

Padrão de ossificação nas distrações osteogênicas dos maxilares

Ossification pattern in osteogenic distractions of the jaws

GABRIEL AUGUSTO ÁLVARES DE DEUS

Discente do curso de Odontologia - UNIPAM

E-mail: gabrielaad@unipam.edu.br

ANTÔNIO AFONSO SOMMER

Professor orientador - UNIPAM

E-mail: antonioas@unipam.edu.br

Resumo: O objetivo deste trabalho é contribuir para a compreensão do tipo de ossificação que decorre de distrações osteogênicas nos maxilares, condensando observações da indefinida literatura. Publicações que fazem referência ao tipo de ossificação encontrado nesses procedimentos foram selecionadas dos sítios Cochrane Library, Embase Elsevier, PubMed, Medline, LILACS e SciELO. Dentre os critérios de inclusão, a necessidade de haver imagens comprobatórias teve caráter imprescindível. Os artigos foram destacados e avaliados quanto ao tipo de ossificação e fatores que pudessem direcionar a um ou outro. Alguns exibem ossificação intramembranosa, outros endocondral, e um terceiro padrão, transcondroide, também é relatado por alguns autores. Apesar de os primeiros trabalhos suscitarem alguma polêmica, com opiniões antagônicas entre ossificação intramembranosa e endocondral, atualmente parece haver convergência no entendimento de que ambas coabitam o preenchimento das fendas criadas em distrações osteogênicas. Além disso, a observação do processo de ossificação transcondroide, concomitante aos demais, vem assumindo caráter ubíquo.

Palavras-chave: Distração osteogênica. Ossificação. Histologia.

Abstract: The purpose of this paper is to contribute to the understanding of the type of ossification that results from osteogenic distractions in the jaws, condensing observations from the undefined literature. Publications that refer to the type of ossification found in these procedures were selected from the Cochrane Library, Embase Elsevier, PubMed, Medline, LILACS and SciELO websites. Among the inclusion criteria, the need for corroborative images was essential. The articles were highlighted and evaluated by the type of ossification and factors that could lead to one or the other. Some show intramembranous ossification, others endochondral, and a third pattern, transcondroid, is also reported by some authors. Although the first studies raised some controversy, with antagonistic opinions between intramembranous and endochondral ossification, currently there seems to be convergence in the understanding that both cohabit in filling the gaps created in osteogenic distractions. In addition, the observation of the transcondroid ossification process, concomitant to the others, has been assuming a ubiquitous character.

Keywords: Osteodistraction. Ossification. Histology.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A distração osteogênica é uma técnica empregada para aumentar dimensões ósseas a partir de separação cirúrgica e afastamento dos cotos por algum dispositivo expansor (BELL; GUERRERO, 2008). Essa técnica, praticada há mais de cem anos, assume caráter mais científico com a discussão da biologia óssea e detalhes procedimentais marcados pelos estudos de Ilizarov (1989a; 1989b) e, a partir daí, estabelece-se definitivamente como alternativa para necessidade de enxertia (CHIAPASCO; ZANIBONI; RIMONDINI, 2007; BIANCHI *et al.*, 2008) e cirurgias ortognáticas em deficiências de comprimento (CARTER *et al.*, 1998). O processo se inicia quando uma força de tração é aplicada ao calo ósseo que une os segmentos separados e continua até que o tecido seja estirado. A tração gera tensão no calo ósseo e estimula a formação de novo osso paralelamente ao vetor da distração (ILIZAROV, 1989b). Um aspecto que confere vantagem à técnica sobre a cirurgia ortognática é que as forças aplicadas ao osso também criam uma tensão nos tecidos moles adjacentes, como pele, vasos sanguíneos, nervos, músculos, ligamentos e cartilagens, iniciando uma sequência de alterações adaptativas. Essas alterações, referidas como distração histogênica, permitem maior quantidade de movimentação esquelética com menor risco de recidiva, pois definem uma acomodação dos tecidos moles paralela ao aumento da estrutura óssea, condição inexistente na cirurgia ortognática.

Um importante estudo (KARAHARJU-SUVANTO; KARAHARJU; RANTA, 1990) avaliou a distração osteogênica realizada em mandíbulas de 17 ovelhas em crescimento e concluiu que, um ano depois da distração, o osso do lado operado estava histologicamente idêntico ao osso-controle. No entanto, esse novo osso pode não ter a mesma resistência do osso normal, como sugere um trabalho que experimentou a distração osteogênica em mandíbulas de três cães adultos (CONSTANTINO *et al.*, 1990). Esses autores concluíram que, um ano depois da distração, o novo osso tem 77% da força do osso mandibular normal. Vale salientar que a formação de osso de boa qualidade é de extrema importância para reduzir o potencial de recidiva (ILIZAROV, 1989a).

Conforme Bell e Guerrero (2008), a distração osteogênica pode ser dividida em quatro etapas: osteotomia, latência, distração e consolidação. A osteotomia divide o osso em dois segmentos, preservando ao máximo o suprimento sanguíneo, o periósteo e o endósteo. A segunda etapa, a latência, consiste no período entre o procedimento cirúrgico e o início da tração dos segmentos ósseos, tempo em que se permite a formação do calo reparador e alguma regeneração dos tecidos moles, em especial do periósteo e vasos sanguíneos, bem como a proliferação de células osteogênicas. O período de latência pode variar de cinco a sete dias até quatorze a vinte e um dias. Esse tempo maior foi estimado antes dos estudos de Ilizarov (1989a, 1989b), baseado em ossos dos membros e apoiado na hipótese de principiar-se uma consolidação do calo ósseo após esse prazo. De acordo com Constantino *et al.* (1990), contudo, o período de latência para os ossos da face não deve ultrapassar a dez dias, pois o suprimento sanguíneo é muito rico no sistema estomatognático e uma deposição óssea mais rápida do que nos ossos longos pode ser esperada. A terceira etapa é da distração ou período de separação gradual do osso por ativação do aparelho. Ilizarov (1989a) afirmou que a ativação deveria ser feita no ritmo de 1 mm por dia, dividido em quatro incrementos de 0,25 mm

a cada 6 horas. Ativações menores que 0,5 mm por dia poderiam causar união prematura dos segmentos, enquanto ativações maiores que 1,5 mm por dia não permitiriam a união entre eles. Finalmente, a última etapa é a da consolidação, que se estende do fim das ativações de distração até a maturação do novo osso formado, momento em que o aparelho pode ser removido.

A deposição óssea ocorre em toda a fenda, mas se inicia nas extremidades da osteotomia. Nesses locais, espículas ósseas delgadas se orientam na direção da distração, estendendo-se das margens para o centro, onde ainda não há tecido calcificado (BELL; GUERRERO, 2008). Karaharju-Suvanto, Karaharju e Ranta (1990) avaliaram a distração osteogênica realizada em mandíbulas de ovelhas em crescimento, sendo que a primeira evidência radiográfica de deposição óssea ocorreu três semanas depois do fim da distração.

Há na literatura uma certa controvérsia quanto ao tipo de osso que se forma na fenda da distração. Aronson *et al.* (1990) sugeriram que o novo osso é inicialmente formado por ossificação intramembranosa, no que são acompanhados por Ilizarov (1989a), Delloye *et al.* (1990) e Nuntanaranont, Suttapreyasri e Vongvatcharanon (2014). Ahn e Kim (2011), em um experimento em que realizaram osteotomia unilateral na mandíbula de coelhos, observaram ossificação endocondral com acentuada hipertrofia dos condrócitos, condição igualmente percebida por Kumabe *et al.* (2020), que fizeram osteotomia transversal na tibia de coelhos. LI *et al.* (2002), em corticotomia bilateral em mandíbula de cabritos, perceberam ossificação intramembranosa e endocondral acontecendo simultaneamente, assim como nos estudos de Cai *et al.* (2017) e de Ploder *et al.* (1999) em experimento com ovelhas, de Rauch *et al.* (2000) e Yazawa *et al.* (2003), ambos empregando tibia de coelho. Bell e Guerrero (2008) relatam distração osteogênica em nove macacos, ocasião em que encontraram formação óssea intramembranosa com alguns focos de ossificação endocondral. Komuro *et al.* (1994), que estudaram histologicamente mandíbulas de coelhos, observaram formações cartilaginosas no estágio inicial em 9 entre 10 coelhos, apesar da quantidade de cartilagem ter variado de um coelho para outro. Quatro semanas depois do fim da distração, as formações cartilaginosas desapareceram, sugerindo que o novo osso é formado parcialmente por ossificação endocondral, mas também sofre remodelação.

Um terceiro tipo de ossificação, denominado ossificação transcondroide, tem sido relacionado aos preenchimentos das fendas criadas pela distração osteogênica, via de regra acompanhada de ossificação intramembranosa ou endocondral. Furuta *et al.* (2007), em um estudo sobre distração osteogênica conduzido com osteotomia cortical em coelhos, descreveram a ocorrência de ossificação endocondral e transcondroide aparecendo juntas no preenchimento da fenda.

A definição do tipo de ossificação que está em curso pode requerer meios especiais de identificação das células atuantes a partir do tipo de colágeno presente na matriz extracelular regional. Um recurso é o da imunofluorescência (MIZOGUCHI; TORIYA; NAKAO, 2013), outro é por técnica de hibridização local, expondo o RNA envolvido com produção de um ou outro tipo de colágeno (YASUI *et al.*, 1997).

Apesar de o tecido ósseo finalizado apresentar exatamente as mesmas características histológicas, independentemente do processo de ossificação que o originou (KATCHBURIAN; ARANA, 2017), o volume final e a resistência inicial, assim

como o surgimento de inclusões fibrosas e eventuais pseudartroses (STIRLING *et al.*, 2020) merecem atenção durante a regeneração óssea. Em razão da importância do processo de ossificação no transcurso das distrações osteogênicas, com possibilidade de intervir e controlar a evolução da neoformação óssea e, conseqüentemente, alcançar melhor resultado final, é que este trabalho pretende oferecer alguma contribuição.

2 METODOLOGIA

Publicações que apresentassem dados histológicos do tecido ósseo formado por distração osteogênica nos maxilares foram selecionados dos sítios de busca Cochrane Library, Embase Elsevier, PubMed, LILACS, Google Scholar e SciELO. Os artigos foram destacados e avaliados primariamente quanto ao tipo de ossificação observado. Secundariamente, consideraram-se aspectos relacionados ao espécime, ao ato cirúrgico e ao processo de distração. Quanto ao espécime, além do tipo de cobaia, o local da intervenção e o estágio de maturação esquelética mereceram atenção. Quanto à cirurgia, interessavam o método e o instrumental empregado na separação dos segmentos ósseos e o tratamento conferido aos tecidos moles adjacentes. Finalmente, quanto ao processo de distração, atenção foi dirigida ao dispositivo empregado e à estabilidade oferecida, ao tempo de latência e à frequência de ativações. O intervalo de tempo para a seleção das publicações foi definido pelo marco da adoção definitiva da técnica de distração osteogênica para correção de deficiências maxilares, portanto de 1989 até os dias atuais. O tipo de pesquisa é de uma revisão bibliográfica narrativa, descritiva-explicativa e qualitativa, de caráter básico. Foram empregados, em português e em inglês, os descritores distração osteogênica, ossificação e histologia, inter-relacionados com os operadores booleanos E e OU. Os critérios de inclusão adotados foram artigos científicos que apresentassem experimentos sobre o tema com documentação histológica comprobatória do tipo de ossificação mencionado e rigor metodológico na descrição e na condução. Dentre os critérios de inclusão, a necessidade de conter imagens histológicas dos resultados dos experimentos ou algum método de identificação tecidual teve caráter imprescindível. Como critérios de exclusão, em contraposição, trabalhos desprovidos de imagens histológicas ou de exames que confirmassem os resultados apresentados foram descartados. Em obediência ao critério das imagens, os trabalhos de revisão em geral também foram excluídos. Por outro lado, livros-texto sobre ciências básicas foram consultados para embasarem as discussões sobre as características do ambiente em que se desenvolvem os processos de ossificação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A definição do tipo de ossificação que acontece em procedimentos de distração nos maxilares permitirá estabelecer comparações com o que acontece em outras regiões do corpo. Definida a questão local, abre-se um leque de oportunidades para pesquisas que irão valorizar ou relativizar a influência de alguns aspectos diferenciadores entre regiões, como a vascularização, a possibilidade de estabilização e a origem embrionária dos ossos envolvidos.

Uma variável que caracteriza o sistema estomatognático é, sem dúvida, o vasto

suprimento sanguíneo com grande quantidade de anastomoses, o que garante aporte volumoso e permanente de sangue aos ossos da face (TEIXEIRA; REHER; REHER, 2020). A irrigação sanguínea pode definir o tipo de ossificação e a velocidade do preenchimento ósseo (CONSTANTINO *et al.*, 1990). Como ocorre em uma fratura, espera-se que, durante o processo de distração osteogênica, o suprimento sanguíneo aumente para a reconstituição dos tecidos da região. Realmente, já foi constatado que o suprimento sanguíneo durante a distração osteogênica chega a variar de 160% a 300% acima do normal e permanece 30% a 40% maior que o normal durante a fase de consolidação (BELL; GUERRERO, 2008). Rahal *et al.* (2001) avaliaram histologicamente a distração osteogênica em cães e concluíram que há evidência de maior número de novos vasos sanguíneos no local da distração, em comparação ao lado não operado.

A razão de se estabilizar uma fratura esquelética com osteossíntese, placas diretas, gesso ou aparelhos de fixação externa é para permitir a completa reparação por tecido ósseo e evitar a formação de pseudartrose (STIRLING *et al.*, 2020). Os ossos maxilares são sede de inserções musculares múltiplas, dispostas em variadas direções e, muitas vezes, com sentidos antagônicos e em áreas praticamente adjacentes (NETTER, 2018). Assim, a obtenção de estabilidade é crítica por natureza e tende a agravar-se à medida que se afastam as bordas osteotomizadas em um processo de distração osteogênica. Fatores como estabilidade de fixação dos cotos, tempo e frequência das ativações, bem como diferenças relacionadas à espécie, incluindo anatomia estrutural, são críticos para a estabilidade e podem determinar um relativo compartilhamento entre formação intramembranosa e endocondral, assim como a formação de fibroses.

Embriologicamente, segundo Nanci (2019), o esqueleto facial tem origem intramembranosa na maxila e no corpo da mandíbula e endocondral na cartilagem articular da articulação temporomandibular, que é uma região não envolvida em distrações, e na sínfise, onde ocorre fechamento muito precoce, no primeiro ano de vida. Portanto, a presença de ossificação endocondral observada nas distrações em região de sínfise mandibular não deveria levar à suposição de que a origem embriológica exerceria alguma influência, até mesmo porque processos semelhantes acontecem em outras regiões maxilares, no corpo (BLOCK *et al.*, 1995) e no processo alveolar (CHIAPASCO *et al.*, 2004) e mandibulares (BASA *et al.*, 2000), no corpo (AYOUB *et al.*, 2001), no ramo (CANO *et al.*, 2006) e no osso alveolar (BIANCHI *et al.*, 2008), todos locais cuja ossificação original é exclusivamente intramembranosa.

Outros aspectos com potencial para influenciar no tipo de ossificação dizem respeito ao procedimento de distração em si e à técnica cirúrgica, como aventado por Vale (2014), que atribuiu a ossificação endocondral encontrada particularmente em algumas lâminas correspondentes aos cortes sagitais vestibulares de seu experimento ao trauma cirúrgico muito mais agressivo nessa região anatômica. Um outro fator biomecânico importante que poderá influenciar os resultados obtidos é a velocidade e ritmo da distração (ILIZAROV, 1989b). De fato, velocidades de distração distintas podem ter efeitos diferentes no tecido ósseo neoformado, de acordo com os efeitos tensão-estresse (MEHROTRA *et al.*, 2012). Carter *et al.* (1998), em um estudo sobre o padrão de forças aplicadas no espaço de distração e nos segmentos proximais do osso nativo, baseados em análise de elementos finitos, concluíram que a diferenciação das células mesenquimatosas em tecido ósseo, cartilagem ou tecido fibroso depende do

binômio tensão-estresse aos quais os tecidos são sujeitos durante a distração. A formação do tecido ósseo ocorre nas regiões sujeitas a uma pressão hidrostática média e com as forças de tensão baixas ou moderadas. A cartilagem forma-se nas regiões da pressão hidrostática com maior compressão. A elevada força de tensão parece ser um estímulo para a formação de tecido fibroso. Esse conceito sugere que a estimulação mecânica pode ser responsabilizada por alteração de fenótipo celular. Há considerável convergência entre autores de que a magnitude diária da tensão mecânica pode influenciar o tipo de fenótipo celular que surge no interior do espaço de distração, levando a diferentes preenchimentos do defeito com tecido ósseo, tecido cartilaginoso ou tecido fibroso (ISAKSSON *et al.*, 2007; SENCIMEN *et al.*, 2007; MAEDA *et al.*, 2008).

A ossificação é geralmente classificada em dois tipos: uma forma direta, intramembranosa, e uma forma indireta, endocondral. Na cabeça humana, segundo Katchburian e Arana (2017), a ossificação intramembranosa é tipicamente vista durante o desenvolvimento embrionário da calota craniana, mas também em vários outros sítios onde não há modelo cartilaginoso pré-existente, como na totalidade dos ossos da face, onde novo osso é formado diretamente por osteoblastos diferenciados. A ossificação endocondral é vista durante o desenvolvimento embrionário de ossos longos. A formação de novo osso pode ser considerada como endocondral quando cartilagem é formada primeiro e depois é substituída por novo osso. Na placa epifisária de crescimento, por exemplo, uma estrutura bem definida de cartilagem em repouso, proliferativa, hipertrófica e calcificada é primeiramente estabelecida por condrócitos em diferenciação. A matriz de cartilagem calcificada é então invadida por capilares e um novo osso é depositado por osteoblastos no espaço previamente ocupado por condrócitos hipertróficos.

Nas distrações osteogênicas estudadas nos maxilares, os achados histológicos observados durante a latência, ou seja, no tempo entre a cirurgia e a alongação, demonstram que o vão criado pela osteotomia torna-se cercado por um calo cartilaginoso externo, e as corticais proximais e distais são cobertas por um calo ósseo derivado do periósteo. O córtex interno ao sítio da osteotomia é ocupado por pontes de calos oriundas do endósteo, formando trabéculas ósseas imaturas. A formação de calo após osteotomia segue o curso normal do reparo em fraturas, como confirmam Kumabe *et al.* (2020).

Quando se inicia a alongação, ou seja, o distanciamento gradual dos cotos gerados pela osteotomia, conforme descrevem Bell e Guerrero (2008), o calo inicialmente é alongado e separado em segmentos distal e proximal. A fenda de distração é preenchida com tecido fibroso longitudinalmente orientado e por vasos sanguíneos recém-formados. Nos limites distal e proximal do tecido fibroso, o calo cartilaginoso torna-se hipertrófico e um novo osso é formado por ossificação endocondral. O tecido contendo condrócitos hipertróficos é invadido por capilares e um novo osso é depositado na superfície da cartilagem erodida. Com cerca de 10 a 20 dias de distração, o calo cartilaginoso é progressivamente reabsorvido e substituído por osso de formação intramembranosa. Novas trabéculas ósseas são formadas longitudinalmente ao vetor da tensão nos limites distal e proximal da zona de crescimento fibrosa. Osteoblastos, pré-osteoblastos e células tipo fibroblastos ficam arranjadas longitudinalmente de acordo com seu estágio de diferenciação. Surge uma proliferação celular nas pontas das novas

colunas ósseas. Os tecidos neoformados orientam-se longitudinalmente seguindo a direção das forças de distração e ossificam-se de forma centrípeta, desde os segmentos ósseos originais até o centro do calo de distração.

Enquanto células osteogênicas alinham-se longitudinalmente ao vetor da tensão, uma típica formação endocondral é observada como predominante em um primeiro estágio, mas ossificação intramembranosa torna-se predominante em estágios mais tardios (YASUI *et al.*, 1997). Considerando-se que, quanto maior o distanciamento maior a possibilidade de instabilidade, uma análise mais superficial poderia levar ao entendimento de que seria de se esperar o contrário. Todavia, em uma fase mais tardia, poderá haver tempo suficiente para o preenchimento da fenda por tecido base para a ossificação, consequência de uma condição formadora já estabelecida. Nas fases iniciais, o sistema de resposta ao estímulo distrator está em formação e, portanto, mais sujeito a carências nutricionais e mecânicas. De qualquer forma, a associação de ossificação intramembranosa e ossificação endocondral em um mesmo ambiente exposto a variados estímulos biomecânicos, como nos ossos maxilares, é perfeitamente compreensível. É o que se depreende da pesquisa de Vale (2014), na qual o processo de osteogênese intramembranosa foi o mecanismo de ossificação mais frequentemente observado nos grupos estudados, embora não exclusivo, sendo verificável a presença de tecido cartilaginoso num nítido processo de ossificação endocondral em algumas situações.

De acordo com Furuta *et al.* (2007), em meio às ossificações intramembranosa e endocondral, um terceiro mecanismo de formação óssea diretamente a partir de células tipo condrócitos dá origem ao designado osso condroide, um tecido intermediário entre osso e cartilagem, localizado entre o tecido fibroso e o novo osso nas distrações osteogênicas. A matriz desse osso condroide é mais parecida com osso do que cartilagem, mas as células são indistinguíveis de condrócitos. Células arredondadas tipo condrócitos e células pequenas tipo osteócitos coexistem, formando arranjos colunares no osso condroide. Uma transição de tecido fibroso a tecido ósseo, via osso condroide, acontece gradual e consecutivamente. Observação tridimensional do osso condroide, em cortes sequenciais, evidenciam ausência de invasão por capilares durante a transição de cartilagem a osso. Essa formação de osso transcondroide é claramente diferente da ossificação endocondral, na qual a cartilagem é invadida por capilares e novo osso é depositado na superfície da cartilagem erodida. A ossificação transcondroide, transcorrendo em região interposta a tecido ósseo e tecido fibroso, determinando um perfil tecidual atípico, intermediário entre tecido ósseo e tecido cartilaginoso, formado diretamente a partir de condrócitos, vai se efetivando sem invasão capilar. Durante a ossificação transcondroide, o tecido ósseo é formado por células semelhantes a condroblastos, sem que ocorram, no entanto, os processos sequenciais típicos da ossificação endocondral, com a transição gradual do tecido cartilaginoso em tecido ósseo, como já postulavam Yasui *et al.* (1997) e Cho *et al.* (2005). Galotto *et al.* (1994) sugeriram que alguns condrócitos hipertróficos não calcificam, mas sofrem diferenciação em células tipo osteoblastos e participam da formação inicial de osso. Se este é o caso, um tecido composto de osso e cartilagem deve ser produzido, a menos que os condrócitos transformem-se em osteoblastos muito rapidamente. Células tipo condrócitos e células tipo osteócitos parecem coexistir no osso condroide sem limites claramente definidos. O arranjo colunar dessas células sugere que foram derivadas de

uma célula mesenquimal comum, e observação cuidadosa das secções histológicas confirmam a transição gradual de cartilagem para osso, via osso condroide (OLIVEIRA, 2006).

Poder-se-ia supor que a distância entre os segmentos ósseos, aliada à influência das inserções musculares em direções diversas e às vezes antagônicas, determinariam algum grau de instabilidade, o suficiente para dificultar a invasão capilar que caracteriza a ossificação endocondral. A ossificação transcondroide seria, portanto, uma ossificação de área ampla, daí os condrócitos, porém desprovida da vascularização ideal para a tipificação exata de osteogênese endocondral.

A visualização direta de preparados histológicos permite a distinção entre os processos de ossificação intramembranoso e endocondral. Para bem avaliar um tipo de ossificação intermediário, entretanto, é preciso alçar mão de técnicas mais sofisticadas de pesquisa, como a imunofluorescência, que possibilita identificar as células envolvidas em um processo osteogênico evidenciando-se os produtos celulares na matriz em formação. Assim se aprendeu, por exemplo, que colágeno tipo X sempre está presente em áreas imediatamente à frente da margem de mineralização da matriz cartilaginosa. Em um trabalho que visava observar o crescimento ósseo promovido por aparelho ortopédico funcional sobre a cartilagem articular da articulação temporomandibular, Mizoguchi, Toriya e Nakao (2013) apontaram para a existência de um osso condroide na zona de transição entre a ossificação endocondral na cartilagem articular e a ossificação intramembranosa do restante da região condilar, revestida por periósteo. O mesmo estudo, baseado na identificação de colágeno tipo I e tipo II, indicou também que a cartilagem condilar da mandíbula torna-se uma fibrocartilagem com o avançar da idade e reafirmou que o colágeno tipo X desempenha um papel central na linha de frente da mineralização.

Outro método de identificação das células envolvidas é a técnica de hibridização *in situ* usando RNA complementar (RNAc) (YASUI *et al.*, 1997). Esses estudos demonstram que a matriz extracelular de uma placa epifisária em crescimento consiste principalmente de colágeno tipo II e quantidades menores do tipo IX e X. A distribuição de colágeno tipo I e tipo II é quase sempre a mesma na cartilagem articular. Em contraste, o colágeno tipo I encontra-se presente em todas as camadas celulares da cartilagem condilar. A presença de colágenos tipo I e II dividindo a mesma matriz extracelular também está presente na cartilagem fibrosa e nos discos intervertebrais. A distribuição do tipo de colágeno nos diferentes tecidos reflete a ação das forças biomecânicas que agem sobre aquele tecido. Colágeno tipo I é o principal componente de tecidos conjuntivos, incluindo pele e osso, enquanto o tipo II é cartilagem específico. E, como já mencionado, o colágeno tipo X é conhecido por ser sintetizado pelos condrócitos hipertróficos das cartilagens de crescimento e ter um importante papel no início da calcificação. Pelo método da hibridização, foi possível demonstrar que, pelo menos temporariamente, as células do osso condroide expressam RNAm para colágeno tipo II. Embora não demonstrem características morfológicas clássicas de condrócitos, revelam-se condroblastos que se diferenciam diretamente em células formadoras de tecido ósseo (YASUI *et al.*, 1997), sublimando as reconhecidas etapas observadas em uma ossificação endocondral. Nos experimentos conduzidos por esses autores, um sinal positivo para RNAm de colágeno tipo I foi detectado em osteoblastos envolvendo

trabéculas de novo osso, durante a ossificação endocondral. O mesmo sinal também foi detectado em condrócitos e células alongadas tipo fibroblastos, mas não em osteócitos. O sinal positivo para RNAm de colágeno tipo II foi detectado apenas em condrócitos diferenciados, enquanto condrócitos hipertróficos expressaram positividade para RNAm de colágeno tipo X. Durante a ossificação intramembranosa, o sinal positivo para RNAm de colágeno tipo I foi detectado em osteoblastos, pré-osteoblastos e células tipo fibroblastos, mas não em osteócitos. Nenhum sinal de evidência para RNAm de colágeno tipo II nem para tipo X foi detectado em células envolvidas em ossificação intramembranosa. Já durante a formação transcondroide, um sinal positivo para RNAm de colágeno tipo I foi observado em células tipo fibroblastos, tipo condrócitos e células tipo osteócito jovem. Osteócitos bem diferenciados localizados na matriz óssea densa não apresentaram esse sinal. O sinal positivo de RNAm de colágeno tipo II foi detectado não apenas em células tipo condrócito, mas também em algumas que não tinham aspecto histológico de condrócito. Um pouco de células expressaram colágenos tipo I e II simultaneamente, sugerindo que elas estavam trocando seu fenótipo. Um sinal positivo para RNAm de colágeno tipo X foi ocasionalmente detectado em algumas células tipo condrócito. Essas células não necessariamente se parecem com condrócitos em seções histológicas padrão, mas foram consideradas condrócitos jovens sofrendo diferenciação em células formadoras de osso. Condrócitos mudando seu fenótipo para colágeno são conhecidos há algum tempo por expressarem tanto colágeno tipo I como tipo II (SCAMMELL; ROACH, 1996).

Embora não haja evidência direta ainda, pode-se considerar que as células envolvidas em formação de osso transcondroide temporariamente expressam fenótipos de cartilagem e, então, abreviando etapas e sobretudo camadas, transformam-se diretamente em osteócitos que sobrevivem no osso condroide até que o tecido seja reabsorvido e remodelado para osso de fato. O osso condroide então estaria provendo uma rigidez mecânica temporária, outrora manifestada como desejável para o calo por alguns autores, como Ilizarov (1989a), Aronson *et al.* (1990) e Delloye *et al.* (1990).

O tecido transcondroide já foi encontrado em diferentes regiões craniofaciais, incluindo a sínfise mandibular, o osso alveolar (AKIMOTO *et al.*, 1991), a cavidade articular e a cartilagem condilar (LUDER; SCHROEDER, 1992; MIZOGUCHI *et al.*, 1993). Além disso, o osso condroide pode ser observado em formação óssea ectópica induzida por proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), como revelado por Yazawa *et al.* (2003).

Os estudos de imuno-histoquímica conduzidos por Mizoguchi *et al.* (1993), Mizoguchi *et al.* (1997) e Sasano *et al.* (1997) já haviam demonstrado uma intensa reação da matriz para o colágeno tipo I e uma fraca ou dormente reação pericelular para colágeno tipo II no osso condroide. Esses padrões de coloração diferem marcadamente daqueles da ossificação intramembranosa e endocondral. Colocalização de ambos tipos de colágeno também é observada na cartilagem condilar, mas o padrão de coloração difere daquele do osso condroide (MIZOGUCHI *et al.*, 1993). Além disso, uma glicoproteína osso-específica, a osteocalcina, e colágeno tipo X condrócito hipertrófico-específico estão presentes na matriz extracelular do osso condroide. (LUDER; SCHROEDER, 1992).

São evidências suficientes que permitem inferir que os três tipos de ossificação se sobrepõem nas distrações osteogênicas dos maxilares, variando o predomínio de

acordo com os diversos fatores determinantes de uma ou outra e que foram discutidos neste estudo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns experimentos exibiram ossificação intramembranosa, outros encontraram ossificação endocondral e um terceiro padrão, classificado como transcondroide, também tem sido relatado cada vez com mais frequência. Apesar de os primeiros trabalhos suscitarem alguma polêmica, com opiniões antagônicas sobre ossificação intramembranosa e endocondral, atualmente parece haver convergência no entendimento de que ambos os tipos coabitam o preenchimento das fendas criadas em distrações osteogênicas. Além disso, a observação do processo de ossificação transcondroide concomitante aos demais é cada vez mais presente. Algumas variáveis anatômicas regionais, como vascularização e inserções musculares, e procedimentais, como a técnica cirúrgica, a tensão e a estabilidade oferecida ao longo do processo de distração, têm potencial indutor para o tipo de ossificação e podem ser exploradas para assegurar um bom resultado final.

REFERÊNCIAS

- AHN, S. Y.; KIM, S. G. Condylar cartilaginous changes after mandibular distraction osteogenesis in rabbits. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, [S. l.], v. 112, n. 4, p. 416-422, out. 2011.
- AKIMOTO, S. *et al.* Morphological characterization of chondroid bone on the alveolar crest of the neonatal rat mandible. **Jpn Oral Biol**, [S. l.], v. 33, p. 396-399, 1991.
- ARONSON, J. *et al.* The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. **Clin Orthop**, [S. l.], v. 241, p. 106-116, 1990.
- AYOUB, A. F. *et al.* Segmental mandibular reconstruction by microincremental automatic distraction osteogenesis: an animal study. **Br J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], p. 356-364, 2001.
- BASA, S. *et al.* Reconstruction of a large mandibular defect by distraction osteogenesis: a case report. **J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], n. 12, p. 1425-1428, dez. 2000.
- BELL, W. H.; GUERRERO, C. A. **Distração osteogênica do esqueleto facial**. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BIANCHI, A. *et al.* Alveolar distraction osteogenesis versus inlay bone grafting in posterior mandibular atrophy: a prospective study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo**, [S. l.], n. 105, p. 282-292, 2008.

BLOCK, M. S. *et al.* Anterior maxillary advancement using tooth-supported distraction osteogenesis. **J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], n. 53, p. 561-565, 1995.

CAI, M. *et al.* Application of a newly designed mandibular distraction device for navigation surgery in goats. **J Craniomaxillofac Surg**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 1704-1709, out. 2017.

CANO, J. *et al.* Consolidation period in alveolar distraction: a pilot histomorphometric study in the mandible of the beagle dog. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 380-391, maio/junho 2006.

CARTER, D. R. *et al.* Mechanobiology of skeletal regeneration. **Clin Orthop Relat Res**, [S. l.], v. 355, p. 41-55, out. 1998.

CHIAPASCO, M. *et al.* Alveolar distraction osteogenesis vs. vertical guided bone regeneration for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 1-3-year prospective study on humans. **Clin Oral Implants Rev**, [S. l.], n. 1, p. 82-95, 2004.

CHIAPASCO, M.; ZANIBONI, M.; RIMONDINI, L. Autogenous onlay bone grafts vs. alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 2-4-year prospective study on humans. **Clin Oral Implants Res**, [S. l.], n. 4, p. 432-440, 2007.

CHO, B. C. *et al.* The effect of chitosan bead encapsulating calcium sulfate as an injectable bone substitute on consolidation in the mandibular distraction osteogenesis of a dog model. **J oral Maxillofac Surg**, [S. l.], v. 63, p. 1753-1764, 2005.

CONSTANTINO, P. D. *et al.* Segmental mandibular regeneration by distraction osteogenesis: An experimental study. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 116, p. 535-545, 1990.

DELLOYE, C. *et al.* Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening: an experimental study. **Clin Orthop**, [S. l.], v. 250, p. 34-42, 1990.

FURUTA, N. *et al.* Morphological features of cartilage observed during mandibular distraction in rabbits. **Int J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 243-249, março 2007.

GALOTTO, M. *et al.* Hypertrophic chondrocytes undergo further differentiation to osteoblast-like cells and participate in the initial bone formation in developing chick embryo. **J Bone Miner Res**, [S. l.], v. 9, p. 1239-1249, 1994.

ILIZAROV, G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I: the influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. **Clin Orthop Relat Res**, [S. l.], n. 238, p. 249-281, jan. 1989a.

ILIZAROV, G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part II: the influence of the rate and frequency of distraction. **Clin Orthop Relat Res**, [S. l.], n. 239, p. 263-285, julho 1989b.

ISAKSSON, H. *et al.* Bone regeneration during distraction osteogenesis: Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. **Journal of Biomechanics**, [S. l.], v. 40, n. 9, p. 2002-2011, 2007.

KARAHARJU-SUVANTO, T.; KARAHARJU, E. O.; RANTA, R. Mandibular distraction. An experimental study on sheep. **J Craniomaxillofac Surg**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 280-283, ago. 1990.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2017.

KOMURO *et al.* The histologic analysis of distraction osteogenesis of the mandible in rabbits. **Plast Reconstr Surg**, [S. l.], v. 94, n. 1, p. 152-159, julho 1994.

KUMABE, Y. *et al.* Percutaneous CO2 Treatment Accelerates Bone Generation During Distraction Osteogenesis in Rabbits. **Clin Orthop Relat Res**, [S. l.], v. 478, n. 8, p. 1922-1935, ago. 2020.

LI, J.H. *et al.* Mode of new bone formation following distraction osteogenesis in mandibular lengthening. **Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 83-85, março 2002.

LUDER, H. U.; SCHROEDER, H. E. Light and electron microscopic morphology of the temporomandibular joint in growing and mature crab-eating monkeys (*Macaca fascicularis*): the condylar calcified cartilage. **Anat Embryol**, [S. l.], v. 185, p. 189-199, 1992.

MAEDA, A. *et al.* Orthodontic treatment combined with mandibular distraction osteogenesis and changes in stomatognathic function. **Angle Orthod**, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 1125-1132, nov. 2008.

MEHROTRA, D. *et al.* Reconstruction of ramus-condyle unit with transport distraction osteogenesis: Report of eight cases and review of literature. **J Oral Biol Craniofac Res**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 144-148, 2012.

MIZOGUCHI, I. *et al.* Presence of chondroid bone on rat mandibular condylar cartilage; an immunohistochemical study. **Anat Embryol**, [S. l.], v. 187, p. 9-15, 1993.

MIZOGUCHI, I. *et al.* Localization of types I, II and X collagen and osteocalcin in intramembranous, endochondral and chondroid bone of rats. **Anat Embryol**, [S. l.], v.

196, p. 291-297, 1997.

MIZOGUCHI, I.; TORIYA, N.; NAKAO, Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. **Japanese Dental Science Review**, [S. l.], n. 49, p. 139-150, 2013.

NANCI, A. **Tem Cate histologia oral**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2019.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2018.

NUNTANARANONT, T.; SUTTAPREYASRI, S.; VONGVATCHARANON, S. Quantitative expression of bone-related cytokines induced by mechanical tension-stress during distraction osteogenesis in a rabbit mandible. **J Investig Clin Dent**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 255-265, nov. 2014.

OLIVEIRA, C. **Distração Osteogênica Médio-Sagital da Mandíbula: Avaliação em Modelos de Estudo**. 2006. 151 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Ortodontia e Ortopedia Facial) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Araraquara, 2006.

PLODER, O. *et al.* Mandibular lengthening with an implanted motor-driven device: preliminary study in sheep. **Br J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 273-276, ago. 1999.

RAHAL, S. C. *et al.* Avaliação histológica da regeneração óssea do rádio e ulna em cães submetidos ao alongamento com o fixador de Ilizarov. **Braz J vet Res anim Sci**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 122-126, 2001.

RAUCH, F. *et al.* Temporal and spatial expression of bone morphogenetic protein-2, -4, and -7 during distraction osteogenesis in rabbits. **Bone**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 453-459, set. 2000.

SASANO, Y. *et al.* BMPs induce endochondral ossification in rats when implanted within a carrier made of fibrous glass membrane. **Anat Rec**, [S. l.], v. 247, p. 472-478, 1997.

SCAMMELL, B. E.; ROACH, H. I. A new role for the chondrocytes in fracture repair: endochondral ossification includes direct bone formation by former chondrocytes. **J Bone Miner Res**, [S. l.], v. 11, p. 737-745, 1996.

SENCIMEN, M. *et al.* Histomorphometrical analysis of new bone obtained by distraction osteogenesis and osteogenesis by periosteal distraction in rabbits. **Int J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 235-242, mar. 2007.

STIRLING, P. H. C. *et al.* Patient-reported outcomes after corrective osteotomy for a symptomatic malunion of the distal radius. **The Bone & Joint Journal**, [S. l.], v. 102-B, n. 11, p. 1542-1548, nov. 2020.

TEIXEIRA, L. S.; REHER, P.; REHER, V. S. **Anatomia aplicada à Odontologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2020.

VALE, F. **Distração osteogênica mandibular dento-ancorada**: estudo experimental. 2014. 270 f. Tese (Doutorado em Medicina Dentária, Ortodontia) – Universidade de Coimbra, Portugal, 2014.

YASUI, N. *et al.* Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. **J Bone Joint Surg**, [S. l.], n. 79-B, p. 824-830, 1997.

YAZAWA, M. *et al.* Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. **J Oral Maxillofac Surg**, [S. l.], v. 61, n. 5, p. 587-592, maio 2003.