

ImplantNews

Separata de artigos de Relato de Caso Clínico

ImplantNews (V. 6 – Nº 5) – Setembro/Octubro 2009

Utilização de biomaterial e osso autógeno em levantamento de seio maxilar: relato de caso clínico com avaliação histológica

Marcelo Abla, Alexandre do Vale Wu, Fabiana Bastos, Renata Tucci, Silvia Tsukumo, Adriane Domingos de Lima

ImplantNews (V. 7 – Nº 5) – Setembro/Octubro 2010

Avaliação histológica de hidroxiapatita com colágeno, quatro e dez meses após levantamento de seio maxilar

Alessandra K. Dantas, Renata Tucci, Adriane D. Lima, Silvia Tsukumo, Marcelo Abla

A utilização de biomateriais intensifica-se ano a ano, seja pela relutância dos pacientes na retirada do material autólogo ou pelo aumento de experiência com sua utilização por parte dos profissionais. Nesse cenário, é válido o debate sobre as características dos biomateriais e sua biologia de incorporação.

Os artigos anexos permitem comparar o comportamento de enxertos com Extra Graft e com osso autólogo em um período de quatro meses. Observa-se uma presença óssea de 52% de osso neoformado, quando utilizado osso autólogo, e de 22% de neoformação para utilização do biomaterial. Através das imagens histológicas, nota-se a adesão do osso neoformado ao biomaterial, resultante da umectabilidade do mesmo.

O segundo artigo compara a utilização de Extra Graft no período de quatro e dez meses pós-cirúrgico. Os resultados obtidos foram de 22% de osso neoformado aos quatro meses e de 52% aos dez meses. Esses resultados demonstram a substituição do tecido conjuntivo frouxo pelo osso neoformado.

Verifica-se também a pigmentação do biomaterial com os corantes, devido à embebição proveniente da excelente umectabilidade do Extra Graft.

Analisando o resultado de ambos os trabalhos, concluiu-se que o Extra Graft é um excelente arcabouço para neoformação óssea permitindo a reentrada precoce com quatro meses, menor quantidade óssea ou reentrada tardia com excelente quantidade e qualidade óssea. Além disso, a presença de colágeno do tipo I melhorou suas características de umectabilidade e facilitou a manipulação, beneficiando sua utilização ao redor de implantes e dentes para procedimentos de regeneração.

Desta forma, um único biomaterial permite a execução de todos os procedimentos de regeneração óssea.

Em todos esses procedimentos eu utilizo o Extra Graft. Suas hidroxiapatitas, com excelente grau de umectabilidade, potencializadas pelo colágeno tipo I, facilitam a sua manipulação, auxiliando nas regenerações ao redor de implantes, no ganho de volume e em procedimentos de *sinus lift*.

Eu recomendo.



Marcelo Abla

Mestre e doutor em Implantodontia – Unesp-FOA

Especialista em Implantodontia

Especialista em Biologia Celular – EPM

Coordenador do curso de especialização em Implantodontia com ênfase em Reabilitação Oral – Prime

Coordenador do Depto. de Cirurgia – Prime

Utilização de biomaterial e osso autógeno em levantamento de seio maxilar: Relato de caso clínico com avaliação histológica

Split-mouth design for biomaterial and autogenous bone combinations in sinus lifting procedures: a case report with histological evaluation

Marcelo Abla*
Alexandre do Vale Wu**
Fabiana Bastos***
Renata Tucci****
Sílvia Tsukumo*****
Adriane Domingos de Lima*****

RESUMO

Os biomateriais são produtos auxiliares nos tratamentos de regeneração tecidual que apresentam soluções clínicas satisfatórias, elevado índice de sucesso e mínimo desconforto para o paciente. Dentre os biomateriais mais utilizados destaca-se a hidroxiapatita, uma matriz mineral biocompatível que apresenta similaridade com a composição do osso mineral e capacidade de osseocondução. Alguns produtos utilizam a associação da hidroxiapatita com o colágeno, que é um material biocompatível, biodegradável e osseoindutor. O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilização de dois tipos de enxertos em procedimento de levantamento de seio maxilar. Em uma técnica utilizou-se biomaterial composto por hidroxiapatita e colágeno tipo I (Extra Graft XG-13) e na área contralateral adotamos o protocolo de osso autógeno associado a PRP (plasma rico em plaquetas). Amostras dos dois enxertos ósseos foram removidas após quatro meses, quando a área foi reaberta para colocação dos implantes e então foram comparadas histologicamente. Observou-se que no lado controle, utilizando osso autógeno, existiu formação de osso primário. Na contagem realizada pela grade de Merz comprova-se maior quantidade de tecido ósseo. Já no lado do biomaterial verificamos a formação óssea preenchendo os espaços entre os biomateriais. Na contagem pela grade de Merz verificou-se maior quantidade de biomaterial do que de tecido ósseo. Concluímos que no caso relatado, encontrou-se uma maior quantidade de tecido ósseo na área de enxerto autógeno, porém, o enxerto realizado com o biomaterial também viabilizou a formação óssea e promoveu um leito consistente e resistente para a colocação de implantes dentários.

Unitermos - Implantes dentários; Hidroxiapatita, Levantamento de seio maxilar; Enxerto ósseo autógeno.

ABSTRACT

Biomaterials are treatment adjuncts for tissue regeneration providing satisfactory clinical solutions, high success rates and minimum discomfort to the patients. Amongst the most widely used biomaterials there is hydroxyapatite, a biocompatible mineral matrix which shows similarity to the composition of bone mineral and osteoconductive properties. Some products use a combination of hydroxyapatite and collagen, a biocompatible, biodegradable and osteoinductive material. The objective of this study was to evaluate the use of two techniques to repair bone defects in the process of sinus lifting. In a split-mouth design, a biomaterial composed of hydroxyapatite and collagen type I (Extra Graft XG-13) was inserted on one side, and an autogenous bone combined with PRP (platelet-rich plasma) used as control on the other side. Samples of the two bone grafts were removed after four months with implant placement thereafter. Histological comparisons were performed with a Merz's grid. It was observed that control side demonstrated formation of primary bone and the area was composed mainly by osseous tissue. On the other hand, the experimental side showed bone formation filling the spaces between biomaterials, mainly composed by the grafted biomaterial. We concluded that there was a greater amount of bone tissue in the area of autogenous graft; however, the graft held with the biomaterial also allowed bone formation and promoted a consistent and resistant bed to the placement of dental implants.

Key Words - Dental implants; Hydroxyapatite; Sinus lifting; PRP; Autogenous bone grafting.

* Professor do curso de Implantodontia do Centro de Estudos, Treinamento e Aperfeiçoamento em Odontologia - Cetao; Pesquisador do Instituto de Pesquisa em Saúde "Aluísio Calil Mathias" - Inpes; Doutorando em Implantodontia - Unesp - Araçatuba.

** Especialista em Implantodontia; Mestre em Clínica Integrada na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; Professor do curso de Mini-implantes - Cetao; Pesquisador do Instituto de Pesquisa em Saúde "Aluísio Calil Mathias" - Inpes.

*** Especialista em Implantodontia pelo Cetao.

**** Pesquisadora do Inpes; Coordenadora do Centro de Diagnóstico Odontológico - Cetao; Doutora em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

***** Especialista em Implantodontia; Mestranda em Periodontia; Professora do curso de Implantodontia do Centro de Estudos, Treinamento e Aperfeiçoamento em Odontologia - Cetao.

***** Mestre em Cirurgia Bucomaxiofacial - Fousp; Professora do curso de Implantodontia do Centro de Estudos, Treinamento e Aperfeiçoamento em Odontologia - Cetao.

Introdução

O levantamento do seio maxilar para colocação de implantes dentários tem se tornado procedimento de rotina na clínica odontológica. Considera-se padrão ouro para este procedimento a utilização de enxerto ósseo autógeno. Entretanto, substitutos ósseos têm sido usados com sucesso¹⁻².

Diferentes biomateriais têm sido utilizados na engenharia do tecido ósseo. Atualmente a busca é por um material que possibilite a formação de um osso que permita a ancoragem das fixações e que tenha menor morbidade ao paciente³⁻⁵.

Os biomateriais para enxerto podem ser divididos em três grupos: metálicos, poliméricos e cerâmicos, sendo que os dois últimos têm sido mais estudados para o preenchimento de defeitos ósseos⁶⁻⁷.

Os materiais cerâmicos podem ser sintéticos ou naturais. Entre os sintéticos temos a hidroxiapatita; a beta fosfato tricálcio; fosfato de cálcio e os vidros bioativos. Entre os materiais naturais tem-se o carbonato de cálcio obtido do coral e a hidroxiapatita obtida da estrutura óssea bovina⁷⁻⁸. Uma hidroxiapatita natural que vem sendo utilizada no mercado é o Extra Graft XG-13 composto por 75% de hidroxiapatita e 25% de colágeno tipo I, ambos de origem bovina e esterilizados por raios gama. O colágeno é a proteína mais abundante da porção orgânica do osso, desempenhando neste tecido papel fundamental na interação célula-matriz, tendo atividade moduladora na proliferação, migração e expressão gênica específica das células. É biocompatível, biodegradável, possui baixa antigenicidade e é sinérgico com componentes bioativos⁹⁻¹⁰.

A associação do colágeno com a hidroxiapatita forma um biocomposto seguro, não apresentando nenhum grau de citotoxicidade e sem relato de reações adversas. Acrescido a este fator, o Extra Graft XG-13 é um material facilmente moldável, branco, flexível, borrachoide e com alta agregação ao defeito ósseo. Tais qualidades tornam o Extra Graft XG-13 uma opção que simplifica a realização dos procedimentos cirúrgicos com boa adaptação deste substituto ósseo à área a ser enxertada.

Diversos autores na literatura mostram que a hidroxiapatita apresenta alto potencial de osteocondução, promovendo uma estrutura potente para ser usada em substituição óssea em ortopedia, cirurgia reconstrutiva craniofacial, implante dentoalveolar e cirurgias orais em geral^{2,11}. A associação da hidroxiapatita com o colágeno também vem sendo estudada. Relatos da literatura sugerem que o sucesso da aplicação de biomateriais compostos por colágeno e hidroxiapatita está relacionado a biocompatibilidade desta combinação e pela capacidade de formação de uma matriz tridimensional favorável à aderência e proliferação de osteoblastos, associados à vantagem da propriedade de osteoin-

dução do colágeno e à superior bioatividade e osteocondução da hidroxiapatita¹². Já o plasma rico em plaquetas (PRP) possui uma alta concentração de plaquetas e é capaz de estimular e acelerar a cicatrização dos tecidos moles e duros. As plaquetas são ativadas em resposta a um trauma e liberam fatores de crescimento que agem no processo de reparo ósseo⁷. O PRP pode ser obtido de amostras de sangue total através de uma simples técnica que promove o aumento de concentração de fatores de crescimento¹³⁻¹⁴.

Proposição

O objetivo deste trabalho é avaliar histologicamente os resultados obtidos na utilização de dois materiais distintos para levantamento do seio maxilar em um caso clínico: 1. Extra Graft XG-13; e 2. Osso autógeno associado a PRP (plasma rico em plaquetas).

Relato de Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 45 anos, portadora de prótese parcial removível superior, apresentava ausência bilateral dos dentes posteriores superiores e significativa reabsorção óssea em maxila (Figura 1). A reabilitação com implantes osseointegráveis estava contraindicada nesta paciente devido à insuficiente altura óssea nas regiões de seios maxilares direito e esquerdo. Por este motivo, optou-se primeiramente pela realização de levantamento do seio maxilar direito através de enxerto autógeno retirado da região de ramo mandibular, associado ao plasma rico em plaquetas (PRP) e, posteriormente, após 15 dias, foi realizado levantamento de seio maxilar esquerdo utilizando o Extra Graft XG-13. Após quatro meses dos enxertos realizados, os implantes foram instalados e neste momento uma amostra de material foi colhida para análise histológica.

Procedimentos Cirúrgicos

Primeira etapa: levantamento do seio maxilar. Lado direito realizado com osso autógeno e PRP e seio maxilar esquerdo com Extra Graft XG13.

- Levantamento de seio maxilar direito
 1. Anestesia infiltrativa.
 2. Incisão e descolamento tecidual.
 3. Abertura do seio maxilar com broca diamantada de baixa rotação e irrigação com soro fisiológico.
 4. Descolamento da membrana sinusal.
 5. Acesso à remoção do bloco da área doadora que é triturado e misturado junto ao PRP.

6. Preenchimento do seio maxilar com PRP e osso triturado, através de condensação firme.
 7. Sutura.
- Levantamento de seio maxilar esquerdo
Após 15 dias, foi realizado levantamento de seio maxilar esquerdo utilizando o Extra Graft XG-13:
 1. Anestesia infiltrativa.
 2. Incisão e descolamento tecidual.
 3. Abertura do seio maxilar com broca diamantada de baixa rotação e irrigação com soro fisiológico.
 4. Descolamento da membrana sinusal.
 5. Preenchimento do seio maxilar com Extra Graft XG-13 (XG 13), utilizando-se quatro blocos de 1 g cada, através de condensação firme.
 6. Colocação de membrana de colágeno na abertura do seio maxilar.
 7. Sutura.

Segunda etapa: colocação dos implantes dentários

A segunda etapa cirúrgica foi realizada após quatro meses. Nesta etapa foi feita a instalação de três implantes Ankylos de 14 mm na região dos dentes 14, 15 e 16 e após 15 dias a instalação de três implantes Ankylos de 11 mm na região dos dentes 24, 25 e 26.

Em ambos os procedimentos foram colhidas amostras de osso das regiões de seios maxilares direito e esquerdo a distal do acesso ao seio, com o uso de trefina 3 mm, a partir das quais, foram feitas as análises histológicas.

Quatro meses após a realização dos enxertos foi realizada radiografia panorâmica (Figura 2). Documentação radiográfica foi realizada também quatro meses após a colocação dos implantes dentários (Figura 3) e um ano após a instalação da prótese (Figura 4). A reabilitação protética foi realizada sem nenhuma intercorrência, devolvendo à paciente as funções estéticas e funcionais (Figuras 5 e 6)



Figura 1
Radiografia panorâmica inicial do caso.



Figura 2
Radiografia panorâmica controle: quatro meses após enxerto de hidroxiapatita.



Figura 3
Radiografia panorâmica controle: quatro meses após a colocação dos implantes.

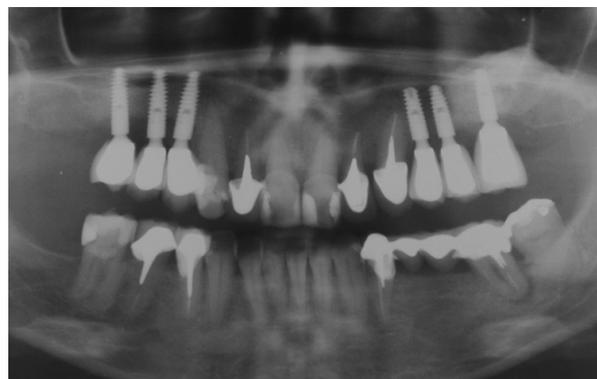


Figura 4
Radiografia panorâmica controle: um ano após a colocação das próteses.



Figura 5
Vista lateral da prótese colocada em região maxilar direita.



Figura 6
Vista lateral da prótese colocada em região maxilar esquerda.

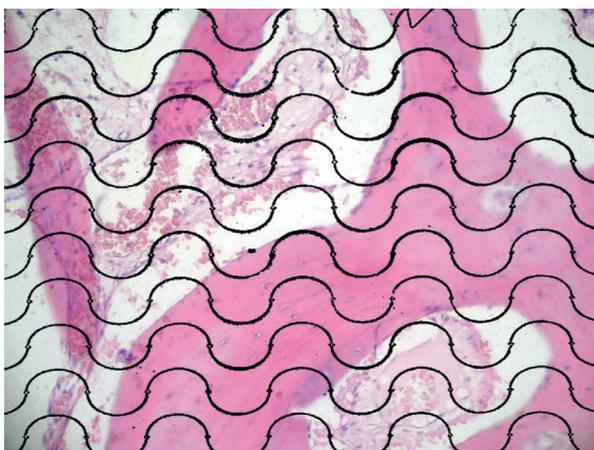


Figura 7
Grade de Merz sobre corte histológico.

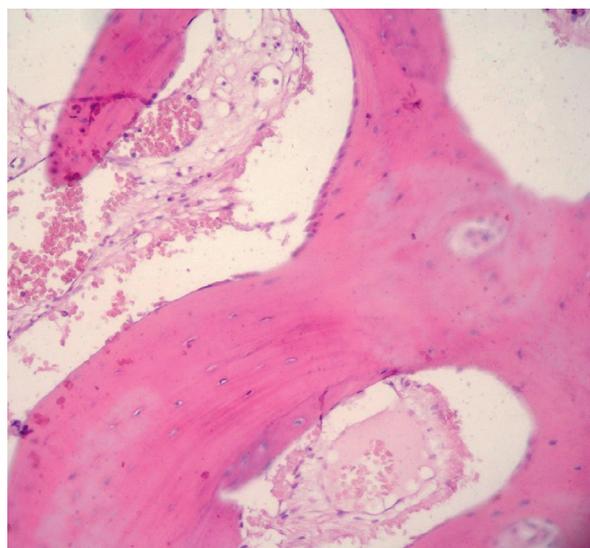


Figura 8
Corte histológico corado com HE. Aumento 200 vezes. Enxerto com o osso autógeno e PRP.

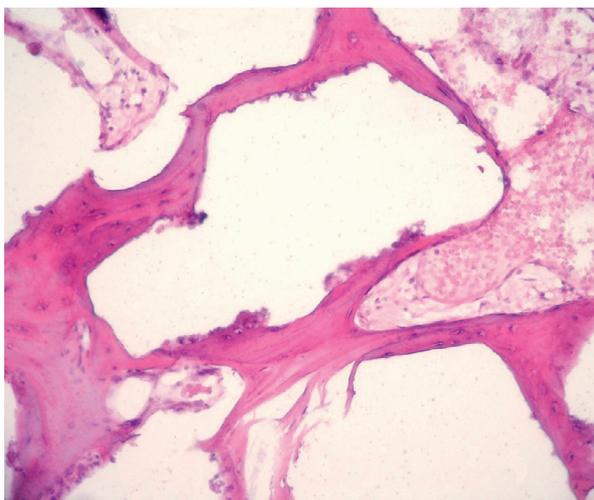


Figura 9
Corte histológico corado com HE. Aumento 200 vezes. Hidroxiapatita bovina e colágeno I.

Análise Microscópica e Histomorfométrica

A avaliação microscópica foi realizada por meio de microscópio de luz binocular (Nikon) procurando-se avaliar aspectos do tecido ósseo neoformado na área de enxerto, verificando-se as características peculiares do tecido ósseo neoformado e a presença ou não do biomaterial.

A avaliação histomorfométrica foi realizada utilizando-se a grade de Merz¹⁵ (Figura 7), que foi sobreposta aos cortes histológicos, sempre com aumento original de 20 vezes, sendo computada a quantidade de trabéculas ósseas, tecido conjuntivo fibroso e biomaterial que coincidiam com os pontos definidos pela grade utilizada. Como a grade define 100 pontos de análise, foi possível obter a porcentagem de neoformação óssea, de tecido conjuntivo fibroso e de biomaterial existentes no enxerto ósseo realizado no seio maxilar direito e no seio maxilar esquerdo, por meio da média aritmética dos resultados obtidos.

Discussão

Os métodos de reconstrução óssea são pré-requisitos fundamentais para a reabilitação funcional de perdas ósseas e regiões atróficas dos maxilares. A técnica de levantamento do seio maxilar é uma das técnicas mais utilizadas para o tratamento da maxila posterior atrófica, apresentando índices de sucesso superiores a 90%⁵.

No caso relatado neste trabalho, a paciente apresentava ausência bilateral dos dentes posteriores e significativa reabsorção óssea em maxila. Optou-se pela realização de duas técnicas de enxerto ósseo, uma com osso autógeno associado ao PRP no seio maxilar direito e a utilização da hidroxiapatita associada ao colágeno tipo I no seio maxilar esquerdo.

A utilização do osso autógeno associada a fatores de crescimento vem sendo bastante relatada na literatura, pois a adição destes fatores aumenta a capacidade reparativa do osso¹⁶⁻¹⁷. Muitos trabalhos¹⁸⁻²² relatam a utilização do enxerto com osso autógeno como a técnica de escolha para casos de reconstrução óssea craniofacial.

Por outro lado, outros autores²³ relataram que implantes instalados em levantamento de seio maxilar preenchidos com osso xenógeno inorgânico bovino apresentaram maior contato ósseo do que os enxertados com osso autógeno.

A utilização do osso autógeno associada a fatores de crescimento vem sendo bastante relatada na literatura, pois a adição destes fatores aumenta a capacidade reparativa do osso¹⁶⁻¹⁷. Muitos trabalhos¹⁸⁻²² relatam a utilização do enxerto com osso autógeno como a técnica de escolha para casos de reconstrução óssea craniofacial.

São raros os trabalhos que relatam a utilização da hidroxiapatita bovina nacional⁵. Já a hidroxiapatita bovina fabricada em outros países já tem uma boa aceitação no mercado²⁴⁻²⁷.

No caso apresentado, a análise histológica da amostra de enxerto com o osso autógeno e PRP mostrou um trabeculado ósseo com aspecto de normalidade entremeado por tecido conjuntivo (Figura 8). Quando esta amostra foi analisada com a grade de Merz, foi observado maior percentual de tecido ósseo do que tecido conjuntivo. Clinicamente, a instalação dos implantes dentários foi realizada sem intercorrências.

Já do lado esquerdo, onde utilizou-se a hidroxiapatita bovina e colágeno I, a análise histológica mostrou presença integral do biomaterial, observado áreas em negativo (Figura 9), entremeado por tecido ósseo vital mostrando atividade osteogênica e osteoblástica. Quando avaliada pela grade de Merz, foi observado maior percentual de biomaterial do que tecido ósseo e tecido conjuntivo. Isto mostra que após quatro meses da realização do enxerto, o biomaterial não havia sido degradado. Apesar disso, o biomaterial agiu como osseointegrador e houve neoformação óssea suficiente para a implantação com sucesso de implantes dentários.

A paciente encontra-se em acompanhamento. Todos os implantes colocados estão osseointegrados e cumprindo suas funções estéticas e funcionais.

Conclusão

1. No caso clínico apresentado observamos maior quantidade de osso neoformado no seio maxilar direito, onde se utilizou osso autógeno e PRP.
2. Observa-se no seio maxilar esquerdo, onde foi utilizado ExtraGraft, maior quantidade de biomaterial do que de osso neoformado. Entretanto, a ausência de inflamação e de áreas de reação de corpo estranho, indicam que o biomaterial é bem aceito pelo organismo e serve como osseointegrador.

A utilização do biomaterial permitiu o aumento do volume ósseo e a instalação de implantes dentários que tiveram osseointegração comprovada.

Recebi do em: jan/2009

Aprovado em: mai/2009

Endereço para correspondência:

Marcelo Abila

Av. Indianópolis, 153 - Moema

04360-000 - São Paulo - SP

Telefax: (11) 5051-2370

mabla@terra.com.br

Referências bibliográficas

- Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hämmerle CHF. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation. *Clin Oral Impl Res* 1998;9:59-64.
- Roldan JC, Knueppel H, Schmidt C, Jepsen S, Zimmermann C, Terheyden H. Single-stage sinus augmentation with cancellous iliac bone and anorganic bovine bone in presence of platelet-rich plasma in the miniature pig. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:373-8.
- Sepulveda P, Bressiani AH, Bressiani JC, Meseguer L, König B Jr. In vivo evaluation of hydroxyapatite forms. *J Biomed Mater Res* 2002;62(4):587-92.
- Damien E, Hing K, Saeed S, Revell PA. A preliminary study on the enhancement of the osteointegration of a novel synthetic hydroxyapatite scaffold in vivo. *J Biomed Mater Res A* 2003;66(2):241-6.
- Manfro R, Nascimento-Júnior WR. Avaliação do sucesso de levantamento de seio maxilar utilizando osso autógeno particulado e Gen-ox inorgânico associados em partes iguais (1:1). *ImplantNews* 2007;4(2):177-81.
- Furusawa T, Mizunuma K. Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone grafting material. *Implant Dent* 1997;6:93-101.
- Camarini ET, Iamashita HY, Moreschi E, Pavan AJ, Filho LI. Biomateriais associados ou não ao plasma rico em plaquetas em cavidades ósseas mandibulares. Estudo microscópico em cães. *ImplantNews* 2006;3(5): 475-9.
- Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:844-52.
- Kukurova E, Bakos D, Koller J. Use of Membranes on the Basis of Collagen in Substitutional Medicine Bratisl Lek Listy 1999;100(10):560-6.
- Lee CH, Singla A, Lee Y. Biomedical Applications of Collagen. *Int J Pharm* 2001; 221:1-22.
- Resende AC, Cunha LR, Saska S, Balducci-Roslindo E, Minarelli-Gaspar AM. Análise biológica da hidroxiapatita após implantação em tíbias de ratos. *Revista Brasileira de Ortopedia* 2006. Acesso em: [www. http://www.rbo.org.br/materia.asp?mt=1723&ididioma=1](http://www.rbo.org.br/materia.asp?mt=1723&ididioma=1)
- Sena LA. Produção e caracterização de compósitos hidroxiapatita-colágeno para aplicações biomédicas. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
- Del Rossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, Wacker CJ, Fuller SJ, Cilley JH Jr et al. Platelet-rich reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:281-6.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55: 1294-9.
- Merz WA. Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen Volumen Relationen im Knochengewebe. *Mikroskopie*. Wien 1967 Feb;22(5):132-42.
- Prata CA, Lacerda SA, Brentegani LG. Autogenous bone graft associated with enamel matrix proteins in bone repair. *Implant Dentistry* 2007;16(4):413-6.
- Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam FW, Klongnoi B, Nkenke E, Felszeghy E. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Sep;104(3):e15-25. Epub 2007 Jul 6.
- Jensen J, Sindet-Pedersen S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991 Dec;49(12):1277-87.
- Jakse N, Seibert FJ, Lorenzoni M, Eskici A, Pertl C. A modified technique of harvesting tibial cancellous bone and its use for sinus grafting. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:488-94.
- Gamradt SC, Lieberman JR. Bone graft for revision hip arthroplasty: biology and future applications. *Clin Orthop Relat Res* 2003;417:183-94.
- Mazock JB, Schow SR, Triplett RG. Proximal tibia bone harvest: review of technique, complications, and use in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;19:586-93.
- Zaffe D, D'Avenia F. A novel bone scraper for intraoral harvesting: a device for filling small bone defects. *Clin Oral Impl Res* 2007;18:525-33.
- Schlegel KA, Fuchtnner G, Shultze-Mosgau S. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:556-60.
- Rodriguez A, Anastasson GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinized bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:157-63.
- Valentini P, Abensur DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: A clinical report of a long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:556-60.
- Hallman M, Sennerby L, Zetterqvist L, Lundgren S. A 3-year prospective follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation with a 80:20 mixture of desproteinized bovine bone and autogenous bone clinical, radiographic and resonance frequency analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:273-80.
- Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(8):796-803.

Avaliação histológica de hidroxiapatita com colágeno quatro e dez meses após levantamento de seio maxilar

Hydroxyapatite-collagen graft composite material for sinus lifting procedures: analysis of 4 and 10 month histological results

Alessandra K. Dantas*
Renata Tucci**
Adriane D. Lima***
Sílvia Tsukumo****
Marcelo Abla*****

RESUMO

Os biomateriais são produtos utilizados em regeneração tecidual que apresentam soluções clínicas satisfatórias, elevado índice de sucesso e mínimo desconforto para o paciente. Dentre os biomateriais mais utilizados destaca-se a hidroxiapatita, uma matriz mineral biocompatível que apresenta similaridade com a composição do osso mineral e a capacidade de osteocondução. A associação da hidroxiapatita com o colágeno adiciona propriedades osteoindutoras ao material. O objetivo deste trabalho foi avaliar histologicamente a utilização de um biomaterial nacional composto por hidroxiapatita e colágeno Tipo I (Extra Graft XG-13) em levantamento de seio maxilar. Amostras do enxerto ósseo foram removidas após quatro e dez meses e comparadas histologicamente. Observamos que, após dez meses da realização do enxerto, o biomaterial não foi reabsorvido e a quantidade de tecido ósseo neoformado foi significativamente maior do que a presente na amostra de quatro meses, sugerindo a substituição do tecido conjuntivo por tecido ósseo.

Unitermos - Implantes dentários; Hidroxiapatita; Levantamento de seio maxilar; Enxerto ósseo.

ABSTRACT

Bone regeneration procedures utilizing biomaterials have achieved satisfactory clinical results, high successful rates and less surgical discomfort to the patient. One of the most used biomaterials, hydroxyapatite, is a biocompatible inorganic matrix similar to the mineral bone composition and has bone conductive capacity. Association of collagen to hydroxyapatite adds osteoinductive properties to the graft material. The aim of this study is to evaluate the bone formation capacity of a national biomaterial composed by hydroxyapatite and collagen type I (Extra Graft XG-13) in sinus lifting procedures. Samples were removed 4 and 10 months after graft and compared by histometric evaluation. We detected that after 10 months the biomaterial was not reabsorbed but the amount of new bone tissue was significantly higher than in the 4-month period samples, suggesting that the connective tissue was substituted by new bone tissue.

Key Words - Dental implants; Hydroxyapatite; Sinus lift; Bone grafts.

*Especialista, mestre e doutora em Cirurgia Bucomaxilofacial – Fousp; Professora do Curso de Pós-especialização em Reabilitação Oral – Cetao.

**Pesquisadora – Inpes; Coordenadora do Centro de Diagnóstico Odontológico – Cetao; Doutora em Patologia Bucal – Fousp.

***Mestre em Cirurgia Bucomaxilofacial – Fousp; Professora dos Cursos de Especialização em Implantodontia e Cirurgia Avançada – Cetao.

****Especialista em Implantodontia; Mestranda em Periodontia; Professora dos Cursos de Especialização em Implantodontia e Cirurgia Avançada – Cetao.

*****Mestre e doutorando em Implantodontia – Unesp; Coordenador dos Cursos de Especialização em Implantodontia, Cirurgia Avançada e Pós-especialização em Reabilitação Oral – Cetao; Pesquisador – Inpes.

Introdução

A utilização de implantes osseointegrados tem permitido a reabilitação de pacientes edêntulos com resultados previsíveis e alto índice de sucesso, quando existe adequada quantidade e qualidade óssea para a estabilização dos implantes¹.

Em regiões edêntulas posteriores de maxila, devido à pneumatização do seio maxilar e reabsorção da crista alveolar, é comum observarmos a deficiência tanto em altura quanto em espessura óssea.

A cirurgia de levantamento de seio maxilar é amplamente utilizada para aumentar a quantidade óssea nessa região posterior de maxila e permitir a instalação de implantes².

Nesse tipo de cirurgia, o osso autógeno é o padrão ouro para os enxertos; entretanto, a necessidade de leito doador, o aumento da morbidade do procedimento e a dificuldade de aceitação por alguns pacientes incentivam a busca por biomateriais capazes de substituí-lo. Vários materiais têm sido utilizados como alternativa, entre eles, matriz óssea bovina, osso alógeno, hidroxiapatita, DFDBA²⁻³, fosfato tricálcico, vidro bioativo⁴ entre outros, que podem ser associados ou não ao osso autógeno, ao plasma rico em plaquetas ou a proteínas morfogenéticas (BMP)⁵.

A hidroxiapatita é uma matriz mineral biocompatível que apresenta similaridade com a composição do osso mineral e capacidade de osteocondução. Ela pode ser utilizada associada ou não a outros compostos como fosfato tricálcico⁶ e enriquecida com magnésio⁷. Relatos sugerem que a associação da hidroxiapatita com o colágeno Tipo I apresenta um alto índice de sucesso devido a biocompatibilidade e a capacidade de formação de uma matriz tridimensional favorável à aderência e proliferação de osteoblastos, associados à vantagem da propriedade de osteoindução do colágeno e à superior bioatividade e osteocondução da hidroxiapatita⁷⁻⁸.

Um produto comercializado no mercado nacional é o Extra Graft XG-13, composto por 75% de hidroxiapatita e 25% de colágeno Tipo I, ambos de origem bovina e esterilizados por raios gama.

A associação do colágeno com a hidroxiapatita forma um biocomposto seguro, não apresentando nenhum grau de citotoxicidade e sem relato de reações adversas. Acrescido a este fator, o Extra Graft XG-13 é um material facilmente moldável, branco, flexível, borrachoide e com alta agregação ao defeito ósseo. Tais qualidades tornam o Extra Graft XG-13 uma opção que simplifica a realização dos procedimentos cirúrgicos com boa adaptação à área a ser enxertada.

Proposição

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de realização de enxerto ósseo para levantamento de seio maxilar utilizando-se Extra Graft XG-13 e verificar histologicamente o comportamento deste enxerto aos quatro e aos dez meses de pós-operatório.

Relato de Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 45 anos, portadora de prótese parcial removível superior, apresentava ausência bilateral dos dentes posteriores e significativa reabsorção óssea em maxila (Figura 1). A reabilitação com implantes osseointegráveis estava contraindicada nesta paciente devido à insuficiente altura óssea (entre 2 e 4 mm) nas regiões de seios maxilares. Por este motivo, optou-se pela realização de levantamento do seio maxilar utilizando-se o Extra Graft XG-13 (Figura 2). Após quatro meses do enxerto realizado, foram instalados três implantes no lado esquerdo (Figuras 3 e 4); neste momento, uma amostra de material foi colhida para análise histológica. Depois de seis meses (dez meses após o enxerto), foi feita a reabertura desses implantes e coletada outra amostra da região.



Figura 1
Radiografia inicial.



Figura 2
Radiografia após levantamento do seio maxilar utilizando-se Extra Graft XG-13.



Figura 3
Radiografia após instalação dos implantes.



Figura 4
Radiografia após instalação das próteses unitárias.

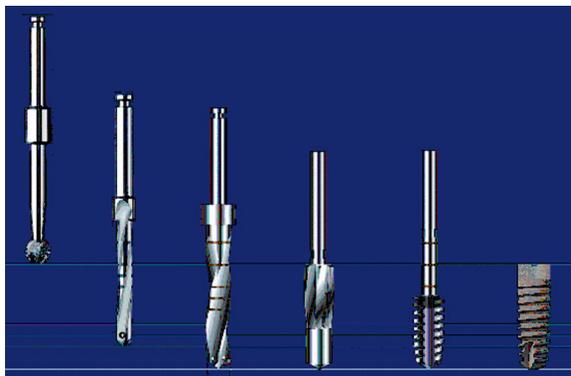


Figura 5
Sequência de brocas sistema Ankylos.



Figura 6
Condição clínica após dois anos de acompanhamento.

Procedimentos cirúrgicos

A. Primeira etapa: levantamento do seio maxilar esquerdo

A paciente realizou bochecho com clorexidina 0,12% por um minuto antes da intervenção. O procedimento foi realizado sob anestesia local infiltrativa (mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000). O acesso à parede lateral da maxila foi realizado através de uma incisão sobre a crista e outra relaxante vestibular na mesial com posterior descolamento de retalho mucoperiosteal. A abertura do seio maxilar foi feita com broca diamantada de baixa rotação e irrigação com soro fisiológico. A membrana sinusal foi cuidadosamente deslocada, sem nenhuma intercorrência ou rompimento da mesma.

O preenchimento do seio maxilar foi realizado com Extra Graft XG-13, utilizando-se quatro blocos de 1 g cada, através de condensação firme. Foi colocada uma membrana biológica de origem bovina (Genderm) cobrindo o material enxertado na abertura do seio. O retalho foi reposicionado, suturado e a paciente foi medicada com Amoxicilina 500 mg associada ao clavulanato de potássio durante sete

dias, Spidufen 100 mg durante três dias e Paracetamol 750 mg em caso de dor.

B. Segunda etapa: colocação dos implantes dentários

A segunda etapa cirúrgica foi realizada após quatro meses. Nesta etapa foi feita a instalação de três implantes com conexão tipo *cone-morse* Ankylos de 11 mm na região dos dentes 24, 25 e 26. As perfurações foram realizadas utilizando a broca esférica para confecção de um platô, seguida das brocas piloto e helicoidal, atingindo o comprimento do implante selecionado e finalmente a fresa cônica, sem a necessidade de utilizar o formador de rosca (Figura 5).

Nesse momento de instalação dos implantes, foram colhidas amostras de osso da região do seio maxilar esquerdo, com o uso de trefina 3 mm, a partir das quais, foram feitas as análises histológicas.

Após dez meses do enxerto, foi realizada a reabertura desses implantes escolhida outra amostra de material para análise. Em dois meses, as próteses metalocerâmicas estavam instaladas. Após dois anos de acompanhamento observamos uma retração gengival de 1 mm no 26 (Figura 6), porém, sem

apresentar sangramento a sondagem e sem perda óssea ao redor do implante (Figuras 7).

Análise microscópica e histomorfométrica

Utilizando-se um microscópio de luz binocular (Nikon YS-100), procurou-se observar a presença de tecido ósseo neoformado e biomaterial na área do enxerto.

A avaliação histomorfométrica foi realizada utilizando-se a grade de Merz⁹, que foi sobreposta aos cortes histológicos, com aumento original de 20 x, sendo computada a quantidade de trabéculas ósseas, tecido conjuntivo fibroso e biomaterial, em porcentagem, aos quatro e dez meses após o enxerto ósseo.

A análise histológica mostrou tecido ósseo com áreas de

atividade osteogênica e osteoblástica e a presença integral do biomaterial nos dois períodos.

Após quatro meses do enxerto, evidenciam-se trabéculas de tecido ósseo neoformado circunscrivendo as partículas remanescentes de biomaterial e áreas de tecido conjuntivo fibroso (Figura 8). Quando avaliado pela grade de Merz, foi observado maior percentual de biomaterial (54%) do que tecido ósseo (22%) e tecido conjuntivo (24%).

Após dez meses do enxerto, comparando-se com a amostra de quatro meses, evidenciam-se partículas de biomaterial (52%) circunscritas por maior quantidade de tecido ósseo neoformado (47%) e pequenas áreas de tecido conjuntivo (1%) (Figura 9).

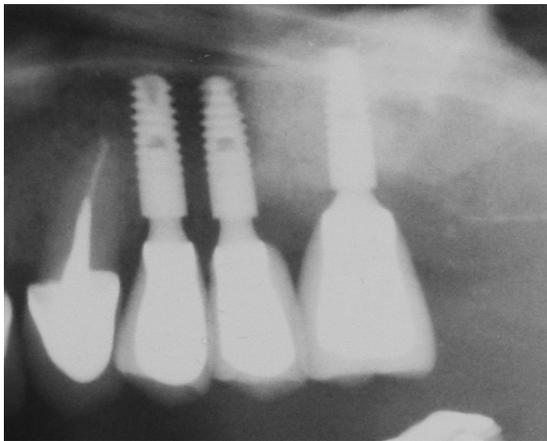


Figura 7a
Radiografia final do caso.

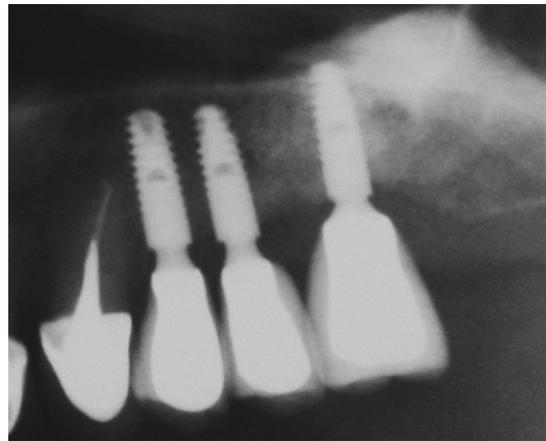


Figura 7b
Radiografia após dois anos de acompanhamento.

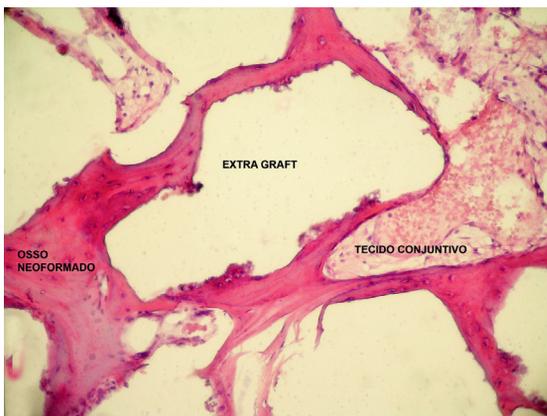


Figura 8
Avaliação histológica após quatro meses do enxerto. As áreas em negativo correspondem ao biomaterial. Osso neoformado e tecido conjuntivo estão indicados na figura.

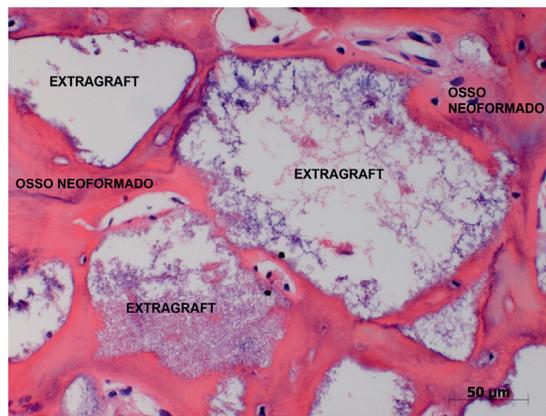


Figura 9
Avaliação histológica após dez meses do enxerto. As áreas correspondentes ao biomaterial e tecido ósseo neoformado estão indicadas na figura.

Revisão da Literatura e Discussão

A técnica de levantamento do seio maxilar é um procedimento usado frequentemente para a reabilitação de maxila posterior atrofica, apresentando índices de sucesso superiores a 90%¹⁰.

Uma revisão da literatura de diferentes materiais para enxerto em levantamento de seio maxilar, em estudos com animais, mostrou que a hidroxiapatita porosa é adequada para esse procedimento. Histologicamente, os enxertos exibiram uma quantidade significativa de nova formação óssea e os grânulos aparecem integrados com o osso neoformado. As análises histomorfométricas revelaram que a colocação tardia do implante promove uma quantidade maior de contato direto osso mineralizado/implante do que quando é instalado no mesmo tempo cirúrgico¹¹.

Vários autores realizaram a avaliação histológica de enxertos com biomateriais em humanos. Todos eles descrevem a quantidade de tecido ósseo neoformado ao redor do biomaterial, a qualidade deste tecido, presença de vasos sanguíneos e a presença ou ausência de inflamação^{2,3,11-12}. Em uma avaliação histológica¹³ de cinco levantamentos de seio maxilar realizados com 50% de osso autógeno e 50% de hidroxiapatita, foram coletadas amostras após dez meses da realização dos enxertos. O autor relata que a análise histológica revelou a presença de osso maduro com áreas compactas e esponjosas e alta densidade óssea. Algumas partículas de hidroxiapatita foram parcial ou totalmente envoltas por tecido fibroso e o processo de formação óssea foi bem identificado pela presença de osteoblastos e sistemas Haversianos.

Blocos de hidroxiapatita porosa (Engipore), moldados pelo cirurgião durante o ato operatório, e grânulos para preencher pequenos *gaps*, foram usados em 24 pacientes para elevação de seio maxilar. Biópsias realizadas seis meses após, durante a instalação dos implantes, mostraram grande quantidade de osso neoformado (40%) e pequena de biomaterial (10%), sugerindo sua reabsorção¹².

O composto hidroxiapatita fosfato tricálcico junto com osso autógeno resultou, após seis meses, em osso neoformado com muitos osteócitos ao redor das partículas em 27 levantamentos de seio⁶.

No caso relatado, a paciente apresentava ausência bilateral dos dentes posteriores e significativa reabsorção óssea em maxila. O levantamento de seio maxilar foi feito com hidroxiapatita associada ao colágeno Tipo I e, assim como em outras pesquisas^{2-3,10-11}, foi avaliado o comportamento histológico deste enxerto.

No que diz respeito à importância da presença do colágeno Tipo I em biomateriais utilizados nos enxertos, estudos vêm mostrando resultados interessantes. A presença de colágeno Tipo I mostrou formação óssea mais rápida que em outros tipos de enxertos usados em levantamento de seio

maxilar, assim como ocorre um aumento na quantidade de osso vital quando esse peptídeo é utilizado¹⁴.

Analisando histologicamente amostras de levantamento de seio maxilar com hidroxiapatita e colágeno Tipo I após cinco meses, outro autor² também observou ausência de inflamação, neoformação óssea entre as partículas de hidroxiapatita, presença de osteócitos e vasos. Resultados semelhantes aos encontrados na literatura^{3,11} foram observados em nosso caso, utilizando o Extra Graft XG-13. Uma hidroxiapatita enriquecida com magnésio mostrou resultados histológicos e histomorfométricos parecidos⁷.

No que diz respeito à importância da presença do colágeno Tipo I em biomateriais utilizados nos enxertos, estudos vêm mostrando resultados interessantes. A presença de colágeno Tipo I mostrou formação óssea mais rápida que em outros tipos de enxertos usados em levantamento de seio maxilar, assim como ocorre um aumento na quantidade de osso vital quando esse peptídeo é utilizado¹⁴.

A análise histológica deste caso de enxerto, realizado com a hidroxiapatita bovina e colágeno I, removido após quatro meses, mostrou presença do biomaterial, circunscrito por tecido ósseo vital. Não foram observadas áreas de tecido ósseo necrótico e inflamação. Quando avaliada pela grade de Merz, foi observado maior percentual de biomaterial do que tecido ósseo e tecido conjuntivo. Isto mostra que o biomaterial comportou-se como osteocondutor e que houve neoformação óssea suficiente para a implantação de implantes dentários.

Comparando-se a amostra de quatro com a de dez meses, evidencia-se maior quantidade de tecido ósseo neoformado circunscurendo as partículas de biomaterial. Estes

resultados mostram o potencial osteocondutor do Extra Graft XG-13 e sugerem que ocorre um aumento considerável de osso neoformado ao redor do biomaterial e diminuição do tecido conjuntivo ao longo do tempo.

O mesmo percentual de partículas de hidroxiapatita nas duas amostras (quatro e dez meses) demonstra que não ocorreu reabsorção do biomaterial, similar ao encontrado por outro autor⁶ em biópsias de seis e nove meses com composto hidroxiapatita/fosfato tricálcico; mas com aumento evidente de neoformação óssea. Mesmo dado observado em análise histológica de espécime *post-mortem* de paciente submetido a levantamento de seio e implantes com sucesso clínico de dez anos¹⁵.

A paciente encontra-se em acompanhamento após dois anos de realização dos enxertos e colocação dos implantes dentários. Todos os implantes colocados estão osseointegrados e cumprindo suas funções estéticas e funcionais.

Conclusão

A avaliação histológica após quatro meses do enxerto realizado com Extra Graft XG-13 evidenciou maior quanti-

dade de biomaterial do que de osso neoformado. A ausência de inflamação e de áreas de reação de corpo estranho indicam que o biomaterial foi bem aceito pelo organismo e apresenta boa capacidade osteocondutora.

Histologicamente, um aumento considerável da quantidade de osso neoformado foi observado na amostra do enxerto de dez meses quando comparada a de quatro meses.

Nossos resultados sugerem que o biomaterial não é reabsorvido e o tecido conjuntivo é substituído por tecido ósseo.

A utilização do biomaterial permitiu o aumento do volume ósseo e a instalação de implantes dentários, que apresentaram osseointegração satisfatória com as próteses em função e dois anos de acompanhamento.

Recebido em: abr/2010

Aprovado em: jun/2010

Endereço para correspondência:

Marcelo Abla / Renata Tucci

Av. Indianópolis, 153 – Moema

04360-000 – São Paulo – SP

Tel.: (11) 5051-2370

mabla@terra.com.br / renatatucci@inpes.org.br

Referências bibliográficas

- Silva FMS, Mazzone R. Avaliação clínica e histológica da associação de enxerto ósseo bovino e proteína óssea morfogenética em levantamento de seio maxilar. *Rev Implant News* 2006;3(4):377-82.
- Yeung RWK, Jin LJ, Pang M, Pow E. Human histologic and electromicroscopic analysis with synthetic peptide enhanced hydroxyapatite in the maxillary sinus elevation procedure: a case report. *Implant Dent* 2005;14(3):237-41.
- Hallman M, Cederlund A, Lindsog S, Lundgren S, Sennerby L. A clinical histologic study of bovine hydroxyapatite in combination with autogenous bone and fibrin glue for maxillary sinus floor augmentation. Results after 6 to 8 months of healing. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:135-43.
- Gao TJ, Lindholm TS, Kommonen B, Ragnit P, Paronzin A, Lindholm TC. Microscopic evaluation of boneimplant contact between hydroxyapatite, bioactive glass and tricalcium phosphate implanted in sheep diaphyseal defects. *Biomaterials* 1995;16(15):1175-9.
- Silva GCC. Aspectos clínico-radiográficos de uma matriz óssea bovina utilizada em levantamento de seio maxilar. *Rev Implant News* 2007;4(5):491-5.
- Artzi Z, Weinreb M, Carmeli G, Lev-Dor R, Dard M, Nemcovsky CE. Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroxyapatite/biphase tricalcium phosphate graft materials: at 6 and 9 months in humans. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:686-92.
- Crespi R, Mariani E, Benasciutti E, Paolo Cappare P, Cenci S, Gherlone E. Magnesium-enriched hydroxyapatite versus autologous bone in maxillary sinus grafting: combining histomorphometry with osteoblast gene expression profiles in vivo hydroxyapatite. *J Periodontol* 2009;80(4):586-93.
- Sena LA. Produção e Caracterização de Compósitos Hidroxiapatita-Colágeno para Aplicações Biomédicas [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
- Merz WA. Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen Volumen Relationen im Knochengewebe. *Mikroskopie*, Wien 1967;22(5):132-42.
- Galindo-Moreno P, Ávila G, Fernández-Barbero JE, Mesa F, O'Valle-Ravassa F, Wang H. Clinical and histologic comparison of two different composite grafts for sinus augmentation: a pilot clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:755-9.
- Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2007;9(3):166-77.
- Mangano C, Scarano A, Iezzi G, Orsini G, Perrotti V, Mangano F, Montini S, Piccirilli M, Piattelli A. Maxillary sinus augmentation using an engineered porous hydroxyapatite: a clinical, histological, and transmission electron microscopy study in man. *J Oral Implant* 2006;32(6):122-31.
- Boeck-Neto RJ, Gabrielli MFR, Lia RCC, Marcantonio E, Shibli JA, Marcantonio Jr E. Histomorphometrical analysis of bone formed after maxillary sinus floor augmentation by grafting with a combination of autogenous bone and demineralized freeze-dried bone allograft or hydroxyapatite. *J Periodontol* 2002;73:266-70.
- Krauser J, Rohrer M, Wallace S. Human histologic and histomorphometric analysis comparing OsteoGraft/N with PepGen P-15 in the maxillary sinus elevation procedure: A case report. *Implant Dent* 2000;9:298-302.
- Beekmans HC, Meijer GJ, Barkhuysen R, Blijdorp PA, Merckx MA, Jansen JA. The hydroxylapatite-bone interface: 10 years after implant installation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:768-72.



EXTRA GRAFT XG-13[®]

Hidroxiapatita e Colágeno Tipo I

BIOMATERIAL
ALTAMENTE EFICAZ
E SEGURO PARA
REGENERAÇÃO ÓSSEA



ASSOCIAÇÃO ORIGINAL QUE COMBINA AS
PROPRIEDADES IDEAIS OSTEOCONDUTORAS DA
HIDROXIAPATITA E OSTEOINDUTORAS DO COLÁGENO TIPO I.

BENEFÍCIOS:

- ▶ **Fácil manipulação e adaptação ao defeito ósseo**
Apresentação em forma de cilindros moldáveis, flexíveis, com alta agregação e excelente aplicabilidade clínica
- ▶ **Tamanho ideal para invasão celular**
Partículas da hidroxiapatita de 200 a 400 µm
- ▶ **Presença de colágeno tipo I**
Hemostático e carreador das proteínas ósseas morfogênicas
- ▶ **Presença de poros**
Favorecendo a invasão vascular e promovendo um arcabouço para o crescimento ósseo



0,5 g



1,0 g

REFERÊNCIAS:

1 - Reddi AH. Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic materials. *Tissue Eng* 2000; 6 (4): 351-9. 2 - Chevally B, Herbage D. Collagen-based biomaterials as 3D scaffold for cell cultures: applications for tissue engineering and gene therapy. *Med Biol Eng Comput* 2000; 38: 211-8. 3 - Saito N, Takaoka K. New synthetic biodegradable polymers as BMP carriers for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2003; 24: 2287-2293. 4 - Boyan BD, Lohmann CH, Romero J. Bone and cartilage issue bioengineering. *Clin Plast Surg* 1999; 26(4): 629-45.



Desenvolvido em parceria
com a UNICAMP

 **DIVISÃO DE BIOENGENHARIA
E BIOMIMÉTICA**

Tel.: +55 (21) 2142-7777
comercial@extra-graft.com.br
www.extragraft.com.br


**SILVESTRE
LABS**

CDM 01/9/2016 - 09/2016