterinária, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Universidade Estadual Paulista – FCAV UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil. E-mail: jgmpi@ig.com.br

Paola Castro MORAES

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Universidade Estadual Paulista – FCAV UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Uma das áreas mais estudadas na medicina veterinária é a ortopedia, haja visto o grande número de casos atendidos em clínicas e hospitais veterinários em todo o mundo. Entretanto, muitas vezes o profissional se equivoca na escolha do melhor tipo de tratamento em uma osteossíntese, devido a compreender pouco sobre a estrutura do osso e o processo fisiológico de sua regeneração, uma vez que este tecido possui inúmeras particularidades. Esta revisão tem por objetivo, elucidar e discutir sobre as características do tecido ósseo e sua regeneração, no intuito de alertar os médicos veterinários para que possam, na prática cirúrgica, realizar técnicas com o perfeito conhecimento do tecido em questão, para obterem um resultado satisfatório.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Osso, Regeneração óssea, Enxertos ósseos, Osteossíntese

ABSTRACT

One of the most studied area in veterinary medicine is orthopedics, due to the large number of cases observed in veterinary clinics and hospitals worldwide. However, the professional often is mistaken in choosing the best way of treatment of an osteosynthesis, because understands little about the structure and the physiological process of bone regeneration, since this tissue has many peculiarities. This review aims to elucidate and discuss the characteristics of bone and tissue regeneration in order to alert veterinarians to practice surgery techniques with perfect knowledge of the tissue in question, to obtain a satisfactory result.

KEY WORDS: Bone, Bone regeneration, Bone grafting, Osteosynthesis

INTRODUÇÃO

Há muito tempo, o homem tem se preocupado em restaurar ou substituir partes danificadas do tecido ósseo humano. Em meados do século XVII, Fallopius implantou uma placa de ouro para restaurar um defeito craniano e, a partir daí, os implantes são utilizados para a substituição de partes danificadas do sistema ósseo (SANAN &

HAINES, 1997). Em 1668, o cirurgião Job van Meek obteve o primeiro sucesso em tratamento de defeito ósseo utilizando a técnica da enxertia óssea (BLOKHUIS, 2000).

Estudos sobre a consolidação óssea, cada vez mais ganham ênfase na ortopedia, principalmente no que concerne à diminuição no tempo de consolidação, o que ainda é um desafio. Relativamente à área de Ortopedia Veterinária, esta necessidade se torna ainda maior, pela dificuldade em se promover repouso adequado aos pacientes e, dessa forma, impedir sobrecarga precoce ao osso fraturado, mesmo após a osteossíntese (CROCI et al., 2003).

Na rotina cirúrgica veterinária, nota-se que muitos profissionais realizam métodos equivocados na reparação de fraturas, seja por negligência ou mesmo pelo simples fato de desconhecerem perfeitamente a fisiologia óssea e seu processo de reparação. Assim, esta revisão tem por objetivo, elucidar e discutir sobre as características do tecido ósseo e sua regeneração.

CONTEÚDO

O tecido ósseo

De acordo com Getty (1975) o osso é uma substância viva com vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Ele cresce, está sujeito a doenças e quando fraturado cicatriza. Torna-se mais delgado e mais fraco pelo desuso e hipertrofia-se para suportar o peso aumentado.

O tecido ósseo pode ser considerado uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo, no qual a matriz extracelular é mineralizada conferindo-lhe rigidez e mantendo algum grau de elasticidade. Além de sua função de suporte, o osso é a maior reserva primária de cálcio do organismo, íon que participa intensamente da manutenção do pH interno do corpo, assim como da transmissão e condução do impulso elétrico em nervos e músculos, incluindo o músculo cardíaco (DEMPSTER, 1999).

A matriz óssea consiste de substâncias orgânicas, principalmente colágeno tipo I, sendo a menor parte composta por proteoglicanas e proteínas não colágenas. A porção inorgânica é basicamente constituída por sais de cálcio e fosfato na forma de cristais de hidroxiapatita (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; LIRANI, 2004).

Macroscopicamente o osso divide-se em cortical e esponjoso. O osso cortical é denso, presente no eixo de ossos longos, em que a matriz de colágeno está organizada

em forma de lamelas concêntricas, geralmente ao redor de um canal vascular central constituindo o sistema de Havers. Os canais centrais, contendo nervos e vasos sanguíneos, comunicam-se entre si e com a cavidade medular óssea através dos canais de Volkmann. A superfície óssea externa é revestida por uma membrana denominada perióstio e a superfície interna, pelo endóstio. Ambas têm a função de nutrir o osso, além de servir como fonte de osteoblastos para a osteogênese (KAPLAN, 1994; LIRANI, 2004).

O osso esponjoso ou trabecular apresenta uma matriz mais porosa, organizada em trabéculas preenchidas por medula óssea vermelha, na qual há produção ativa de células sanguíneas a partir de células mesenquimais, possuindo, assim, metabolismo mais intenso que o osso cortical (BETTI, 2004).

Existem dois processos que possibilitam o crescimento ósseo, a ossificação intramembranosa e a ossificação endocondral. O primeiro ocorre no interior de uma membrana de natureza conjuntiva e forma os ossos da face: frontal, parietal, occipital, temporal, maxilar e mandibular. O local da membrana conjuntiva, onde a ossificação começa, chama-se centro de ossificação primária. A parte da membrana conjuntiva que não sofre ossificação passa a constituir o endóstio e perióstio (DYCE et al., 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A ossificação endocondral tem início sobre uma peça de cartilagem hialina que se forma através da condensação do mesênquima e toma forma semelhante a do osso que vai ser constituído. Posteriormente, as células condensadas desta área se diferenciam em condrócitos (células cartilaginosas) que elaboram uma substância intercelular a qual se constitui no esboço da peça óssea. A cartilagem hialina sofre modificações, havendo hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa, mineralização e morte dos condrócitos. As cavidades calcificadas são invadidas por capilares sanguíneos e células mesenquimatosas indiferenciadas vindas do conjuntivo adjacente. Essas células vão se diferenciar em osteoblastos, que depositarão matriz óssea sobre os restos de cartilagem calcificada. Este tipo de ossificação é o principal responsável pela formação dos ossos curtos e longos (BANKS, 1992; DYCE et al., 2004).

Células ósseas

Os tipos principais de células ósseas são os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, todas derivadas da mesma linha de células osteoprogenitoras (LIRANI, 2004).

Os osteoblastos são responsáveis pela osteogênese, ou seja, pela síntese e secreção da matriz orgânica, além de armazenarem minerais e revestirem a maioria das superfícies ósseas. Quando em atividade, os osteoblastos se hipertrofiam e o núcleo (com nucléolo evidente) se desloca para a extremidade mais distante da superfície óssea (BANKS, 1992; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas derivadas dos macrófagos e responsáveis pela remoção do osso, processo denominado osteoclastia. Possuem os mecanismos celulares necessários para dissolução dos materiais ósseos e para a digestão da matriz orgânica. Estas células têm numerosos núcleos no interior do citoplasma acidófilo e vacuolizado. São polarizadas, e os núcleos deslocados para a periferia celular oposta ao osso. A borda adjacente ao osso é composta por numerosos processos celulares – “borda em escova” (BANKS, 1992). Acredita-se que o osteoclasto bombeie íons hidrogênio (H^+) e cloro (Cl^-) através da borda em escova, originando ácido clorídrico (HCl) que dissolve a hidroxiapatita e secreta colagenase e outras proteases que degradam a matriz orgânica óssea (BETTI, 2004).

Os osteócitos são osteoblastos maduros incorporados à matriz óssea mineralizada, e provavelmente participam da sua manutenção, isto é, sua síntese e absorção, em extensão limitada (LIRANI, 2004).

Regeneração tecidual

A habilidade do corpo em substituir células lesionadas ou mortas e reparar tecidos após inflamação é crítica à sobrevivência. A atividade proliferativa tecidual divide os tecidos do corpo animal e humano em três grupos: tecidos de divisão contínua ou tecidos lábeis; tecidos quiescentes ou estáveis; tecidos não divisores ou permanentes. Assim, nos primeiros, as células proliferam-se por toda a vida, substituindo aquelas destruídas e na maioria desses tecidos, as células maduras derivam de células tronco, que possuem capacidade ilimitada em proliferar-se e cuja progenitura pode ser submetida a várias correntes de diferenciação. Já os tecidos estáveis têm, normalmente,

baixo nível de replicação, todavia, as células desses tecidos podem ser submetidas à divisão rápida em resposta aos estímulos e são, então, capazes de reconstituir o tecido de origem. Os tecidos permanentes, por sua vez, contêm células que têm deixado o ciclo celular e não podem ser submetidas à divisão mitótica na vida pós-natal como, por exemplo, os neurônios (ROBBINS; COTRAN, 2005).

O processo de reparação pode ser distinguido em três tipos: restauração celular, reparação simples ou cicatricial e regeneração. Acredita-se que o processo de reparação seja desencadeado na restauração celular, pelos próprios produtos advindos da destruição dos seus orgânulos, e na regeneração e reparação simples, através de uma informação por complexos-RNA oriundos da desintegração celular, transmitida, especificamente, às células homólogas das adjacências, desbloqueando um gene específico destas e induzindo a sua multiplicação (DYCE et al., 2004; ROBBINS; COTRAN, 2005).

A restauração celular consiste na reconstituição, pelas próprias células, dos orgânulos desintegrados, permitindo-lhes a sobrevivência e a capacidade de recuperar a capacidade funcional. Já a reparação simples ou cicatricial, constitui a reposição das estruturas destruídas, sem possibilidade de restauração, por elementos do arcabouço de sustentação regional (BANKS, 1992; DYCE et al., 2004).

Consolidação de fraturas e falhas ósseas

A consolidação óssea é um processo extremamente complexo que pode ser dividido em três estágios principais: fase inflamatória, reparo e remodelação (BANKS, 1992; SOUSA, 2003; DYCE et al., 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A fase inflamatória começa imediatamente após a fratura e ocorre aproximadamente nas primeiras duas a três semanas. No período de 48 horas o exsudato do hematoma contém vários mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos e do crescimento liberados pelas plaquetas, células locais, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos (SOUSA, 2003; DYCE et al., 2004).

Os estágios de reparo após fratura ou osteotomia e sua relação com o suprimento sanguíneo são fundamentais. Os leitos circulatórios tanto medulares quanto periosteais proliferam muito, mas o sistema arterial medular representa um papel fundamental no suprimento sanguíneo para a formação do calo ósseo. O predomínio desse suprimento

medular aumenta à medida que progride a fase de reparação (GUIRRO, 1995; CROCI et al., 2003; SOUSA, 2003). A cicatrização não ocorre sem a angiogênese, que é reconhecida como passo essencial na osteogênese, sendo que as células dos capilares possuem relação direta na formação óssea devido à sua proximidade com os osteoblastos e células osteoprogenitoras nos sítios de nova formação óssea (PELLISSIER et al., 2004). O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) atua induzindo a angiogênese, que é o processo de formação de novos vasos e ocorre antes da etapa de osteogênese. A indução da formação de uma rede de capilar no início do processo de reparação é necessária para que o tecido ósseo possa ser regenerado e tenha nutrientes para seu desenvolvimento (DYCE et al., 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; SOJO, et al., 2005).

Tompson et al. (1989), sugerem que há proximidade entre a formação óssea e a angiogênese, confirmada pela observação da relação entre vascularização, diferenciação dos osteoblastos e mineralização óssea durante a osteogênese intramembranosa. A característica mais evidente nos estágios iniciais do processo de reparo é a proliferação de células do periósteo próximo à fratura. Tais células são precursoras de osteoblastos, que posteriormente sedimentarão a substância intercelular (CROCI et al., 2003).

O tecido celular formado após a fratura amadurece e as células originam os osteoblastos ou condroblastos. Os osteoblastos depositam uma matriz intercelular de colágeno e polissacarídeos que se torna impregnada de sais de cálcio, formando o osso primário, que se transforma gradualmente, pela ação dos osteoblastos, em osso amadurecido, com estrutura lamelar típica, denominado calo ósseo (CROCI et al., 2003; BETTI, 2004). Este calo é posteriormente reabsorvido e remodelado, pelas forças que atuam no osso em função (BETTI, 2004). Neste processo, atuam os osteoclastos e osteoblastos, removendo e depositando osso respectivamente (SOUSA, 2003). Essas células são conhecidas como Unidade Óssea Multicelular (BMU- Bone Multicelular Unit), e a interação de suas atividades é responsável pela remodelação óssea. “In vitro”, os osteoclastos reabsorvem osso em resposta a fatores liberados por osteoblastos estimulados. Por outro lado, a reabsorção óssea libera fatores que recrutam e ativam os osteoblastos (BETTI, 2004).

A falha destes processos biológicos, bem como violação dos princípios da cirurgia ortopédica podem causar distúrbios na reparação de fraturas, tendo como

consequência a ocorrência de união retardada ou não-união (PERKA et al., 2000; MORAES, 2002; SCHMAEDECKE, et al., 2003; MORAES, 2006). Além disso, traumas, anormalidades do desenvolvimento, neoplasias e diversas patologias podem provocar defeitos ósseos (PERKA et al., 2000; CLOKIE et al., 2002; ARINZEH et al., 2003).

Vários estudos têm sido realizados na busca de um método eficaz para acelerar a cicatrização do osso, buscando-se preencher as falhas ósseas segmentares quando existe perda muito grande de tecido ósseo ou dificuldade em sua regeneração. Assim, diversos materiais são utilizados como enxertos ósseos com o intuito de estimular a osteogênese (enxertos e implantes osteogênicos e osteoindutores) ou mesmo direcionar de forma mais rápida e apropriada a cicatrização do osso (enxertos e implantes osteocondutores) (PERKA et al., 2000; MORAES, 2002; SCHMAEDECKE, et al., 2003; MORAES, 2006). Barros et al. (2001) utilizaram auto-enxerto per cutâneo de medula óssea em falhas segmentares produzidas no rádio de coelhos e concluíram que há formação de tecido ósseo mais precocemente. Diversos trabalhos foram realizados utilizando-se o mesmo modelo experimental, alterando somente o material de preenchimento. Para tanto, foram relatados sucessos na utilização de polímero de mamona adicionado à células de medula óssea (DEL CARLO et al., 2003), matriz óssea desmineralizada (CARRO, 1998; SILVA et al., 2003), biovidros e biocerâmicas (GUIRRO, 1995; MORAES, 2002; ALBAROVA et al., 2005; MORAES, 2006).

CONCLUSÃO

O tecido ósseo é um tecido altamente especializado, com características específicas quanto a sua fisiologia e processo de reparação, que devem ser muito bem compreendidos pelos médicos veterinários para que saibam tratá-lo da melhor maneira possível, evitando enganos e conseqüentemente o retardo, ou até mesmo o fracasso de sua regeneração em uma osteossíntese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBAROVA, J. G.; SALINAS, A. J.; BUENO-LOZANO, A. L.; ROMAN, J.; BAREA, A. G.; FINDI, M.; REGI, M. V. The in vivo behavior of a sol-gel glass and a glass-ceramic during critical diaphyseal bone defects healing. **Biomaterials**, Kidlington, v.26, p.4374-4382, 2005.

ARINZEH, T. L.; PETER, S. J.; ARCHAMBAULT, M. P.; VAN DE BOS, C.; GORDON, S.; KRAUS, K.; SMITH, A.; KADIYALA, S. Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical size canine segmental defect. **Journal of Bone and Joint Surgery American**, v. 85-A, n.10, p.1927-1935, 2003.

ARNOLD, F.; WEST, D. Angiogenesis in wound healing. **Pharmac Ther**, Oxford, v.52, p.407-422, 1991.

BANKS, W. J. Tecidos de sustentação-osso. In:_____ **Histologia veterinária aplicada**. 2.ed. São Paulo: Ed. Manole, 1992. p.137-166.

BARROS, S. V. S.; DEL CARLO, R. J.; VILORIA, M. I.; GALVAO, S. R.; FILHO, A. M.; OLIVEIRA, D. R. Auto-enxerto percutâneo de medula óssea II. Reparação de falhas segmentares produzidas no rádio de coelhos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.31, n.4, p.627-632, 2001.

BETTI, L. V. **Análises microscópica e radiográfica do reparo de defeitos confeccionados em fêmures de coelhos preenchidos com matriz óssea bovina medular em bloco ou cortical em microgrânulos**. 2004. 152f. Tese (Doutorado)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Baurú, 2004.

BLOKHUIS, T.J.; TERMAAT, M. F.; DEN BOER, F. C.; PATKA, P.; BAKKER, F. C.; HAARMAN, H. J. Properties of calcium phosphate ceramics in relation to their in vivo behavior. **J. Trauma**, Baltimore, v.48, n.1, p.179-186, 2000.

CARRO, A. P. M. C. **Uso de matriz óssea desmineralizada associada a estimulação ultra sônica pulsada de baixa intensidade na correção de falha óssea. Estudo experimental em coelhos.** 1998. 49f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1998.

CLOKIE, C. M. L.; HASSAN, M.; JACKSON, M. T.; SANDOR, G. K. B. Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. **Journal of Craniofacial Surgery**, Philadelphia, v. 13, n.1, p. 111-121, 2002.

CROCI, A.T.; CAMARGO, O.P.; BITAR, G.; PEREIRA, S.L.B.; MOREIRA, M.; FREITAS Jr, S. Efeito do concentrado de plasma em falhas ósseas provocadas em fêmures de camundongos como estimulação de formação óssea. Estudo experimental. **Acta Ortop. Bras.**, v.11, n.4, 2003.

DEL CARLO, R. J.; KAWATA, D.; VILORIA, M. I. V.; OLIVEIRA, D. R.; SILVA, A. S.; MARCHESI, D. R.; GALVAO, S. R.; AZEVEDO, P.; MONTEIRO, B. S. Polímero de mamona acrescido de cálcio, associado ou não à medula óssea autógena na reparação de falhas ósseas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.6, p.1081-1088, 2003.

DEMPSTER D. W. New concepts in bone remodeling. In: SEIBEL, M. J.; ROBINS, S. P.; BILEZIKIAN, J. P. **Dynamics of bone and cartilage metabolism.** San Diego: Academic Press, 1999. cap.18, p.261-273.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia Veterinária.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 11-16.

GUIRRO, R. R. J. **O uso da hidroxiapatita associada a estimulação ultra-sônica pulsada de baixa intensidade na correção de falha óssea. Estudo experimental em coelhos.** 1995. 72f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, São Carlos, 1995.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.136-148.

KAPLAN, F. S. (1994). Form and function of bone. In: SIMON, S.R. **Orthopaedic basic science**. Chicago: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994.

LIRANI, A. P. R. **Estudo comparativo dos efeitos do ultra-som e do laser de baixa intensidade no reparo ósseo de tíbia de rato**. 2004. 109f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

MORAES, P.C. **Biocompatibilidade e comportamento do cimento de fosfato de cálcio, reforçado com diferentes tipos de fibras, implantado em rádio de coelhos**. 2002. 73f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

MORAES, P. C. **O uso do ultra-som pulsado de baixa intensidade em falhas ósseas produzidas experimentalmente em rádio de coelhos, preenchidas ou não com cimento de fosfato de cálcio**. 2006. 44f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

PELLISSIER, P. H.; MASQUELET, A. C.; BAREILLE, R.; MATHOULIN, S.; AMEDEE, J. Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and cold stimulate bone regeneration. **Journal of Orthopaedic Research**, v.22, p.73-79, 2004.

PERKA, C. SCHULTZ, O.; SPITZER, R. S.; LINDENHAYN, K.; BURMESTER, G.; SITTINGER, M. Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits. **Biomaterials**, Kidlington, v.21, n.11, p.1145-1153, 2000.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. Patologia bases patológicas das doenças (in portuguese); 7 Edição, Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, Cap 03, pp 91-124, 2005.

SANAN, A.; HAINES, S.J. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. **Neurosurgery**, Baltimore, v.3, n.40, p.588-603, 1997.

SCHMAEDECKE, A.; ACETO, M. L.; QUEIROZ, G. F.; TATARUNAS, A. C.; ZERWES, M. B. C.; MASTROCINQUE, S.; FERRIGNO, C. R. A. Tratamento cirúrgico de união retardada e não união de fratura em cães: revisão de literatura. **Educação Continuada CRMV-SP**, São Paulo, v.6, n.1/3, p.74-82, 2003.

SILVA, A. M.; DEL CARLO, R. J.; VILORIA, M. I. V.; SILVA, A. S.; FILGUEIRAS, R.R. Matriz óssea desmineralizada na preparação de falhas ósseas segmentares produzidas no rádio de coelhos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.3, p.539-545, Santa Maria, 2003.

SOJO, K.; SAWAKI, Y.; HATTORI, H.; MIZUTANI, H.; UEDA, M. Immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor (VEGF) and bone morphogenetic protein-2, -4 (BMP-2,-4) on lengthened rat femurs. **J Craniomaxillofac Surg**, v.33(4), p. 238-452, aug., 2005.

SOUSA, V. L. **Efeitos do ultra som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fratura de ossos longos (rádio e ulna, tíbia e fíbula) em cães (*Canis familiaris*)**. 2003. 127f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

THOMPSON, T. J.; OWENS, P. D. A.; WILSON, D. J. Intramembranous osteogenesis and angiogenesis in the chick embryo. **J Anat.**, v.166, p. 55-65, 1989.