



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA REGENERAÇÃO ALVEOLAR
APÓS EXTRAÇÃO**

Trabalho submetido por

Maria Duarte Malho

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA REGENERAÇÃO ALVEOLAR
APÓS EXTRAÇÃO**

Trabalho submetido por

Maria Duarte Malho

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Mestre João Carvalho Gomes

E co-orientado por

Prof. Doutor Paulo Maia

Outubro 2021

AGRADECIMENTOS

Sinto a maior gratidão pela disponibilidade e confiança do Mestre João Carvalho Gomes e do Prof. Doutor Paulo Maia, que aceitaram prontamente caminhar ao meu lado nesta etapa final do meu curso. Fico-lhes especialmente grata por me terem guiado ao longo deste desafio, mas também pela forma como me guiaram em cirurgia oral, da primeira à última aula...

Agradeço ao Mestre João Veiga, ao Prof. Doutor Paulo Maurício, aos Professores de Periodontologia; indispensavelmente, ao restante corpo docente, funcionários e colegas do Instituto Universitário Egas Moniz, que não só tornaram o sonho possível, como numa experiência inesquecível.

Ao Núcleo de Estudantes de Medicina Dentária da Associação Académica do Instituto Universitário Egas Moniz, ao André Júdice, Filipe Leitão Moreira, Tiago Carvalho, e a todos os outros membros desta família desde o início ao fim. À Associação Nacional de Estudantes de Medicina Dentária.

À minha família. Aos meus avós, os pilares da família. Aos meus pais, os meus grandes mestres. À minha irmã, o outro lado da mesma moeda.

Ao Afonso, pela sua fé inabalável em mim. Ao Bernardo, pela força constante que me deu. Ao Viriato, pela ajuda que nunca me negou. À Maria João, Nuno, Ricardo e Francisco, pela amizade independente do tempo e espaço. À Andreia, à Marta, ao Javier e à Paloma, parceiros na clínica, amigos no mundo inteiro.

Eternamente grata.

RESUMO

A extração dentária é um procedimento clínico indicado nas situações em que um dente não pode ser reabilitado ou mantido em condições aceitáveis do ponto de vista funcional ou estético. Após o procedimento de extração, vai-se seguir um processo de remodelação e reabsorção óssea que frequentemente termina numa diminuição do volume de tecidos duros e moles locais. Podem existir fenómenos de reabsorção óssea tais que impossibilitem a reabilitação, principalmente quando o planeamento passa pela reabilitação dos mesmos com implantes osteointegrados, pelo que o tempo para a colocação destes deve ser ponderado.

Várias técnicas têm sido desenvolvidas para minimizar ao máximo as alterações no volume ósseo consequentes à extração dentária, permitindo preservar o alvéolo e obter o melhor resultado em termos de saúde, função e estética. Uma das formas de melhorar a regeneração alveolar é simplesmente uma técnica de extração o mais atraumática possível. Prever a extensão e a magnitude das mudanças dimensionais pós-extração em função de características específicas do doente e do local do dente perdido é especialmente importante para tomar decisões clínicas quando se planeia a sua substituição.

Com base na revisão da bibliografia existente, o objetivo deste projeto foi expor as diferentes possibilidades terapêuticas pós-extracionais, abordando a influência que as diferentes técnicas pós-extrações possam assumir, incluindo as de preservação alveolar e de regeneração óssea, regeneração óssea guiada, utilização de materiais de enxerto e utilização de biomateriais.

Para a realização desta monografia, foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Cochrane Library e SCOPUS, incluindo artigos com texto disponível online em inglês, português e espanhol, com datas de publicação entre 2001 a 2021, dando principal relevância aos artigos dos últimos 5 anos (2016 a 2021).

Palavras-chave: perda óssea alveolar, remodelação óssea, enxerto ósseo alveolar, regeneração óssea oral, regeneração após extração.

ABSTRACT

Dental extraction is a clinical procedure indicated in cases where a tooth cannot be rehabilitated or maintained in acceptable conditions from a functional or aesthetic point of view. After the extraction procedure, a process of bone remodeling and resorption will follow, which often ends in a decrease in the volume of local hard and soft tissue. There may be such phenomena of bone resorption that may compromise rehabilitation, especially when osseointegrated implants are planned to be used, so the time for placement of these must be considered.

Several techniques have been developed to minimize as much as possible the changes in bone volume resulting from tooth extraction, allowing to maintain the alveolus and obtain the best result in terms of health, function and aesthetics. One of the ways to improve alveolar regeneration is simply an extraction procedure as atraumatic as possible. Predicting the extent and magnitude of post-extraction dimensional changes as specific patient characteristics and the location of the missing tooth is especially important for decision-making when clinics are planning to replace the tooth.

Based on the review of the existing bibliography, the objective of this project was to expose different post-extraction therapeutic alternatives, addressing the influence that these techniques can assume, including alveolar preservation and bone regeneration techniques, such as guided bone regeneration, use of graft materials and use of biomaterials.

To carry out this monograph, a bibliographic search was carried out in the PubMed, MEDLINE, Cochrane Library and SCOPUS databases, including articles with text available online in English, Portuguese and Spanish, with publication data between 2001 and 2021, giving relevance to articles of the last 5 years (2016 to 2021).

Keywords: alveolar bone loss, bone remodeling, alveolar bone graft, oral bone regeneration, regeneration after extraction.

Índice

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	15
2.1. PERIODONTO	15
2.1.1. Tecido ósseo	18
2.1.1.1. Homeostase óssea	22
2.1.1.1. Osso alveolar	25
2.2. EXTRAÇÃO DENTÁRIA	28
2.2.3. Principais complicações	28
2.2.4. Extração convencional vs extração minimamente invasiva	29
2.3. ALTERAÇÕES DOS TECIDOS ALVEOLARES APÓS EXTRAÇÃO	33
2.3.1. Cicatrização óssea	36
2.3.1.1. Fase inflamatória	36
2.3.1.2. Fase proliferativa ou reparadora	37
2.3.1.3. Fase de maturação ou remodelação	38
2.3.2. Cicatrização óssea por primeira e segunda intenção	38
2.3.3. Cicatrização alveolar	39
2.3.2.1. Fatores envolvidos na regeneração óssea alveolar	39
2.3.2.2. Composição do alvéolo após extração	41
2.3.2.3. Classificação do alvéolo após extração	42
2.4. IMPORTÂNCIA DA REGENERAÇÃO ALVEOLAR	45
2.5. PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA REGENERAÇÃO ALVEOLAR APÓS EXTRAÇÃO	46
2.5.1. Fatores e técnicas que aceleram a cicatrização	46
2.5.1.1. Células-tronco mesenquimais pluripotentes (MSCs)	47
2.5.1.2. Fatores de crescimento	47
2.5.1.2.1. Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	48
2.5.1.2.2. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	49
2.5.1.2.3. Fator de crescimento transformador beta (TGF- β)	50
2.5.1.2.4. Proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs)	50
2.5.1.2.5. Fator de crescimento fibroblasto (FGF)	51

2.5.1.3. Concentrados de plaquetas	52
2.5.1.3.1. Fibrina rica em plaquetas (PRF)	52
2.5.1.3.2. Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF)	54
2.5.2. Enxertos e substitutos ósseos	55
2.5.2.1. Enxertos ósseos autógenos (autoenxertos) e isógenos (isoenxertos)	58
2.5.2.2. Enxertos ósseos alógenos (aloenxertos)	59
2.5.2.3. Enxertos ósseos xenógenos (xenoenxertos)	60
2.5.2.4. Materiais aloplásticos (biomateriais)	60
2.5.2.4.1. Hidroxiapatite (HA)	61
2.5.2.4.2. Fosfato de cálcio (TCP) e fosfato de cálcio bifásico (BCP)	61
2.5.2.4.3. Sulfato de cálcio (CaS)	62
2.5.2.4.4. Polímeros	62
2.5.2.4.5. Biovidros	63
2.5.3. Princípio da regeneração óssea guiada (ROG)	63
2.5.3.1. Membranas	64
2.5.3.1.1. Membranas não reabsorvíveis	65
2.5.3.1.2. Membranas reabsorvíveis	66
2.5.4. Colocação de implantes	67
III. CONCLUSÃO	69
IV. BIBLIOGRAFIA	73

Índice de Figuras

Figura 1 - Anatomia do processo alveolar no suporte de um dente totalmente erupcionado e componentes do osso alveolar (Adaptado de Ramalingam, 2020)

Índice de tabelas

Tabela 1 - Princípios para uma Extração Dentária Atraumática (Singla & Sharma, 2020)

Tabela 2 - Fatores biológicos envolvidos na formação e regeneração óssea (Giannobile et al., 2019)

Tabela 3 - Diferentes sistemas de classificação do osso alveolar (Adaptado de Ramalingam, 2020)

Lista de abreviaturas/Siglas

BCP - Fosfato de cálcio bifásico

BMPs - Proteínas morfogenéticas

BMU - Unidade multicelular básica

DFDBA - Aloenxertos de osso liofilizado desmineralizado

e-PTFE - Politetrafluoroetileno expandido

FDA - *Food and Drug Administration*

FDBA - Aloenxertos de osso liofilizado

FGFs - Fator de crescimento de fibroblastos

GDF - Fatores de diferenciação de crescimento

HA - Hidroxiapatite

IL-1 - Interleucinas 1

IL-6 - Interleucina 6

IL-6 - Interleucinas 6

JEC - Junção cimento-esmalte

L-PRF - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas

M-CSF - Fator estimulante de colônias de macrófagos

MSCs ou **CTMS** - Células-tronco (células estaminais) mesenquimais pluripotentes comuns

NCPs - Proteínas não colagénicas

OPG - Osteoprotegerina

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

PDL - Ligamento periodontal

PHEMA - Polihidroxietilmetacrilato

PLA - Polímero reabsorvível de ácido polilático

PMMA - Polimetilmetacrilato

PRF - Fibrina rica em plaquetas

PRP - Plasma rico em plaquetas

RANK - Recetor ativador do fator nuclear kappa- β

RANKL - Recetor ativador do fator nuclear kappa- β ligante

rhPDGF-BB - Fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante BB

ROG - Regeneração óssea guiada

RTG - Regeneração tecidual guiada

SGF - Fator de crescimento esquelético

TCP - Fosfato de cálcio

TGF- β - Fator de crescimento transformador

TNF - Fator de necrose tumoral

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

β -TCP - Hidroxiapatite e beta-fosfato tricálcico

I. INTRODUÇÃO

A extração dentária é um dos procedimentos terapêuticos mais frequentes em Medicina Dentária. É um procedimento clínico indicado nas situações em que um dente não pode ser reabilitado ou mantido em condições aceitáveis do ponto de vista funcional ou estético (Tonetti et al., 2000). O periodonto é um tecido dependente do dente que o suporta e se desenvolve quando os dentes erupcionam. Além da perda de função mastigatória e estética, uma extração dentária irá igualmente desencadear uma série de eventos fisiopatológicos considerados uma resposta normal do organismo que resultam na remodelação das estruturas anatómicas circundantes, nomeadamente atrofia do osso alveolar e do tecido gengival, devido à sua perda de função (Araújo, Silva, Misawa, & Sukekava, 2015; Pietrokovski & Massler, 1967). Assim, ao mesmo tempo que a cicatrização dos tecidos duros e moles do alvéolo pós-extração ocorre, também os tecidos duros e moles do local da extração se remodelam continuamente, mesmo após a regeneração do alvéolo com osso recém-formado (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Pietrokovski, Starinsky, Arensburg & Kaffe, 2007).

É essencial repor o dente após uma extração dentária de forma a manter a sua função (mastigatória e estética) e existem várias maneiras de remediar essa perda. Uma das soluções a considerar são os implantes dentários. No entanto, procedimentos de extração mais complicados podem provocar perda óssea adicional, devido a trauma cirúrgico. Podem existir, ainda, fenómenos de reabsorção óssea mais extremos que impossibilitem a reabilitação, principalmente quando o planeamento passa pela reabilitação dos mesmos com implantes osteointegrados, pelo que o tempo para a colocação destes deve ser ponderado (Kao, 2008; Tonetti et al., 2000; Tomlin, Nelson, & Rossmann, 2014). Assim, considerando a relevância do tecido ósseo, várias técnicas têm sido desenvolvidas para minimizar ao máximo as alterações no volume ósseo consequentes à extração dentária, permitindo preservar e regenerar o alvéolo e obter o melhor resultado em termos de saúde, função e estética (Morjaria et al., 2014). Uma das formas de melhorar a regeneração alveolar é simplesmente uma técnica de extração o mais atraumática possível (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018; Morjaria, Wilson & Palmer, 2012).

Prever a extensão e a magnitude das mudanças dimensionais pós-extração em função de características específicas do doente e do local do dente perdido é especialmente

importante para tomar decisões clínicas quando se planeia substituir o dente (Araujo & Lindhe, 2005).

Com base na revisão da bibliografia existente, o objetivo deste projeto é comparar as diferentes possibilidades terapêuticas pós-extracionais, abordando a influência que as diferentes técnicas pós-extrações possam assumir, incluindo as de preservação alveolar e de regeneração óssea, tais como a regeneração óssea guiada, utilização de materiais de enxerto e utilização de biomateriais. Pretende-se concluir acerca da técnica que promove maior e melhor regeneração óssea após a extração de um ou mais dentes erupcionados.

Para a realização desta monografia, foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Cochrane Library e SCOPUS, incluindo artigos com texto disponível online em inglês, português e espanhol, com datas de publicação entre 2001 a 2021, dando principal relevância aos artigos dos últimos 5 anos (2016 a 2021). A fim de centrar a pesquisa em artigos que descrevem estratégias de regeneração alveolar pós-extração, foram utilizados os seguintes descritores «alveolar bone loss», «bone remodeling», «alveolar bone grafting», «oral bone regeneration», «regeneration after extraction».

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. PERIODONTO

O periodonto é o termo que descreve coletivamente os tecidos de suporte de um dente e é composto pelo periodonto protetor ou marginal (gengiva) e o periodonto de inserção ou sustentação (ligamento periodontal, cemento radicular e o próprio osso alveolar), tendo como função primordial a união do dente ao osso e a manutenção da integridade da superfície da mucosa mastigatória (Karring & Løe, 1970; Avila-Ortiz, Chambrone & Vignoletti, 2019).

A gengiva é um tecido molde e representa a parte da mucosa mastigatória que reveste a crista do processo alveolar e circunda a porção cervical dos dentes, estabelecendo continuidade entre o epitélio da mucosa oral e o epitélio juncional (Melcher, 1976; MacBeth et al., 2016). É composta por epitélio gengival externo, epitélio do sulco, epitélio de união e tecido conjuntivo gengival. Pode ser classificada em três tipos, relativamente à sua localização - gengiva marginal ou livre, gengiva aderida e gengiva interdentária. A primeira é composta por epitélio oral, epitélio do sulco e epitélio juncional; é fenosteadada em redor da porção cervical dos dentes. A segunda, está firmemente aderida ao osso através do perióstio e cemento radicular por fibras de colagénio e prolonga-se desde a livre até à mucosa alveolar. A terceira compõe-se pela papila interdentária de epitélio queratinizado (Monje et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

O ligamento periodontal (PDL) é uma rede fibrosa, ancorada e firmemente alinhada de um lado com o cemento da raiz dos dentes e do outro lado com o osso alveolar da mandíbula e maxila e une o cemento ao alvéolo através do tecido conjuntivo fibroso de colagénio tipo I (fibras de *Sharpey*). Este ligamento tem como função fornecer estabilidade mecânica e, por outro lado, proteger o dente e osso alveolar das forças resultantes da mastigação. O ligamento periodontal é basicamente composto por tecido conjuntivo especializado único, fibroblastos formando as fibras de colagénio (Karring & Løe, 1970; Monje et al., 2015).

O cemento é o tecido mineralizado que cobre toda a superfície da raiz, não sendo visível em saúde periodontal, e tendo uma espessura mínima na junção amelo-cementária e máxima em redor do ápex. A sua principal função é a ancoragem do dente com as fibras principais e o osso alveolar. O cemento tem sido historicamente classificado em cemento

celular e acelular por inclusão ou não de cementócitos, tendo estes tipos diferentes de cimento diferentes funções e localizações. Geralmente, o cimento acelular (primário) é fino e cobre a raiz cervical, auxiliando a fixação do dente, enquanto o cimento celular (secundário) espesso cobre a raiz apical, auxiliando na absorção das cargas mecânicas. O cimento contém dois tipos de fibras, isto é, fibras extrínsecas (*Sharpey*) que são extremidades embutidas das fibras principais e fibras intrínsecas que são fibras do próprio cimento. É composto por 55% de material orgânico (colagénio tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas e água) e 45% de material inorgânico (hidroxiapatite, e fosfato de cálcio amorfo) (Karring & Loe, 1970; MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016).

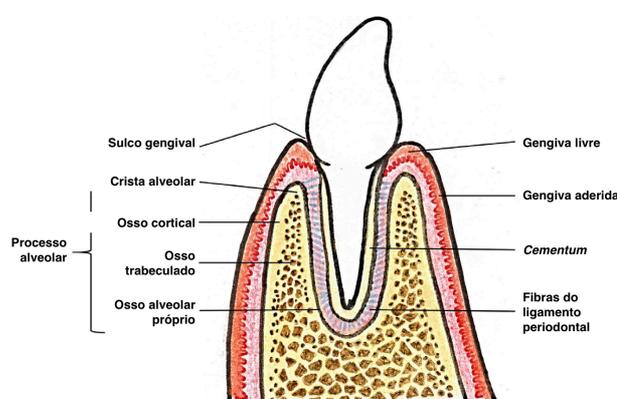


Figura 1 - Anatomia do processo alveolar no suporte de um dente totalmente erupcionado e componentes do osso alveolar (Adaptado de Ramalingam, 2020)

O osso alveolar (OA) é a camada de tecido ósseo que reveste o alvéolo dentário composta por 60% de material inorgânico, 25% de material orgânico e 15% de água (Avila-Ortiz, Chambrone & Vignoletti, 2019; Saffar, Lasfargues & Cherruah, 1997). Juntamente com o cimento radicular e o ligamento periodontal, constitui o aparelho de fixação dos dentes, sendo o tecido de suporte mais importante para os mesmos, cuja função principal é distribuir e reabsorver as forças geradas pela mastigação e outros contactos dentários (Melcher, 1976; Monje et al., 2015).

Existe a possibilidade de microrganismos e toxinas invadirem os tecidos periodontais permeáveis, provocando um processo inflamatório tal que a gengiva se torne inflamada, leucócitos e anti-toxinas migrem para o local para combater a infecção bacteriana e quanto mais a inflamação progride, mais fino se torna o epitélio juncional, menos protegido fique o ligamento periodontal e o restante periodonto, eventualmente evoluindo para periodontite. As

células inflamatórias concomitantes com a periodontite provocam a reabsorção óssea alveolar pela estimulação da migração dos osteoclastos pelos mediadores químicos como a interleucina 6 (IL-6) e o recetor ativador do fator nuclear kappa-β ligante (RANKL). Assim, a periodontite é uma doença infecciosa crónica multifatorial (envolvendo vários fatores etiológicos e de risco) com elevada prevalência mundialmente sendo a causa mais comum de destruição periodontal - perda do ligamento periodontal e osso alveolar - levando conseqüentemente à perda dos dentes e à redução substancial da saúde oral e qualidade de vida (Melcher, 1976; Monje et al., 2015). É encontrada em 20 a 50% da população adulta global (Avila-Ortiz, Chambrone & Vignoletti, 2019; Monje et al., 2015). Os seus fatores de risco podem ser não modificáveis (sexo, idade, genética e certas condições sistémicas) ou modificáveis (como tabagismo, alcoolismo, estilo de vida e stress). Pode ter início na infância ou adolescência, mas é mais prevalente na terceira década de vida (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016). Os efeitos da periodontite são hemorragia gengival, possivelmente abscessos, mobilidade dentária, recessões gengivais e, eventualmente, sensibilidade radicular e alteração da posição dentária (Monje, et al., 2015).

Os objetivos da terapia periodontal incluem a interrupção da progressão da doença periodontal, controlando-a e prevenindo a sua recidiva, mas também a regeneração dos tecidos periodontais danificados, promovendo a formação de osso alveolar, cemento e estruturas do ligamento periodontal. Isto porque mesmo quando o periodonto está parcialmente destruído, as suas células têm a capacidade de o regenerar (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Persson, Rollender, Laurell & Persson, 1998). Assim sendo, após terapia periodontal, desencadear-se-á imediatamente o processo de cicatrização, através de uma cascata celular altamente organizada e regulada por mediadores químicos ambientais e locais (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Saffar, Lasfargues & Cherruah, 1997).

Relativamente às técnicas de tratamento periodontal, o alisamento radicular é a técnica (não cirúrgica) *gold standard* para o tratamento da periodontite, acreditando-se que tenha resultados eficazes mesmo em dentes com destruição periodontal extensa. O alisamento radicular reduz a hemorragia gengival aproximadamente em 45% das situações (Hathaway-Schrader & Novince, 2021). No entanto, esta remoção mecânica não elimina todos os agentes patogénicos presentes devido à complexa anatomia da raiz do dente, pelo que este tratamento convencional deve ser acompanhado pelo uso de antibióticos e anti-sépticos (Karring & Løe,

1970; Avila-Ortiz, Chambrone & Vignoletti, 2019). Este tratamento periodontal, embora permita evitar a progressão da doença, não permite recuperar o tecido epitelial perdido inicialmente (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Monje et al., 2015).

Várias terapias regenerativas do tecido periodontal, como regeneração de tecido guiada, enxerto ósseo e colocação de vários biomateriais, como proteínas da matriz do esmalte, plasma rico em plaquetas (PRP), têm sido rotineiramente utilizadas na prática clínica por décadas (Isaksson, 2012).

2.1.1. Tecido ósseo

O osso, enquanto órgão, é constituído pela camada cartilaginosa das articulações, a cartilagem calcificada na placa de crescimento (em indivíduos em crescimento), o espaço medular e as estruturas ósseas mineralizadas corticais e esponjosas ou trabeculares. Por outro lado, enquanto tecido ósseo, ao contrário da maioria dos tecidos conjuntivos, é mineralizado (Florencio-Silva et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997) e pode ser dividido em dois tipos de tecidos: esponjoso - rede trabecular com medula óssea no seu interior - e cortical - composto por minerais cristalinos inorgânicos. O osso cortical inclui a maior parte da massa óssea e da função mecânica, localizando-se na camada externa dos ossos longos, enquanto o osso esponjoso, trabecular ou medular menos denso, serve para redirecionar as tensões originadas na proximidade das articulações dos movimentos para a cortical mais forte, entre outras funções, encontrando-se nos ossos chatos, cubóides e nas extremidades dos longos (Florencio-Silva et al., 2015; Ramalingam, 2020).

O osso, constituído por quatro tipos de células – osteoblastos, células de revestimento ósseo, osteócitos e osteoclastos - é um órgão dinâmico e o único que sofre continuamente reabsorção (destruição cumprindo um processo fisiológico necessário para a homeostase) e neoformação (remodelação óssea) através da ação coordenada dos tipos celulares que o constituem e que se organizam numa estrutura anatómica temporária, a unidade multicelular básica (BMU) (Chen et al., 2018; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

Os osteoblastos, além de outras células dos tecidos conjuntivos (fibroblastos, condrócitos, mioblastos e adipócitos), derivam das células-tronco (células estaminais) mesenquimais pluripotentes comuns (MSC), responsáveis por ter uma linhagem

osteoprogenitora. Esta diferenciação ocorre pela expressão de genes específicos e uma sequência de etapas programadas, incluindo a síntese de proteínas morfogenéticas (BMPs) e a expressão de fatores de transcrição, na qual a via Wnt desempenha um papel crucial, que em última análise conduz à diferenciação dos osteoblastos. Outros fatores, tais como o fator de crescimento fibroblasto, microRNAs e a conexina 43 representam um papel importante nesta diferenciação celular (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Ramalingam, 2020).

Os osteoblastos são células responsáveis pela deposição da matriz óssea que ocupam 4-6% de todas as células ósseas residentes no corpo. Localizam-se na extremidade do osso, numa monocamada. Forram a superfície exterior do osso e estão organizadas num periósteo, contendo fibras de colagénio densamente concentradas. São poliédricas, cúbicas ou cilíndricas, com uma apresentação de longos prolongamentos citoplasmáticos e um único núcleo que está ligado à membrana e afastado do osso recém-formado (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Florencio-Silva et al., 2015; Ramanlingam, 2020).

Compõem parte da matéria orgânica da matriz óssea ou osteóide através da secreção de vesículas com elevadas quantidades de fosfatase alcalina, cálcio e fosfato, subsequentemente transformados em hidroxiapatite. Isto é possível devido à sua morfologia de células sintetizadoras de proteínas que as caracterizam, tais como a presença de um abundante retículo endoplasmático rugoso, um proeminente aparelho de Golgi e várias vesículas secretas (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Florencio-Silva et al., 2015; Ramanlingam, 2020). À medida que amadurecem, quando já se apresentam como uma única camada de células contendo os elementos anteriormente referidos, a partir do estágio final de diferenciação dos osteoblastos, estas células podem sofrer apoptose ou tornarem-se osteócitos ou células de revestimento ósseo (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Chen et al., 2018).

Assim e em síntese, além de contribuírem para a formação de osso, regulam ativamente a formação e função dos osteoclastos, a homeostase das células-tronco hematopoiéticas, afetam o metabolismo energético, a fertilidade masculina e a cognição pela libertação de osteocalcina, exercendo funções de célula endócrina, pois libertam fatores de regulação de longo alcance (Capulli, Paone & Rucci, 2014).

As células de revestimento ósseo são osteoblastos de forma plana e em estado estático (G0) que revestem as superfícies ósseas, não formando nem reabsorvendo osso (local em que não ocorre nem reabsorção, nem formação óssea). Têm um perfil plano e fino com um citoplasma que se estende ao longo da superfície óssea com poucos organelos citoplasmáticos.

Exercem uma atividade secretora e esta secreção depende do estado fisiológico do osso, pelo que estas células podem recuperar a sua atividade secretora à medida que aumentam de tamanho e assumem uma aparência cúbica. As suas funções precisas não estão ainda cobertas na literatura, porém acredita-se que impedem a interação direta entre osteoclastos e a matriz óssea quando a reabsorção não deveria ocorrer e participam na diferenciação dos osteoclastos, produzindo osteoprotegerina (OPG) e o ativador do recetor do fator nuclear kappa- β ligant (RANKL) (Florencio-Silva et al., 2015). RANKL, um membro da família do fator de necrose tumoral (TNF) é a citocina osteoclastogénica necessária para a diferenciação de células precursoras, isto é, quando o RANKL se liga ao seu recetor RANK, ativa a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos maduros.

Os osteócitos são as células mais diferenciadas da linhagem mesenquimatosa ou osteoblástica, com maior representação no tecido ósseo (90-95%), encontram-se dentro de lacunas na matriz óssea mineralizada, têm uma meia-vida de 25 anos, e têm uma morfologia estrelada ou dendrítica (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Florencio-Silva et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

Embora consideradas células passivas durante muitos anos, hoje em dia, aceitam-se as múltiplas funções importantes na formação de osso. Têm uma função mecânica e sensível, que se deve à sua localização estratégica dentro das células da matriz óssea, à forma e disposição espacial que estes osteócitos apresentam, de acordo com a função de deteção e transporte de sinais, bem como à tradução de estímulos mecânicos e sinais bioquímicos num fenómeno chamado efeito piezoelétrico, em que os osteócitos convertem estímulos mecânicos em sinais bioquímicos que não são conhecidos (Florencio-Silva et al., 2015). Além disso, devido às suas projeções citoplasmáticas, estabelecem a comunicação intercelular com os osteócitos vizinhos, através de junções de fendas, incluindo o caso das superfícies ósseas periosteais e endocorticais, permitindo a distribuição das moléculas segregadas por eles pelo osso e medula óssea (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Ramanlingam, 2020). Desempenham papéis na remodelação óssea pela regulação da formação e reabsorção óssea - produzem esclerostina (SOST) que inibe a diferenciação dos osteoclastos quando inibe a via de transcrição Wnt/beta-catenina e produzem RANKL que estimula a osteoclastogénese (Capulli, Paone & Rucci, 2014).

Em síntese, devido à sua natureza altamente dinâmica e capacidade de remodelação em resposta a forças funcionais fisiológicas, os osteócitos são considerados mecanorreceptores.

Esta propriedade dos osteócitos orienta os osteoclastos e os osteoblastos para a reabsorção e formação óssea, respetivamente (Ramanlingam, 2020).

Os osteoclastos são células gigantes especializadas na quebra da matriz mineralizada (osso, dentina, cimento) associados à reabsorção óssea - a sua principal e delicada tarefa é dissolver cristais de fosfato e cálcio, e conseqüentemente o colagénio, extraindo-os da matriz óssea calcificada. Então, ao contrário dos osteoblastos ricos em fosfatase alcalina, os osteoclastos são ricos em fosfatase ácida e têm uma função fagocítica (Ramanlingam, 2020). Para exercerem esta função, têm estruturas altamente especializadas (vários núcleos, retículo endoplasmático e um aparelho de Golgi bem desenvolvido) e desempenham um papel patogénico na produção excessiva de reabsorção óssea que pode ser observada em processos patológicos, tais como artrite, cancro e osteoporose (Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997; Florencio-Silva et al., 2015).

São células multinucleadas, terminalmente diferenciadas, formadas sob a influência de vários fatores a partir de células mononucleares da mesma linhagem das células estaminais hematopoiéticas. Estes osteoclastos, sendo derivados de células hematopoiéticas, inclusivamente membros da família monócito-macrófago, são atraídos para a corrente sanguínea através de fatores, tais como fosfato-1, circulam pela área e são atraídos para superfícies ósseas onde são reabsorvidos por quimiocinas e outros fatores que formam células multinucleadas responsáveis pela reabsorção óssea (Capulli, Paone & Rucci, 2014).

Enquanto os osteoblastos se transformam em osteócitos quiescentes após a formação óssea, os osteoclastos são removidos por apoptose, após a conclusão das suas funções de reabsorção (Ramanlingam, 2020). Os monócitos precursores dos osteoclastos têm recetores ativadores do fator nuclear kappa- β (RANK) que se ligam ao fator estimulante de colónias de macrófagos (M-CSF), enviado pelos osteócitos e pelas células de revestimento ósseo, estimulando a proliferação dos osteoclastos, assim como a ligação do RANKL ao RANK aos mesmo precursores (Monje et al., 2015).

A sua composição e características arquitetónicas variam com a idade, género, espécie e o local estudado, e pode ser afetado por doenças e tratamentos (Ramanlingam, 2020). Além de ser composto pela matriz celular, a matriz extracelular envolve: material orgânico, predominantemente colagénio tipo I (90%), proteínas não colagénicas (10%); e material inorgânico, mineral (65%), água (10%) e lípidos (1%). Estes componentes têm funções mecânicas e metabólicas. No entanto, em maior proporção, encontra-se a sua fase mineral -

fundamentalmente um análogo da hidroxiapatite [Ca₁₀ (PO₄)₆ (OH)₂] (Florencio-Silva et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

A parte orgânica do osso consiste principalmente em colagénio tipo I (90%), proteínas não colagénicas (NCPs) (5%) ou lípidos (2%). As proteínas da matriz extracelular do osso são frequentemente classificadas em dois grupos principais: proteínas estruturais (colagénio e fibronectina) e proteínas com funções especializadas. Estas últimas estão envolvidas na regulação do diâmetro das fibras de colagénio; servem como moléculas de sinalização, fatores de crescimento ou enzimas (Chen et al, 2018).

O colagénio tipo I, uma molécula helicoidal tripla única, consiste em duas cadeias α 1 de aminoácidos idênticas e uma cadeia α 2, estruturalmente semelhante, mas geneticamente diferente (Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997; Ramalingam, 2020).

As proteínas não colagénicas (NCPs) contribuem com 10-15% do conteúdo total de proteína óssea e aproximadamente 2% do peso total do osso. Têm papéis importantes na organização da matriz extracelular, coordenam as interações matriz mineral e matriz celular e regulam o processo de mineralização óssea (Chen et al., 2018; Florencio-Silva et al., 2015).

Os lípidos, que constituem cerca de 3% da matriz óssea total, são conhecidos por serem importantes para a função celular, regulando o fluxo de iões e sinalizando moléculas para dentro e para fora das células (Ramalingam, 2020; Florencio-Silva et al., 2015).

O tecido ósseo exerce funções no corpo como locomoção, suporte, proteção de tecidos (órgãos internos, tecidos moles e músculos), armazenamento de cálcio e fosfato. Segundo evidências científicas mais recentes, é também um tecido central na homeostase de todo o corpo, sendo este outro parâmetro, além de ser mineralizado, que o diferencia dos demais tecidos conjuntivos do corpo (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Ramalingam, 2020).

2.1.1.1. Homeostase óssea

Homeostase é o processo onde ocorre um equilíbrio dinâmico, essencial para a fisiologia normal de uma célula ou organismo. Homeostasia celular, especificamente, refere-se ao equilíbrio adequado entre síntese e degradação, em que as células continuam a consumir energia através do metabolismo e ao mesmo tempo sintetizando continuamente nova energia (Florencio-Silva, 2015).

O tecido ósseo está envolvido na homeostase de numerosos processos biológicos que dependem de concentrações intracelulares e extracelulares adequadas, sendo um órgão endócrino que regula a homeostase em iões minerais (tais como cálcio, fósforo e magnésio) e a homeostase da medula óssea para “hematopoiese” (Persson, Rollender, Laurell & Persson, 1998; Chen et al., 2017).

Relativamente ao tecido ósseo, a homeostase esquelética ocorre quando as ações osteoclastos-osteoblastos são balanceadas, e não há ganho/perda líquida de tecido ósseo. A perda óssea esquelética ocorre quando as ações das células osteoclásticas excedem as das células osteoblásticas, havendo uma perda líquida de tecido ósseo. Consequentemente, para ocorrer uma homeostase óssea, é necessário que haja um equilíbrio entre a reabsorção óssea causada por osteoclastos e a formação óssea por osteoblastos. A osteoprotegerina (OPG) impede a reabsorção óssea (liga-se ao RANKL, inviabilizando que o RANKL se ligue ao RANK, recetores dos precursores dos osteoclastos e dos osteoclastos, para inibir a síntese dos mesmos) e esclerostina, produzida pelos osteócitos em resposta às moléculas inflamatórias prostaglandinas, inibe a formação de osso pelos osteoblastos. Quando há um desequilíbrio neste processo, doenças como a má absorção e a osteoporose podem originar-se. Portanto todos os mecanismos que regulam esta comunicação constante entre osteoclastos e osteoblastos são fundamentais para manter a biologia das células ósseas (Chen et al., 2018; Hathaway-Schrader & Novince, 2021).

A reabsorção ocorre através da libertação de substâncias ácidas pelos osteoclastos (enzimas lisossomais), que formam um ambiente ácido no qual os sais minerais do tecido ósseo são dissolvidos. As restantes substâncias orgânicas são removidas pelas enzimas e pela fagocitose osteoclástica. A osteoclastogénese depende criticamente de duas citocinas, a saber, fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF ou CSF-1) e ativador do recetor do fator nuclear kappa- β ligante (RANKL). Ambas as proteínas existem na forma solúvel e ligadas à membrana e são produzidas por células do estroma da medula e osteoblastos. Assim, o recrutamento de osteoclastos do seu precursor mononuclear é criticamente dependente da presença de células não hematopoiéticas que residem na medula óssea. Os osteoclastos são móveis e capazes de migrar sobre a superfície óssea (Jeffcoat, Lewis & Wang, 2000). Aderem ativamente à superfície óssea através de prolongamentos celulares, formando a “sealed zone” que demarca a zona de osso a reabsorver, e produzem fossos lacunares denominados de *Howship's lacunae* (Holtrop & King, 1977; Takito, Inoue & Nakamura, 2018). Após a reabsorção óssea, os osteoclastos secretam sinais anabólicos que causam células estaminais

mesenquimais e osteoblastos a iniciar a osteogênese na fenda de reabsorção ou onde a remodelação irá ocorrer (Capulli, Paone & Rucci, 2014).

A remodelação óssea ocorre nas superfícies ósseas subperiosteais, corticais e trabeculares - tanto o osso esponjoso, como o cortical são constantemente remodelados em resposta ao deslocamento dentário e às alterações das forças funcionais que atuam sobre os dentes (Guo et al., 2021). A remodelação do osso trabecular começa com a reabsorção da superfície óssea por osteoclastos. Após a reabsorção, num curto período de tempo, os osteoblastos começam a depositar novo osso e eventualmente forma-se uma nova unidade óssea multicelular (Persson, Hollender, Laurell & Persson, 1998; Guo et al., 2021). É portanto um processo contínuo e equilibrado, possibilitando a renovação de 5 a 20% do osso, 5% do osso cortical, e 20% do osso trabecular, anualmente (Jeffcoat et al., 2000; Hathaway-Schrader & Novince, 2021), mas possivelmente, a partir dos cinquenta anos de vida, predomina a reabsorção e a massa óssea diminui (Jeffcoat et al., 2000; Chen et al., 2018). Quando há reabsorção óssea, os osteoclastos são responsáveis pela libertação de enzimas e ácidos que degradam as fibras de colagénio e dissolvem os sais minerais (Capulli, Paone & Rucci, 2014). Diariamente e concomitantemente, é reabsorvido osso pelos osteoclastos e formado osso pelos osteoblastos, originando assim dois processos diferentes de reparação do tecido ósseo, a modelação e a remodelação. O osso sofre modelação quando se forma novo osso sem que tenha existido uma reabsorção óssea prévia; e remodelação quando existiu primeiro uma fase de reabsorção óssea (Guo et al., 2021). Naturalmente, durante o crescimento, a modelação óssea ocorrerá alterando a forma e o tamanho do osso, e a remodelação óssea será responsável por formar novo tecido ósseo quando ocorrerem lesões ósseas (Florencio-Silva, 2015).

Fatores locais e fatores sistémicos influenciam a homeostase óssea alveolar - presença de fatores de crescimento, vascularização, estabilidade e células ósseas viáveis. Um *cross-talk* entre osteoblastos e osteoclastos - os osteoblastos influenciam a formação de osteoclastos. Por outro lado, os processos de remodelação óssea mediados por osteoclastos são modulados por forças de carga mecânica, as interações de sinalização parácrina/justácrina entre as células ósseas próximas e as células do sistema imunológico, sinalização endócrina induzida pelas hormonas circulantes e fatores imunitários. O fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF) é um fator secretado ou citocina transmembrana produzida por osteoblastos que interagem com seu recetor C-FMS expresso na superfície de pré-osteoclastos, promovendo

assim a sua proliferação e diferenciação (Chen et al., 2018). Os biofilmes orais polimicrobianos afetam a homeostase, uma vez que estes biofilmes acionam uma resposta imunológica que afeta o equilíbrio referido anteriormente. A inflamação crônica sustentada interrompe as ações "acopladas" dos osteoclastos-osteoblastos, o que acaba na destruição do osso alveolar (Hathaway-Schrader & Novince, 2021).

2.1.1.1. Osso alveolar

O osso alveolar, também chamado de processo alveolar, é exclusivo da maxila e da mandíbula, desenvolvendo-se oclusalmente ao osso basal, é definido como a parte da maxila e da mandíbula que forma e suporta as bases dentárias (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Schropp, Wenzel, Kostopoulos & Karring, 2003). Os processos alveolares na maxila encontram-se na parte superior da boca, logo abaixo do seio maxilar, e os na mandíbula encontram-se na parte inferior da boca, logo acima do osso mandibular (Monje et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruah, 1997), estendendo-se a partir do osso basal e formando uma fronteira entre a porção exterior da maxila e a porção interior da mandíbula, não havendo, no entanto, um limite anatômico preciso entre a porção basal ou corpo da maxila/mandíbula e os próprios processos alveolares (Pietrokovsky *et al.*, 2007). Os alvéolos dentários ou cavidades alveolares são as cavidades que abrigam as raízes dos dentes, ou seja, as divisões compartimentadas do osso alveolar onde os dentes estão inseridas, separados uns dos outros por septos ósseos interalveolares (Schropp, Wenzel, Kostopoulos & Karring, 2003).

As paredes dos alvéolos são revestidas com osso cortical (tábua óssea cortical lingual e vestibular), e a área entre os alvéolos e entre as paredes ósseas compactas dos maxilares é ocupada por osso esponjoso (Monje et al., 2015). O espaço medular do osso alveolar, que está localizado entre as superfícies endocorticais das placas corticais e ao redor do osso trabecular interposto, é intercalado com medula hematopoiética, adipócitos e vasos sanguíneos (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Sodek, Granss & McKee, 2000).

O osso alveolar propriamente dito é uma camada de osso de 0,1-0,4 mm de espessura que reveste o alvéolo e é denominado lâmina dura ou cribiforme, sendo perfurado por numerosos canais de *Volkman* através dos quais vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas passam do osso alveolar para o ligamento periodontal (Monje et al., 2015). Estas fibras nervosas que se inserem e passam continuamente da lâmina dura para o ligamento periodontal são chamadas fibras de *Sharpey* (Hathaway-Schrader & Novince, 2021;

Ramalingam, 2020). Resumidamente, as superfícies do osso alveolar são revestidas por membranas (ligamento periodontal, periósteo, endósteo) que têm um suprimento sanguíneo denso e servem como uma fonte robusta de células progenitoras. Funcionalmente e estruturalmente, este osso tem muitas características em comum com a camada de cimento das superfícies das raízes (Monje et al., 2015; Rao, Wang, Kalliecharan, Heersche & Sodek, 1979). As placas corticais lingual e vestibular fundem-se com o osso alveolar propriamente dito na crista óssea alveolar, que geralmente é paralela à junção cimento-esmalte (JEC) e está a uma distância de 1–2 mm apical desta (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Ramalingam, 2020).

Este tecido conjuntivo mineralizado exclusivo da maxila e mandíbula é formado por componentes inorgânicos (aproximadamente 23%), componentes orgânicos (aproximadamente 37%) e água (aproximadamente 40%), tais como os outros ossos do corpo (Ramalingam, 2020).

À semelhança dos outros tecidos ósseos, o osso alveolar é composto por uma matriz orgânica, predominantemente de proteínas colagénicas. Enquanto que no restante tecido ósseo, esta fase orgânica consiste principalmente em colagénio tipo I (90%) (Gassner, 2017), no osso alveolar, consiste em tipo I (95%) (em que dentro das mesmas se depositam cristais de hidroxiapatite) (Bronckers et al, 1986; Rao et al., 1979), tipo V (5%) e tipo III e tipo XII em quantidades vestigiais (Karimbux et al., 1992; Ramanlingam, 2020). Os osteoblastos são responsáveis pela síntese dos colágenos tipos I, V e XII, o colágeno tipo III é secretado pelos fibroblastos (Ramalingam, 2020).

Enquanto que no restante tecido ósseo, as proteínas não colagénicas, proteoglicanos e glicoproteínas representam 5% da matriz orgânica, no osso alveolar representam aproximadamente 8%. São estas osteocalcina, osteonectina, osteopontina, sialoproteínas, proteoglicanos, fosfoproteína e proteínas morfogénicas ósseas (BMP), entre outras (Sidek, Ganss & McKee, 2000; Ramalingam, 2020).

O desenvolvimento do osso alveolar segue de perto o desenvolvimento da maxila e da mandíbula por meio da ossificação membranosa. No entanto, embora o desenvolvimento maxilar e mandibular começa entre a quarta e a sexta semana de vida intrauterina, o desenvolvimento do osso alveolar não começa até a formação dos dentes, ou seja, o desenvolvimento dentário e o do osso alveolar coincidem temporalmente (Ramalingam, 2020; Saffar, Lasfargues & Cherruah, 1997) e regride naturalmente quando os dentes são perdidos,

logo tanto a formação como a preservação do processo alveolar dependem da presença contínua de dentes no rebordo alveolar. O processo alveolar começa a formar-se com a deposição de minerais em pequenas bolsas na matriz mesenquimatosa que envolve os gomos dos dentes. Estas pequenas áreas mineralizadas aumentam de tamanho, fundem-se e são reabsorvidas e remodeladas até se formar uma massa contínua de osso em torno dos dentes totalmente erupcionados (Ramalingam, 2020).

O desenvolvimento concomitante da tríade de tecidos periodontais resulta na incorporação de fibras do ligamento periodontal tanto no cemento quanto no osso alveolar propriamente dito. O ligamento periodontal aumenta progressivamente em comprimento em resposta à formação da raiz e erupção do dente. Da mesma forma, o osso alveolar ao redor do dente aumenta em altura e remodela continuamente durante a erupção do dente e segue o ligamento periodontal. Após a erupção do dente, um processo dentoalveolar totalmente funcional, compreendendo o dente, a raiz totalmente formada, o osso alveolar e o ligamento periodontal, é finalmente criado (Ramalingam, 2020).

As características morfológicas do processo alveolar estão relacionadas com o tamanho, formato, local da erupção e inclinação deste quando erupcionado (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

É um tecido dinâmico em processo contínuo de remodelação para acomodar as necessidades funcionais e fisiológicas da dentição. Isto ocorre através das forças oclusais e mastigatórias transmitidas à junção fibrosa do ligamento periodontal que contribuem para a remodelação robusta do osso alveolar, uma vez que as deformações funcionais são duas a quatro vezes maiores no osso alveolar do que em sítios do esqueleto não orais (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Ramalingam, 2020). Por um lado, esta remodelação deve-se à sua elevada sensibilidade aos estímulos mecânicos externos como a mastigação, bem como à presença ou ausência de forças de dentição, referidos anteriormente (Monje et al., 2015). Por outro lado, está também relacionada com fatores locais, tais como: erupção dentária, oclusão, perda dentária e movimentos ortodônticos, bem como fatores sistêmicos, tais como hormonas sexuais e nutrição (Zhou et al., 2018). A capacidade do osso alveolar de se remodelar em resposta a estímulos fisiológicos proporciona uma oclusão funcional. No entanto, isso também se torna prejudicial, pois acelera a reabsorção em resposta a estímulos inflamatórios (Ramalingam, 2020).

A função principal do osso alveolar é fornecer as cavidades para inserção dos dentes, formando uma articulação através do ligamento periodontal, que permite não só proteger as raízes dos dentes, como os auxilia a resistir às forças geradas durante a mastigação, fonação e deglutição (Hathaway-Schrader & Novince, 2021).

2.2. EXTRAÇÃO DENTÁRIA

A extração dentária é indicada quando os dentes não podem ser mantidos num estado compatível com estética, função e/ou saúde adequadas, ou por razões estratégicas (Kao, 2008; Tonetti et al., 2000). Pode ser descrita como uma amputação de tecido que pode levar a alterações funcionais, psicológicas, posturais e locais, como alterações nos tecidos moles e duros (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

É sempre um procedimento traumático, uma vez que os tecidos moles são rompidos, as estruturas vasculares do ligamento periodontal são danificadas ou destruídas e as fibras principais são seccionadas (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015). A extração pode ser um procedimento simples ou complexo, dependendo dos fatores que afetam a sua remoção. Como exemplo, no caso dos dentes inferiores, estes fatores incluem a espessura da cortical mandibular em relação à maxila e a proximidade com o canal mandibular e nervo alveolar inferior, se o dente está incluso, erupcionado ou semi-erupcionado e a necessidade de confecção de retalho, osteotomia e/ou odontosseção, o grau de impactação, a idade do doente, a experiência do cirurgião, o tempo da cirurgia e as considerações anatómicas do dente (Dallaserra et al., 2020). Mesmo quando é necessário, durante uma cirurgia de extração dentária, realizar um descolamento de espessura total para aceder à raiz, estudos indicam que o trauma cirúrgico promovido pela retirada do próprio dente se sobrepõe ao trauma cirúrgico promovido pela elevação do retalho de espessura total (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

2.2.3. Principais complicações

Apesar de ser um procedimento de rotina, os doentes relatam complicações que variam de 1% a 30,9% (Kao, 2008). As complicações que podem ocorrer após uma extração dentária correspondem a alveolite ou osteíte alveolar (alveolite seca), hemorragia, deiscência

de ferida, fratura do osso cortical, perfuração do seio maxilar, entre outras (Dallaserra et al., 2020; Kao, 2008).

A complicação cirúrgica após-extração tardia mais frequente corresponde à “alveolite seca” (Dallaserra et al., 2020; Kao, 2008) e ocorre com frequência até 35% de todas as extrações dentárias, sendo mais comum em exodontias de terceiros molares (Dallaserra et al., 2020; Tonetti et al., 2000). A sua patogênese ainda não é bem compreendida (Kao, 2008), sendo que o risco de desenvolver alveolite depende de múltiplos fatores, alguns dos quais desconhecidos, mas acredita-se que esteja relacionado com perda de parte ou de todo o coágulo sanguíneo que se forma no alvéolo depois da remoção de um dente, embora provavelmente outros fatores também estejam envolvidos. Está associado a dor intensa que se desenvolve 2 a 3 dias após a cirurgia e pessoas nesta condição também podem sentir mau hálito. Há algumas evidências de que o enxaguamento com clorexidina (0,12% e 0,2%) ou a colocação de gel de clorexidina (0,2%) no pós-operatório imediato nos alvéolos de dentes extraídos traz benefícios na prevenção da alveolite seca (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

Outras complicações comumente relatadas são a parestesia do nervo mandibular, dor pós-operatória e outras infecções (Dallaserra et al., 2020). O alvéolo deve ser inspecionado quanto à presença de qualquer hemorragia específico assim que o dente for extraído. Se houver ruptura de um vaso sanguíneo, a pressão adequada sobre o alvéolo pode ajudar a atingir a hemostasia (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

2.2.4. Extração convencional vs extração minimamente invasiva

Nenhuma técnica de extração é completamente atraumática, mas foi relatado que a técnica de extração influencia a extensão da reabsorção do osso alveolar (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018). A exodontia é tradicionalmente realizada iniciando-se pela sindesmotomia, seguida da luxação do dente como uma alavanca (seguindo os princípios básicos biomecânicos alavanca/cunha, utilizando uma margem óssea como fulcro) após a qual se provoca a rotação e avulsão do próprio dente com um boticão, terminando com a curetagem com uma cureta de osso, sutura e compressão. Esta técnica traumática opera com base no princípio da expansão do alvéolo, e portanto pode traumatizar o alvéolo em alguma extensão (enfraquecer ou fraturar as suas paredes), interromper o fornecimento de sangue,

comprometer a cicatrização e traumatizar os tecidos moles adjacentes (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015; Singla & Sharma, 2020).

A abordagem convencional falha tipicamente quando nenhum ponto de fulcro é encontrado e portanto forças laterais e extrusivas não são geradas suficientemente. Consequentemente, as técnicas convencionais de extração dentária têm maior probabilidade de falhar na mandíbula mais densa e compacta em comparação com a maxila (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018; Muska et al., 2013). A maioria dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações após as extrações estão relacionados ao doente e incluem idade, sexo, estado médico, medicação, hábitos tabágicos, alcoólicos, história de complicações anteriores e a natureza da própria extração - traumática ou atraumática. Também as características de risco relacionadas ao cirurgião, como nível de experiência e duração do procedimento, são consideradas relevantes. A dificuldade de extração aumenta quando existem as seguintes condições: osso de suporte denso, morfologia radicular difícil, dentes com grandes restaurações ou cáries, dentes adjacentes com grandes restaurações e dentes associados ao tratamento endodôntico (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015).

Para dentes que não se consigam extrair com a técnica convencional, pode ser considerada uma abordagem com retalho mucoperiósteo, geralmente sucedido por osteotomia para facilitar a extração. Embora a evidência científica de que perda óssea devido apenas ao retalho por si possa ser inconclusiva, a remoção óssea durante a cirurgia do retalho representa perda óssea alveolar adicional (Dietrich, Schmid, Locher & Addison, 2020; Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018).

Segundo Singla & Sharma, em 2020, o processo básico de uma extração dentária atraumática e preservação de tecidos moles e duros começa com quatro princípios generalizados que devem ser aplicados a todas as extrações: sindesmotomia (cortar as fibras do tecido conjuntivo da gengiva aderida), minimizar o descolamento dos tecidos moles, reduzir as áreas de contacto com as peças dentárias adjacentes e o uso de boticões. No entanto, a utilização do boticões não é uma obrigação (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015; Singla & Sharma, 2020).

Tabela 1 - Princípios para uma Extração Dentária Atraumática (Singla & Sharma, 2020)

Princípio	Descrição e Justificação
Corte do ligamento periodontal	Corte completo das fibras do tecido conjuntivo da gengiva aderida por incisão ao redor do dente com o uso de instrumento fino, porque a rotura destas fibras pode aumentar a hemorragia, retardar a cicatrização, aumentar o desconforto pós-operatório e alterar o osso.
Minimização do descolamento dos tecidos moles	Idealmente, os tecidos moles devem permanecer inalterados durante a extração, porque o descolamento do tecido molde aumenta a probabilidade de retração tecidual durante a cicatrização
Redução da área de contacto com as peças dentárias adjacentes	É indicado reduzir as áreas de contacto do dente a ser extraído (superfícies mesial e distal), para prevenir danos com a utilização dos instrumentos aos dentes adjacentes, como para facilitar a avulsão da peça dentária
Uso de boticão convencional	Indicado quando necessário e apenas quando o dente apresenta mobilidade dentária significativa, para preservar a parede vestibular do osso alveolar

Para Araújo, em 2015, numa cirurgia minimamente invasiva, não é recomendado o uso de boticões para luxar o dente, aplicando forças às paredes do alvéolo dentário, nem a realização de movimentos rotacionais pelo boticão, sendo que a luxação deve ser realizada com uma alavanca. Os instrumentos cirúrgicos mais utilizados para esta finalidade são as alavancas, também podendo ser utilizados os sistemas de extração dentária vertical e, tanto com um como com o outro, nenhuma pressão é aplicada à parede do alvéolo dentário, embora tais técnicas apenas sejam indicadas em dentes com raízes cónicas ou retas (Karikal, Shetty & Kudthadka). Também Singla & Sharma, em 2020, apresentam um protocolo de extração atraumática utilizando um kit de extração atraumática.

Por outro lado, a extração atraumática de dentes inclusos, desalinhados e/ou posicionados lingualmente é outro desafio mais complexo, que exige instrumentos diferentes e técnicas mais elaboradas do que a exodontia simples (Karikal, Shetty & Kudthadka, 2021). Em 2021, Karikal, Shetty & Kudthadka descreveram um método inovador, simples, facilmente reproduzível para extrair dentes mandibulares unirradiculares posicionados lingualmente e/ou inclusos que não são acessíveis o suficiente para permitir a extração

dentária com fórceps. Este método envolve a utilização de parafusos cirúrgicos que permitem exercer a tração vertical do dente, tendo um trauma mínimo para as paredes alveolares.

O trauma cirúrgico causado pela cirurgia de extração do dente pode ser minimizado por procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos. Minimizando o trauma, a quantidade e qualidade de osso alveolar é preservado, assim como a arquitetura gengival, a vitalidade do ligamento periodontal é mantido, o fornecimento de sangue é mantido, e consequentemente o padrão de cicatrização é mais previsível (Singla & Sharma, 2020). À luz das limitações das técnicas convencionais de extração dentária e da cirurgia de retalho na preservação do osso alveolar e assumindo que métodos minimamente invasivos resultam numa maior preservação do rebordo alveolar, várias novas técnicas de extração dentária vertical foram sendo desenvolvidas.

O sistema de extração vertical para realização de extrações minimamente invasoras pode ser aplicado quando os dentes não estão em condições adequadas para a extração convencional ou na tentativa de se minimizar o trauma cirúrgico (Dietrich, Schmid, Locher & Addison, 2020; Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018; Muska et al., 2013). Dois estudos realizados, um em 2018 por Hong et al., e outro em 2013 por Muska, Walter & Knight, evidenciam a alta taxa de sucesso, bem como uma menor incidência de cirurgia de retalho necessária, quando se utiliza o sistema de exodontia vertical em comparação com as técnicas convencionais de exodontia, em incisivos, caninos e pré-molares inadequados para extração pela técnica convencional (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018; Muska et al., 2013). Estas técnicas não causam trauma direto nas paredes do alvéolo, por meio da rotura do ligamento periodontal, por tração do dente numa direção axial do seu alvéolo. Resumidamente, na existência de tecido cariado, este é removido grosseiramente com uma broca de diamante com a peça de mão ou contra-ângulo, preparando um canal para a inserção subsequente do parafuso; o aparelho extrator é colocado; o dente é extraído aumentando gradualmente a força de tração usando o extrator (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018; Muska et al., 2013).

Características tais como múltiplas raízes divergentes (incompatíveis com uma remoção axial) e canais radiculares obturados (aumentam probabilidade de fratura radicular) são fatores que podem reduzir a taxa de sucesso da extração vertical. Se a extração dentária

usando o sistema de extração vertical falha por qualquer motivo, o dente é então extraído com o uso de alavancas ou cirurgia de retalho, conforme o apropriado. O uso do sistema de extração vertical pode levar a uma redução acentuada na necessidade de cirurgia de retalho para extrair dentes destruídos (Hong, Bulsara, Gorecki & Dietrich, 2018).

2.3. ALTERAÇÕES DOS TECIDOS ALVEOLARES APÓS EXTRAÇÃO

O osso alveolar encontra-se num processo contínuo de remodelação devido à sua elevada sensibilidade a estímulos mecânicos externos. Quando um dente é extraído, causa uma rotura fisiológica e consequente resposta inflamatória, originando um grau variável de atrofia da crista alveolar, principalmente relacionada com a reabsorção óssea. A resposta fisiológica normal a este acontecimento é a remodelação do osso alveolar e dos tecidos moles, resultando em alterações celulares e morfológicas nas características arquitetónicas e dimensionais do osso alveolar (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Monje et al., 2015). Apesar da perda óssea se dever normalmente a trauma cirúrgico, patologia, infeções agudas/crónicas ou consequência de doença periodontal severa, a causa mais frequente de deficiências no rebordo residual edêntulo é a perda das funções mecânicas após extração ou perda dentária, em que a maior parte do processo alveolar sofre involução, deixando para trás apenas o osso basal como o principal constituinte do osso maxilar (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015; Hathaway-Schrader & Novince, 2021).

A maior parte da remodelação óssea ocorre nas primeiras semanas após a extração do dente, sendo aproximadamente 25% do volume ósseo perdido durante o primeiro ano, e mais acentuado no aspeto coronal da crista óssea (Araujo & Lindhe, 2005; Canellas et al., 2020; MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016). Um equilíbrio é alcançado aproximadamente 3-4 meses após a extração, resultando num nível de osso e tecidos moles inferior ao dos dentes vizinhos, pois a regeneração completa do local do alvéolo nunca ocorre (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016). A resultante falta de osso na crista alveolar é resultado da perda gradual da dimensão horizontal acompanhada de uma rápida perda óssea em altura (Jung, Fenner, Hämmerle & Zitzmann, 2012).

Após a extração dentária, a reabsorção do osso alveolar começa rapidamente e continua durante os próximos anos, mas, após a extração, a largura e altura do osso alveolar diminui e 2/3 do rebordo perdem-se causando alterações dimensionais na recepção do osso e

dos tecidos moles, o que pode levar a complicações para os doentes (Pan et al., 2019). As mudanças significativas nas dimensões do rebordo alveolar incluem a diminuição de 40-60% na altura da crista alveolar residual e uma redução de até 50% da largura original da crista (a crista exibe uma redução limitada na sua dimensão vertical, mas a redução horizontal é substancial) (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Pan et al., 2019). A reabsorção da crista é mais pronunciada na dimensão horizontal, seguida por alterações verticais médio-vestibular e médio-lingual. (Hathaway-Schrader & Novince, 2021). O efeito desse padrão de reabsorção é reposicionar o rebordo alveolar para uma posição mais palatina ou lingual (Pietrokovski, Starinsky, Arensburg & Kaffe, 2007).

Finalmente, a redução do rebordo pós-extração varia muito entre os doentes individuais e a posição dos dentes e parece estar relacionada com vários fatores, incluindo: trauma cirúrgico, falta de estímulo funcional nas paredes ósseas, falta de feixe ósseo e ligamento periodontal, informação genética (Araujo & Lindhe, 2005), presença de infecção, doença periodontal prévia, extensão de uma lesão traumática e o número ou a espessura das paredes do alvéolo ósseo (Pietrokovski, Starinsky, Arensburg & Kaffe, 2007), do tipo de dente extraído (Iasella et al., 2003), da interrupção do fornecimento de sangue, atividade osteoclástica durante a cicatrização alveolar, número de dentes adjacentes a serem extraídos, morfologia alveolar, biótipo gengival, estado de fumador e de doenças sistêmicas (Canellas et al., 2020).

A redução do rebordo é maior na região molar em comparação com locais não molares, particularmente na dimensão horizontal (Jung, Fenner, Hämmerle & Zitzmann, 2012). No entanto, torna-se mais crítica na região anterior em decorrência das exigências estéticas, como na região anterior da maxila, uma vez que exibe paredes de alvéolo muito finas, gradualmente reabsorvidas após exodontia (Pan et al., 2019). A quantidade de reabsorção óssea é maior na face vestibular do que na face lingual e palatina. Especificamente em locais não molares, a espessura do osso facial na extração foi fortemente associada à extensão e magnitude da reabsorção óssea alveolar, sendo que o osso facial fino (<1 mm) foi associado a mais reabsorção óssea do que osso grosso (≥ 1 mm) (Hathaway-Schrader & Novince, 2021). Além disso, um ensaio envolvendo 59 doentes revelou que quanto mais espesso o osso facial, menor a perda de volume ósseo que ocorre após um período de cicatrização de 14 semanas (Canellas et al., 2020).

Da mesma forma que quando um dente é extraído, o processo alveolar se torna atrófico, também os tecidos periodontais sofrem alterações com a extração - o periodonto atrofia (Araújo & Lindhe, 2005), uma vez que as alterações tecidulares da mucosa dependem das alterações correspondentes ao perfil externo do osso alveolar ao redor do local da extração. As alterações dimensionais dos tecidos moles após extração foram examinadas em locais de extração de um único dente (Pan et al., 2019). No geral, mais de 50% dessas alterações ocorrem muito rapidamente, dentro de 2 semanas após a cicatrização, sendo que a cicatrização dos tecidos moles após extração exhibe um padrão de cicatrização acelerado, em comparação com as feridas da mucosa cutânea (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Szpaderska, Zuckerman & DiPietro, 2003) apesar de se basearem nos mesmos princípios de cicatrização (Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008; Hathaway-Schrader & Novince, 2021).

A espessura dos tecidos moles aumenta significativamente dependendo das dimensões ósseas subjacentes (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015). Nos alvéolos de paredes ósseas espessas, as dimensões dos tecidos moles na face vestibular permanecem inalteradas durante a cicatrização (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015), em contraste com os alvéolos de paredes ósseas finas, nos quais as dimensões dos tecidos moles revelaram um aumento espontâneo de sete vezes após a cura, o que foi denominado por espessamento espontâneo dos tecidos moles, concomitante com um pico na densidade de células endoteliais, proteína morfogenética óssea-7 e osteocalcina (Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008) - assim, os mecanismos celulares que controlam a neoformação óssea também podem influenciar o espessamento dos tecidos moles (Pietrokovski, Starinsky, Arensburg & Kaffe, 2007). Supõe-se que a rápida reabsorção da parede óssea fina favorece o crescimento dos tecidos mole facial devido à sua alta taxa proliferativa. Com o progredir do tempo, as células dos tecidos moles ocupam a maior parte do espaço disponível na área cristal de um defeito alveolar após extração, um tecido de granulação altamente vascularizado é formado e os fibroblastos migram para a ferida (Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008). Alguns desses fibroblastos diferenciam-se em miofibroblastos, que estabilizam as margens da ferida e podem estar envolvidos no fenômeno de espessamento (Farmer & Darby, 2014; Iasella et al., 2003; Jung, Fenner, Hämmerle & Zitzmann, 2012). Assim, o espessamento dos tecidos moles nos alvéolos de parede óssea fina, contrariamente ao que acontece nos alvéolos de parede óssea espessa, pode mascarar a verdadeira extensão do defeito ósseo subjacente,

enganando o cirurgião durante o exame clínico (Canellas et al., 2020; Szpaderska, Zuckerman & DiPietro, 2003).

2.3.1. Cicatrização óssea

A cicatrização óssea é o processo pelo qual fisiologicamente parte de um osso lesado é substituído por um novo, renovando as propriedades biológicas e mecânicas que tinha antes da lesão. Durante este processo, uma série de eventos interagem e desenrolam-se em torno do local da lesão (Bruder, Fink & Caplan, 1994), mas o processo de cicatrização óssea é principalmente influenciado pela estabilidade da fratura (biomecânica) e pelo fornecimento de sangue ao local da cicatrização - revascularização após trauma (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Chen et al., 2018).

Para ocorrer, é necessário ter uma interação complexa de vários processos anatómicos, biomecânicos e bioquímicos. A reparação óssea (que difere de muitos outros tecidos) resulta numa restauração completa de todas as propriedades bioquímicas e mecânicas do tecido ósseo. Este é o único que tem uma regeneração sem a necessidade de uma cicatriz fibrosa (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Giannobile et al., 2019).

O processo de cicatrização óssea pode ser composto por três fases sequenciais. Primeiramente, há a fase inflamatória e proliferativa, onde ocorre a migração e multiplicação das células. Posteriormente, na segunda fase, ocorre a formação de um calo para procurar a união dos fragmentos de fratura. Finalmente, na terceira fase, ocorre a remodelação, que é o processo final de consolidação que pode durar meses ou anos (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015; BAILÓN-PLAZA & van der MEULEN, 2001).

2.3.1.1. Fase inflamatória

A fratura leva à rotura dos vasos sanguíneos dentro do osso e nos tecidos moles circundantes, bem como danos a outras células e tecidos, o que promove o início da cascata inflamatória e a cicatrização da fratura. Nos primeiros dias após a fratura ou osteotomia, ocorre vasoconstrição fisiológica dos vasos medulares e periosteais devido à rotura inicial dos vasos e os tecidos moles ao redor da fratura assume características de uma inflamação aguda - vasodilatação e exsudação de plasma e leucócitos, aumentando a circulação arterial

extraóssea e promovendo o início da cascata inflamatória (é o tecido mole circundante que fornece o fluxo de sangue essencial para a cicatrização da ferida óssea). Então traumas locais ou sistêmicos adicionais podem diminuir o fluxo sanguíneo e prejudicar a consolidação da fratura (Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Isaksson, 2012; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

Durante a fase inflamatória, o organismo reage às células que necrosaram devido ao trauma inicial libertando citocinas pró-inflamatórias que atraem células imunitárias inflamatórias, como neutrófilos e monócitos para o local da lesão (Gibon et al., 2016; Chen et al., 2018), resultando numa inflamação aguda (Serhan & Savill, 2005; Ghiasi et al., 2017). Subsequentemente, os monócitos diferenciam-se em macrófagos (resultando num aumento da quantidade de macrófagos) para controlar a inflamação e simultaneamente o influxo de células inflamatórias cessa - ocorre necrose das células inflamatórias (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Claes, Recknagel & Ignatius, 2012; Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008).

Dependendo dos estímulos de citocinas, os macrófagos vão alternando os seus fenótipos: alguns libertam uma alta concentração citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e uma baixa concentração de citocinas anti-inflamatórias; outros secretam altos níveis de interleucina-10 (IL-10), fator de crescimento transformador- β (TGF- β) e baixos níveis de TNF- α , ao mesmo tempo que vão eliminando detritos por fagocitose e modulando a inflamação (Mountziaris & Mikos, 2008; Ghiasi et al., 2017).

O TNF- α , IL-10 e TGF- β estimulam a migração de células-tronco mesenquimais (MSCs) para o local da lesão e promovem a diferenciação e proliferação das células formadoras de tecido: MSCs, fibroblastos, condrócitos e osteoblastos (Doblaré, García & Gómez, 2004; Claes, Recknagel & Ignatius, 2012). A modulação correta entre o TNF- α , IL-10 e o TGF- β é essencial para estimular e garantir a cicatrização de um osso fraturado.

2.3.1.2. Fase proliferativa ou reparadora

Durante a fase proliferativa, fatores de crescimento como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e o TGF- β estimulam a diferenciação das MSCs que proliferam e diferenciam-se em fibroblastos, condrócitos e osteoblastos (Serhan & Savill, 2005; Giannobile et al., 2019). Os fibroblastos e os condrócitos libertam a matriz extracelular fibrinosa/cartilaginosa,

que preenche a lacuna da fratura, conferindo-lhe estabilidade (Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997), enquanto os osteoblastos depositam novo osso - osso imaturo ou calo duro (Chen et al., 2018; Hathaway-Schrader & Novince, 2021; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

2.3.1.3. Fase de maturação ou remodelação

Durante a última fase, a remodelação óssea, a fibrocartilagem e o novo osso são constantemente removidos por osteoclastos e substituídos por osso funcional pelos osteoblastos (Serhan & Savill, 2005), ou seja, verifica-se a substituição do calo (duro) mineralizado por osso mineralizado. Após a mineralização óssea, os osteoblastos permanecem na superfície óssea ou então diferenciam-se em osteócitos (Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015; Mountziaris & Mikos, 2008). Esta fase é um processo lento que pode levar de meses a anos até que o tecido ósseo recupere completamente sua funcionalidade (Ghiasi et al., 2017).

2.3.2. Cicatrização óssea por primeira e segunda intenção

A cicatrização óssea por primeira intenção ocorre após uma fratura incompleta (quando as extremidades do osso não se separam totalmente ou quando o cirurgião reduz a fratura e a estabiliza). Neste caso, no local da fratura, forma-se tecido fibroso numa quantidade reduzida, levando à rápida ossificação com a mínima formação de calo, e as margens da ferida ficam estabilizadas praticamente na mesma posição anatómica que ocupavam antes da lesão. Assim sendo, a fratura é reparada com a mínima formação de tecido cicatricial, reduzindo-se a reepitelização, deposição de colagénio, contração e remodelação características da cicatrização, sendo uma cicatrização mais rápida e envolvendo menor risco de infeção e formação de cicatriz em menor grau (Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008; Florencio-Silva, et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

A cicatrização por segunda intenção implica que haja uma lacuna entre os bordos de uma incisão ou laceração, ou entre dois fragmentos de osso, podendo implicar a perda de tecido que impede a reaproximação dos bordos da ferida. Acontece a nível ósseo quando as extremidades do osso fraturado estão afastadas mais de 1 mm. Neste caso, durante a fase proliferativa, com o objetivo de estabelecer uma continuidade óssea, é depositada uma alta quantidade de colagénio no espaço existente entre os fragmentos. Além do colagénio, os

fibroblastos e os osteoblastos produzem matriz fibrosa além da zona de fratura, formando-se o calo ósseo. Assim sendo, já ocorre migração epitelial, deposição de colagénio, contração e remodelação em maior grau durante a cicatrização. Este é o tipo de cicatrização dos alvéolos dentários após extração (Giannobile et al., 2019; Florencio-Silva, et al., 2015; Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997).

2.3.3. Cicatrização alveolar

Após a extração de um dente, o alvéolo tem capacidade de cicatrização por segunda intenção, formando-se novo osso e tecidos moles cobrindo-o. A cicatrização alveolar desencadeia a mesma sequência feridas de mucosas, sendo que todos os estágios progridem do ápex e periferia para o centro e superfície da cavidade alveolar (Chen et al., 2018; Claes, Recknagel & Ignatius, 2012; Serhan & Savill, 2005).

Quando um dente é extraído, o alvéolo remanescente é constituído por osso cortical, coberto por ligamentos periodontais rompidos com epitélio oral (gengiva) na porção coronal. Na primeira fase, a cavidade é preenchida com sangue que forma um coágulo que preenche completamente o alvéolo e sela o meio bucal. A fase inflamatória ocorre durante a primeira semana de cicatrização. Os leucócitos penetram no alvéolo, eliminam as bactérias da área e começam a remover resíduos, como fragmentos ósseos. A fase proliferativa também começa na primeira semana com o crescimento de fibroblastos e capilares. Depois, o coágulo transforma-se em tecido de granulação e posteriormente dá-se início à formação de osso imaturo, osteóide e finalmente esse osso é remodelado e substituído por osso lamelar e medular (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Claes, Recknagel & Ignatius, 2012).

Relativamente aos tecidos moles, o epitélio requer no mínimo 24 dias para cobrir completamente o alvéolo, embora em alguns casos possa demorar mais de 35 dias para o cobrir totalmente (Saffar, Lasfargues & Cherruau, 1997; Hathaway-Schrader & Novince, 2021), uma vez que o alvéolo cicatriza por segunda intenção pela ausência de tecidos após extração. Nas semanas após extração, há uma proliferação celular que resulta num aumento de volume dos tecidos moles.

2.3.2.1. Fatores envolvidos na regeneração óssea alveolar

A biologia da regeneração alveolar é um processo molecular e celular que ocorre após o alvéolo ser exposto a lesões (por exemplo, extração de dentes) ou doenças (por exemplo,

infecção ou implantes dentários). Existe uma diferença muito importante entre a base biológica (homeostase, fase inflamatória, recrutamento celular e remodelação óssea) e os fatores biológicos de crescimento que estão envolvidos no processo de regeneração, que são compostos por quatro subgrupos: fatores de crescimento e diferenciação, vias de sinalização de crescimento e regeneração, e fatores de transcrição genética de crescimento e regeneração (Darby, Chen & de Poi, 2008; Giannobile et al., 2019).

As fases da regeneração óssea alveolar são controladas pela libertação de fatores biológicos sob a forma de citocinas e fatores de crescimento. Algumas das citocinas envolvidas no processo de regeneração óssea são as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estão envolvidos na resposta inflamatória inicial (Doblaré, García & Gómez, 2004; Giannobile et al., 2019).

Os fatores de crescimento, por outro lado, são moléculas que podem estimular a proliferação, migração e diferenciação celular. Alguns dos fatores de crescimento e diferenciação mais relevantes envolvidos no processo de regeneração óssea incluem: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGFs), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e fator de crescimento transformador β (TGF- β). A tabela seguinte descreve os fatores biológicos envolvidos na regeneração óssea e alguns dos papéis que desempenham (Cardaropoli, Araújo & Lindhe, 2003; Giannobile et al., 2019).

Tabela 2 - Fatores biológicos envolvidos na formação e regeneração óssea (Giannobile et al., 2019)

Nome	Característica geral
Fatores biológicos de crescimento e diferenciação derivados do osso	
Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), como BMP-2 e BMP-7	Induzem fortemente a formação de cartilagem, novo osso e tecido conjuntivo
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Regula o crescimento e a divisão celular
Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), αFGF e β FGF	Principais reguladores no desenvolvimento e reparo de tecidos
Fator de crescimento transformador β (TGF-β)	Envolvidos nos processos celulares: hematopoiese, proliferação celular, angiogénese, diferenciação celular, migração e apoptose

Fatores de diferenciação de crescimento (GDF)	Regulam a inflamação e apoptose em tecidos lesados e em processos de doença
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Envolvido no crescimento de vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes
Fator de crescimento esquelético (SGF)	Estimula o crescimento do tecido ósseo
Fatores biológico das vias de sinalização de crescimento e regeneração óssea	
Sinalização da família TGF-β	Participam no crescimento, determinação e diferenciação celular, como inibem o crescimento celular e induzem a apoptose
Sinalização FGF	Participam na cicatrização de feridas
Sinalização Wnt	Participam na regulação da remodelação óssea através dos osteoblastos
Famílias de fatores de transcrição de crescimento e regeneração óssea	
Fatores de transcrição Runx	Regulam a formação óssea, promovendo a diferenciação dos osteoblastos

2.3.2.2. Composição do alvéolo após extração

Ao longo processo de cicatrização, o alvéolo vai variando a sua composição (Bascones 2001; Cardaropoli et al., 2003; Darby, 2008).

- Nos primeiros segundos após a extração, esta cavidade é maioritariamente composta por sangue devido à presença de hemorragia.
- Minutos depois, começa a formar-se o coágulo.
- Após 24h, a cavidade alveolar encontra-se preenchida por um coágulo sanguíneo, seguindo-se um processo de hemólise e início de um processo inflamatório.
- Ao terceiro dia, já existe cerca de 0,5% de tecido de granulação, sendo que o coágulo é substituído por este tecido conjuntivo altamente vascularizado rico em fibras de colagénio e um infiltrado inflamatório (neutrófilos, macrófagos e linfócitos).
- Quatro dias após a extração, a quantidade de fibroblastos aumenta consideravelmente, o epitélio da margem da ferida prolifera e a quantidade de osteoclastos também aumenta, iniciando-se a reabsorção óssea.
- Após sete dias, o coágulo é parcialmente substituído por tecido conjuntivo provisório (48% coágulo, 48% tecido conjuntivo provisório e 4% tecido de granulação),

existindo tecido de granulação com uma grande rede vascular e tecido osteóide jovem na porção apical do alvéolo; a ferida encontra-se coberta por epitélio.

- Após 14 dias, aproximadamente metade da cavidade alveolar já se encontra preenchida por osso mineralizado primário (48%) e a outra metade é ocupada por tecido conjuntivo provisório (49%) e o tecido de granulação ocupa 3%.
- Após 1 mês, o osso mineralizado representa 88% do alvéolo e o tecido conjuntivo provisório 12%, observando-se já tecido conjuntivo denso e trabéculas ósseas (esta formação óssea atinge a sua densidade radiográfica máxima aos 100 dias); infiltrado inflamatório ausente e presença de osteoblastos localizados perto dos vasos sanguíneos.
- 60 dias após a extração, o alvéolo é composto por 23% de osso mineralizado e ao 180º dia por 15% deste tipo de osso, sendo a restante cavidade preenchida por osso alveolar propriamente dito. Por outras palavras, entre o 30º e o 180º dia, o tecido dentro do alvéolo passa de tecido ósseo primário para um tecido ósseo maduro.

2.3.2.3. Classificação do alvéolo após extração

Após a extração ou perda dos dentes, os processos basilares da mandíbula e maxila permanecem relativamente estáveis, no entanto as mudanças na forma do processo alveolar são altamente significativas tanto no eixo vertical quanto no horizontal. Essas mudanças seguem um padrão previsível, portanto um sistema de classificação ideal para o osso alveolar é um modelo descritivo simplificado do rebordo residual e deve auxiliar na comunicação entre os profissionais, oferecendo uma linha de base objetiva para avaliar e comparar diferentes opções de tratamento e auxiliar na seleção de técnicas cirúrgicas adequadas. Além disso, a consciência do padrão de reabsorção e remodelação que ocorre em várias partes da mandíbula edêntula permite aos médicos decidir sobre as técnicas de interceção para preservar o processo alveolar residual (Ramalingam, Sundar, Jansen & Alghamdi, 2020).

Tabela 3 - Diferentes sistemas de classificação do osso alveolar (Adaptado de Ramalingam, 2020)

Sistema de classificação	Bases para a classificação	Descrição
Lekholm and Zarb (1985)	Radiografias e exames histológicos	<p>Tipo 1: osso cortical homogêneo</p> <p>Tipo 2: osso cortical espesso com cavidade medular</p> <p>Tipo 3: osso cortical fino com osso trabecular denso</p> <p>Tipo 4: osso cortical muito fino com osso trabecular de baixa densidade</p>
Classificação de Cawood e Howell	Níveis de reabsorção do processo alveolar em cortes transversais da mandíbula	<p>Classe I: Dentado</p> <p>Classe II: Imediatamente após a extração</p> <p>Classe III: Rebordo alveolar arredondado, adequado em altura e largura</p> <p>Classe IV: Rebordo alveolar em forma de lâmina de faca, adequada em altura e inadequada em largura</p> <p>Classe V: Rebordo alveolar plano, inadequado em altura e largura</p> <p>Classe VI: Rebordo alveolar muito reabsorvido, inclusivamente com uma depressão</p>
Classificações da morfologia mandibular edêntula por Kent et al.	Ortopantomografia ou cefalometria	<p>Classe I: Rebordo alveolar adequado em altura, inadequado em largura</p> <p>Classe II: Rebordo alveolar deficiente em altura e largura e em forma de lâmina de faca</p> <p>Classe III: Rebordo alveolar reabsorvido até ao nível do osso basilar, apresentando uma forma côncava nas regiões posteriores da mandíbula e uma crista óssea acentuada como uma lâmina de uma faca com mucosa pouco firme na maxila</p> <p>Classe IV: Rebordo alveolar reabsorvido sendo que osso basilar produz uma mandíbula ou maxila plana e fina</p>
Branemark et al.	Morfologia de reabsorção da mandíbula	<p>Classe I: Minimamente reabsorvido</p> <p>Classe II: Levemente reabsorvido</p> <p>Classe III: Moderadamente reabsorvido</p> <p>Classe IV: Severamente reabsorvido</p> <p>Classe V: Extremamente reabsorvido</p>

<p>Classificação do rebordo alveolar para reabilitação com implantes osteointegrados</p>		<p>Classe A</p> <ul style="list-style-type: none">- 10 mm ou mais de osso vertical- 6 mm ou mais de osso horizontal- O implante não invade as estruturas anatómicas próximas, como o seio maxilar/fossa nasal- Osso cortical e medular vascularizado com boa densidade óssea <p>Classe B</p> <ul style="list-style-type: none">- 7 a 10 mm de osso vertical- 4 mm ou mais de osso horizontal- O implante pode penetrar ligeiramente (1 a 2 mm) o seio maxilar ou estender-se além do limite inferior da mandíbula (1 a 2 mm), desde que o epitélio respiratório ou periosteio não seja perfurado- A qualidade óssea é satisfatória <p>Classe C</p> <ul style="list-style-type: none">- <7 mm de osso vertical ou <4 mm de osso horizontal- Total ausência de <i>stop</i> cortical com penetração > 2 mm no seio ou na fossa nasal, penetração > 2 mm através do bordo inferior da mandíbula ou necessidade de cirurgia para transposição do nervo alveolar inferior- Qualidade ou densidade óssea insatisfatória <p>Classe D</p> <ul style="list-style-type: none">- Reabsorção óssea alveolar ou basal severa exigindo regeneração óssea guiada- Necessidade de <i>sinus lift</i> na maxila e transposição do nervo alveolar inferior na mandíbula- Qualidade ou densidade óssea insatisfatória, como osso pouco vascularizado ou osteoporose
---	--	--

<p>Classificação do tecido ósseo alveolar para ortodontistas e periodontologistas</p>	<p>Tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT)</p>	<p>B1L1, B1L2, B1L3, B2L1, B2L2, B2L3, B3L1, B3L2 e B3L3. Em que, B1, B2 e B3 representam os níveis ósseos vestibulares nos terços cervical, médio e apical das raízes, respectivamente. Da mesma forma, L1, L2 e L3 representam os níveis ósseos linguais no terço cervical, médio e apical das raízes, respectivamente.</p>
--	--	---

2.4. IMPORTÂNCIA DA REGENERAÇÃO ALVEOLAR

É essencial repor o dente após uma extração dentária e existem várias maneiras de remediar essa perda. Uma das melhores soluções são os implantes dentários, atualmente o tratamento que melhor reproduz as condições fisiológicas em que o dente desempenha as suas funções. O fator decisivo para a colocação de um implante dentário é a existência de osso remanescente suficiente e de morfologia adequado, bem como a anatomia dos tecidos moles subjacentes, especialmente tratando-se da reposição de uma peça dentária num sextante anterior. No entanto, procedimentos de extração mais complicados podem provocar perda óssea adicional, devido a trauma cirúrgico. Podem existir, ainda, fenómenos de reabsorção óssea mais extremos que impossibilitem a reabilitação, principalmente quando o planeamento passa pela reabilitação dos mesmos com implantes osteointegrados, pelo que o tempo para a colocação destes deve ser ponderado (Araujo & Lindhe, 2005; Mardas et al., 2015; Pan et al., 2019).

Os doentes procuram cada vez mais estética aliada à funcionalidades nos tratamentos médico-dentários. A estética e funcionalidade ideais de uma reabilitação protética apenas pode ser favorável com um volume alveolar e anatomia dos tecidos moles igualmente favoráveis. Consequentemente, é crucial manter as dimensões do rebordo alveolar após a extração de um dente, especialmente quando há um plano de tratamento com implante subsequente (Pan et al., 2019). Assim sendo, foram propostos procedimentos de regeneração alveolar para limitar as alterações funcionais e volumétricas adversas durante a cicatrização após uma extração dentária (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Mardas et al. 2015; Vignoletti et al. 2011). O objetivo com a utilização destas técnicas é estabelecer uma base funcional, biológica e estética para as próteses implantossuportadas ou convencionais idealizadas pelo profissional (Mardas et al. 2015; Pan et al., 2019

Os procedimentos de regeneração alveolar após extração alteram as características estruturais e histológicas do tecido ósseo e gengival (Block & Kent 1990; Araujo & Lindhe, 2005; Morjaria, Wilson & Palmer, 2012; Vignoletti & Sanz, 2014). Além da regeneração óssea, a regeneração do tecido gengival (aumento na altura da papila gengival e expansão da altura e largura do tecido queratinizado fixo) (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016) é importante porque ajuda a estabelecer uma base funcional e estética ideal antes da reabilitação protética (Seibert 1983; Studer et al. 2000; Jung et al. 2004; Pan et al., 2019). Estes procedimentos resultam numa redução significativa na alteração dimensional do osso vertical após extração do dente, em comparação com a cicatrização do alvéolo não assistida (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016; Iasella et al. 2003, Vignoletti et al., 2011; Morjaria, Wilson & Palmer, 2012).

Dentro das metodologias de regeneração alveolar podemos encontrar: extração minimamente traumática de um dente seguida por enxertos imediatos de osso particulado ou substitutos ósseos; regeneração óssea guiada (GBR) com ou sem enxertos ósseos ou substitutos (Seibert, 1983;c; Mardas et al. 2010); uso de autoenxertos, aloenxertos, aloplastos, xenoenxertos; técnicas cirúrgicas como a técnica de selagem do alvéolo utilizando biomateriais (Jung et al. 2004; Araújo, Silva, Misawa & Sukekava, 2015), uso de fatores de crescimento com ou sem membranas (Pan et al., 2019); e a utilização de implantes.

2.5. PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA REGENERAÇÃO ALVEOLAR APÓS EXTRAÇÃO

2.5.1. Fatores e técnicas que aceleram a cicatrização

A regeneração tecidual, atualmente, requer três componentes principais: células, estruturas de suporte e moléculas de sinalização, tais como os fatores de crescimento. A introdução de fatores de crescimento representou uma nova era na cicatrização de feridas e regeneração periodontal e óssea na medicina dentária (Tavelli et al., 2020; Pan et al., 2019).

Após a utilização de fatores de crescimento e outras moléculas bioativas, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento de insulina e proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) - moléculas bioativas regulam o processo de diferenciação das MSCs - foi proposta a utilização das células-tronco mesenquimais pluripotentes (MSCs) na regeneração óssea (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padial-Molina, 2019).

Segundo alguns autores, a aplicação de materiais no alvéolo após extração, excluindo os utilizados para manter o espaço (enxertos ósseos particulares tradicionais) e para impedir a invasão dos tecidos moles (membranas de regeneração tecidual guiada) tem um potencial limitado, não por não serem úteis, mas pela falta de padronização na aplicação clínica (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019).

2.5.1.1. Células-tronco mesenquimais pluripotentes (MSCs)

As células-tronco mesenquimais pluripotentes maduras (MSCs ou CTMs) são células progenitoras altamente proliferativas com funções imunomoduladoras e com potencial para se diferenciar, sob estímulos adequados, em tipos de células mesenquimais adultas, incluindo as linhagens fibroblástica, osteoblástica e cementoblástica e os tecidos adipo, condro e ostogénico (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Gaybys, Papeckys & Pranskunas, 2018; Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019).

Podem ser utilizadas células estaminais da medula óssea, ligamento periodontal, mas também do tecido adiposo, periosteó alveolar, polpa dentária, uma vez que apesar das diferentes origens, têm propriedades semelhantes (Bruder, Fink & Caplan, 1994; Gaybys, Papeckys & Pranskunas, 2018; Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019).

Devido a estas propriedades únicas, as MSCs, *in situ*, podem estimular a neovascularização, acelerando a regeneração do tecido, interromper o desenvolvimento da lesão tecidual e permitir que a regeneração ocorra (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019)

Os resultados da aplicação de MSCs para regeneração óssea dentro da cavidade oral variam consoante o período de observação, aplicação terapêutica específica, reação individual do doente, origem das MSCs e método de purificação de tais células (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019)

A evidência científica atual é unânime no facto da terapia com células estaminais ter um impacto positivo na regeneração do tecido periodontal, sendo mais significativa na regeneração do osso alveolar (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padiál-Molina, 2019).

2.5.1.2. Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento são uma família de moléculas ou mediadores químicos utilizados na regeneração alveolar após extração que regulam os eventos celulares cruciais

envolvidos na cicatrização tecidual - síntese de DNA, recrutamento e replicação celular (proliferação), quimiotaxia, diferenciação celular, síntese de matriz e vascularização (BAILÓN-PLAZA & van der MEULEN, 2001; Tavelli et al., 2020). Assim, estes fatores têm vindo a apresentar-se como uma alternativa aos tradicionais procedimentos de enxerto. Os fatores de crescimento, especificamente, têm vindo a ser usados para aumentar a formação óssea juntamente com diversas técnicas de enxerto.

O osso por si é um tecido rico em fatores de crescimento, tais como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). De todos estes fatores, as BMPs são os mais importantes pelo crescimento ósseo que promovem (BAILÓN-PLAZA & van der MEULEN, 2001; Herford, Miller & Signorino, 2017; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

2.5.1.2.1. Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)

Especificamente, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) tem capacidade para induzir a diferenciação celular (permite a diferenciação das células troco da medula em osteoblastos) e, principalmente, para induzir o desenvolvimento vascular (promove a neovascularização), sendo por isso aplicado na regeneração óssea (Pranskunas, Galindo-Moreno e Padiál-Molina, 2019). Esta glicoproteína é libertada durante a coagulação do sangue ou quando as plaquetas aderem aos vasos sanguíneos lesados, atrai neutrófilos e estimula macrófagos a produzirem diversos fatores de crescimento, contribuindo para o aumento da neovascularização do local lesionado e a formação de tecido de granulação (Shah, Keppler & Rutkowski, 2014).

Os fibroblastos do ligamento periodontal (PDL), osteoblastos e as células-tronco derivadas da medula óssea expressam múltiplos recetores (α , β , γ , δ) para PDGFs, o que aumenta a proliferação e quimiotaxia dessas células (Tavelli et al., 2020). Das isomorfias do PDGF, o fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante BB (rhPDGF-BB) é a isoforma mais potente na respostas dos fibroblastos (Shah, Keppler & Rutkowski, 2014; Tavelli et al., 2020).

O fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante pode ser utilizado tanto na regeneração óssea guiada (ROG) do osso alveolar, como na preservação do rebordo alveolar (PRA). Apesar de poder ser utilizado concomitantemente com enxertos ósseos autógenos, xenógenos ou alógenos, o seu potencial regenerativo é maior quando acompanhado por uma matriz osteocondutora, como um enxerto alógeno, ou quando seguida por um enxerto ósseo xenógeno. Cabe ao cirurgião decidir se deve usar uma barreira ou não, uma vez que estes materiais também podem reduzir o potencial quimiotático do fator de crescimento. Há que considerar que o uso de membranas na ROG tem como objetivo impedir a proliferação dos tecidos moles no local de cicatrização óssea, uma vez que a cicatrização óssea é mais lenta do que dos tecidos moles, e para isso a membrana tem de ser eficaz no período de tempo previsto para a cicatrização dos tecidos duros. Os resultados da utilização de rhPDGF na regeneração óssea guiada são consistentemente positivos, sendo uma estratégia segura e eficaz, quando usado com aloenxertos ou xenoenxertos para regeneração óssea e preservação do rebordo alveolar (Herford, Miller & Signorino, 2017; Pranskunas, Galindo-Moreno & Padial-Molina, 2019).

2.5.1.2.2. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Para que ocorra uma cicatrização alveolar pós-extração adequada, é geralmente aceite que o defeito ósseo deve ter uma vascularização adequada; grande parte da formação e manutenção da angiogénese é orquestrada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), assim o papel deste fator de crescimento na regeneração óssea é inegável. O VEGF tem a capacidade de aumentar a formação de osso pela sua capacidade de regular a angiogénese, a permeabilidade capilar, a migração e proliferação de MSC, a diferenciação de condrócitos e osteoblastos e recrutamento de osteoclastos (Griffin et al., 2015). A sua competência na formação e manutenção da angiogénese num defeito ósseo, a promoção de invasão vascular e recrutamento de condroclastos permite a substituição dos calos ósseos por uma ossificação intramembranosa. Quando este fator de crescimento diminui, a diferenciação dos osteoblastos é interrompida; quando aumenta, a sua expressão aumenta o recrutamento de osteoclastos e a reabsorção óssea, ou seja, logicamente, a diminuição de VEGF atrasa a cicatrização e o seu aumento estimula os processos osteoblásticos. Durante a cicatrização óssea, os osteoblastos produzem VEGF que promove a proliferação e migração endotelial. O VEGF regula ainda os níveis de BMP nas células endoteliais (Herford, Miller & Signorino, 2017).

2.5.1.2.3. Fator de crescimento transformador beta (TGF- β)

As proteínas TGF- β 1 e TGF- β 2 possuem a capacidade de estimular a deposição de osteoblastos da matriz de colágeno da cicatrização de feridas e do osso, mais especificamente, têm como principais funções a quimiotaxia e a mitogênese dos precursores dos osteoblastos, afetando principalmente os fibroblastos e as células-tronco da medula. Além disso, os fatores de crescimento transformadores beta TGF- β inibem a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea, favorecendo a formação óssea ao invés da reabsorção. São sintetizadas e encontradas em plaquetas e macrófagos, sendo libertadas pela degranulação plaquetária ou secretadas ativamente pelos macrófagos (Carreira et al., 2014; Herford, Miller & Signorino, 2017).

2.5.1.2.4. Proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs)

Historicamente, Urist em 1965 observou a neoformação óssea local em roedores após serem submetidos a implantes intramusculares de cilindros ósseos, fenômeno atribuído às BMPs. As proteínas ósseas morfogenéticas são os fatores de crescimento com maior potencial e estão aprovadas para uso clínico nos procedimentos de regeneração óssea (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Urist, 1965) porque recrutam células tronco para o local em que a cicatrização vai ser necessária e diferenciam estas células na linhagem osteogénica responsável pela deposição óssea. As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) são componentes da matriz óssea responsáveis pela diferenciação dos osteoblastos (proteínas não colagénicas) e pertencem à superfamília β do fator de crescimento do grupo de transformação (TGF). Entre os diferentes subtipos, BMP-2, 4, 5, 6 e 7 relacionam-se com a osteogênese, pois estimulam a expressão dos fatores de transcrição RUNX2 e Osx; a BMP-7 aumenta a atividade da ALP nos osteoblastos e estimula a mineralização óssea; e a BMP-2 é especialmente expressa na área em redor do coágulo, tendo um efeito significativo na proliferação e maturação dos condrócitos e é provavelmente o indutor mais ativo de formação óssea, conseguindo compensar as ausências dos outros subtipos da mesma família (Capulli, Paone & Rucci, 2014; Prankunas, Galindo-Moreno & Padial-Molina, 2019).

A BMP-2 inicia a sua atividade após a reabsorção óssea, sendo libertada da matriz pelos osteoclastos. Relativamente à dose utilizada, foram sugeridas doses particuladas de 1,5 mg/mL. Uma das desvantagens das BMPs é a sua solubilidade, sendo que se tendem a dissipar nos locais aplicados, tendo por este motivo a sua eficácia diminuída. Assim, relativamente ao

método de entrega, podem ser utilizadas esponjas de colagénio reabsorvíveis ao longo do tempo, mantendo a concentração de BMPs no local do tratamento, ou enxertos mineralizados, sendo que em ambos os casos a adição da BMP-2 parece induzir melhores resultados e impedir a formação de osso estranho ou a difusão das BMPs para os tecidos circundantes. Recentemente, propôs-se a proteção da atividade da proteína por meio de nanopartículas de ácido poli-láctico-co-glicólico e a libertação controlada da proteína, mas estas técnicas ainda não foram aplicadas clinicamente (Herford, Miller & Signorino, 2017; Pranskunas, Galindo-Moreno & Padial-Molina, 2019).

Uma das vantagens da aplicação de BMPs é que não obriga a existência de um local dador. Entre as desvantagens da aplicação de BMPs encontram-se o seu elevado custo, risco de formar osso em locais indesejados devido à sua solubilidade, necessidade de aplicação de altas quantidades de forma a transpor a baixa disponibilidade e perda de bioatividade, potencial de indução de tumores, diminuição da resposta com o aumento da idade do doente e aumento do risco de toxicidade, edema, insuficiência renal e hepática (Calcei & Rodeo, 2019). Note-se que as BMPs são aplicadas no local recetor durante uma técnica cirúrgica que as envolve num material de transporte que funciona como suporte mecânico, absorvidos ao longo do tempo para as manter no local do tratamento, evitando alguns dos efeitos adversos ou desvantagens que possam apresentar (evitam a formação de osso estranho ou eventos tóxicos).

Também a proteína óssea morfogenética do tipo 2, associada a fator recombinante humano (rhBMP-2) é reconhecida pela *Food and Drug Administration* (FDA) e tem vindo a ser estudada. Aprovado pela FDA, este fator recombinado é aplicado com uma esponja de colagénio feita de colagénio bovino tipo I na regeneração alveolar após extração dentária (Calcei & Rodeo, 2019).

Atualmente, as BMPs são agrupadas na superfamília TGF- β pelas suas semelhanças proteicas estruturais e sequenciais, ou seja, o termo “Fator de crescimento transformador beta (TGF- β)” é aplicado à superfamília de fatores de crescimento e diferenciação da qual a família de proteínas morfogenéticas ósseas é membro (Pranskunas, Galindo-Moreno & Padial-Molina, 2019).

2.5.1.2.5. Fator de crescimento fibroblasto (FGF)

O fator de crescimento fibroblasto 2 (FGF-2) estimula a proliferação de células periosteais, osteoprogenitoras e condrogenitoras, aumentando a formação dos calos ósseos.

Este fator é responsável pela regulação da formação de tecido de granulação, proliferação e diferenciação de osteoblastos e fibroblastos na osteogênese, angiogênese, cicatrização de tecidos, e manutenção da massa óssea. A aplicação de FGF, com FGF2 acima de tudo, foi estudada para promover a cicatrização de fraturas. No entanto, atente-se que alguns estudos mostram que o tratamento com FGF2 não foi eficaz no aumento da densidade mineral óssea ou resistência mecânica do calo ósseo, o que se pode explicar pelo efeito bifásico do FGF na formação óssea, com efeitos inibitórios em altas doses. Assim sendo, a aplicação tópica de FGF2 humano poderá encurtar o tempo de cicatrização de uma fratura, mas uma regulação precisa e controlada de FGF durante a cicatrização óssea pode ser útil na regeneração óssea na cavidade oral (Carreira et al., 2014; Pan et al., 2019)

2.5.1.3. Concentrados de plaquetas

Concentrados de plaquetas, como plasma rico em plaquetas, plasma rico em fator de crescimento e a fibrina rica em plaquetas têm sido apresentados como meios para melhorar a cicatrização de feridas na cavidade oral. Estes concentrados possuem uma quantidade significativa de fatores de crescimento e são relativamente de baixo custo, uma vez que o material aplicado provém do sangue do próprio doente. Apesar da diversidade, com base em evidências atuais, a fibrina rica em plaquetas (PRF) parece ter o melhor potencial para esta aplicação devido às suas capacidades biológicas (Lin, Chen, Pan & Wang, 2019; Eskan et al., 2014).

2.5.1.3.1. Fibrina rica em plaquetas (PRF)

A fibrina rica em plaquetas (PRF) é a segunda geração de plaquetas concentradas desenvolvidas por Choukroun em 2001. Contrariamente à primeira geração, atualmente, a preparação de PRF é simples, rápida e de baixo custo (Ehrenfest et al., 2018; Pan et al., 2019). A malha tridimensional de fibrina é acompanhada por citocinas e fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de transformação, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento semelhante à insulina) arquitetonicamente presos nesta estrutura em rede, mas libertando-se da mesma durante 7 a 14 dias (Lin, Chen, Pan & Wang, 2019; Ehrenfest et al., 2018; Pan et al., 2019). Estes fatores vão estimular a quimiotaxia, angiogênese, proliferação, diferenciação e modulação, promovendo uma aceleração da cicatrização e regeneração tanto dos tecidos moles, como dos duros (Al-Hamed, Tawfik,

Abdelfadil & Al-Saleh, 2017). As plaquetas são principalmente ativadas e servem como um cimento para reforçar a matriz de fibrina fortemente polimerizada. Aceita-se que, em comparação com a cura natural, a utilização de PRF preserva os tecidos de forma mais significativa (Pan et al., 2019).

Embora o PRF seja utilizado em diversas especialidades médico-dentárias (preservação do rebordo alveolar, implantologia, tratamento de recessões gengivais, cirurgia de terceiros molares, tratamento de defeitos de furca e elevação do seio maxilar (Anwandter et al., 2016; Lin, Chen, Pan & Wang, 2019), não há concordância científica que seja eficaz na preservação do rebordo alveolar. Alguns estudos descrevem positivamente os efeitos do PRF, mas nenhuma revisão sistemática o corrobora, sendo que existe pouca evidência científica deste género sobre o tema. Dos efeitos descritos, relativamente à regeneração do processo alveolar, incluem-se cicatrização precoce dos tecidos moles, maior percentagem de regeneração óssea, maior densidade óssea, menor alteração das dimensões verticais e horizontais da crista óssea, maior redução da dor pós-operatória, minimização do edema pós-operatório, minimização da osteíte alveolar (especialmente nos alvéolos de terceiros molares inferiores) (Lin, Chen, Pan & Wang, 2019; Pan et al., 2019). No entanto, recentemente, numa revisão sistemática de 2019, concluiu-se que a fibrina rica em plaquetas sozinha falhou em fornecer significativamente melhores resultados de preservação de crista quando comparados à cicatrização de alvéolo natural em relação ao osso volume em largura e altura, densidade óssea e atividade osteoblástica (Lin, Chen, Pan & Wang, 2019).

Dada a conveniência, o baixo custo, a capacidade de invasão reduzida, mesmo considerando a necessidade de fazer punção venosa ao doente, e o valor potencial da PRF, deve-se considerar o uso de PRF em locais pós-extração (Pan et al., 2019). Relativamente à eficácia da fibrina em plaquetas comparativamente aos outros concentrados de plaquetas, incluindo plasma rico em plaquetas (PRP), a PRF possui melhores características: grande quantidade de fibrina com propriedades mecânicas superiores, maior quantidade de leucócitos que permitem melhores propriedades imunomoduladores para eliminar patogénicos, libertação significativamente maior de fatores de crescimento relacionados à neo-angiogénese, procedimento de preparação simples compatível com o baixo custo (Anwandter et al., 2016; Lin, Chen, Pan & Wang, 2019).

2.5.1.3.2. Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF)

A fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) é uma das quatro famílias principais de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico. À semelhança da fibrina rica em plaquetas, é utilizada como adjuvante cirúrgico para acelerar a cicatrização com a proteção dos leucócitos e promover a regeneração do tecido. Esta tecnologia distingue-se das demais pela sua simplicidade e baixo custo. A sua estrutura assemelha-se à anterior (PRF), excetuando os leucócitos que no L-PRF se localizam no gel de fibrina. Esta arquitetura específica por si pode explicar a maioria das vantagens do emprego deste material, como a vantagem do tempo aumentado de libertação de fatores de crescimento (Becker, Becker & Caffesse, 1994; Lin, Chen, Pan & Wang, 2019; Ehrenfest et al., 2017; Titsinides, Agrogiannis & Karatzas, 2019).

Após recolha de uma amostra de sangue, coloca-se a mesma em tubos de 9 mL (sem anticoagulante) que devem ser imediatamente centrifugados a 2700 rpm durante 12 minutos. O resultado final da centrifugação é um coágulo de L-PRF que pode ser usado diretamente para preencher uma cavidade, aplicado em mistura com um material ósseo, comprimido, formando uma membrana ou cilindro de fibrina (Anwandter et al., 2016; Ehrenfest et al., 2017; Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Atente-se que uma centrifugação mais lenta (1300/1500 rpm) durante um período de tempo mais prolongado, como o protocolo modificado A-PRF, parece originar coágulos ou membranas mais pequenos, reduzindo as suas propriedades. Além disso, note-se que o BMP-2 não é detetado com A-PRF. Reconhece-se que o protocolo escolhido pelo profissional (particularmente as forças de centrifugação) é determinante no produto final resultante e qualquer modificação do material e método deve ser investigado, a fim de evitar resultados imprecisos (Ehrenfest et al., 2017; Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Posteriormente a este processo, o produto gerado pela centrifugação (coágulo ou membrana de L-PRF) do sangue originalmente recolhido, apenas apresenta metade dos leucócitos presentes, mas a maioria das plaquetas. Estas últimas atuam de maneira semelhante nos parágrafos supracitados. Por outro lado, os leucócitos, a maioria dos linfócitos, apesar de estruturalmente localizados na malha de fibrina, produzem novas moléculas a partir do coágulo (Ehrenfest et al., 2017; MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016).

In vitro, as membranas L-PRF têm fortes efeitos na estimulação da proliferação da maioria dos tipos de células (fibroblastos, queratinócitos, pré-adipócitos, osteoblastos, células-tronco mesenquimais ósseas) e na diferenciação das células ósseas. Este resultado pode ser explicado pelos fatores de crescimento e conteúdo celular do L-PRF e pela sua arquitetura natural específica combinando uma ampla população de células (principalmente leucócitos), grandes quantidades de mediadores (particularmente fatores de crescimento de plaquetas) numa matriz de fibrina natural forte (Anwandter et al., 2016; Titsinides, Agrogiannis & Karatzas, 2019). Por outras palavras, podemos informalmente referir L-PRF como um coágulo natural, mas fortalecido. Adicionalmente aos fatores de crescimento presentes, uma membrana L-PRF parece também produzir novos fatores de crescimento (Canellas et al., 2020; Ehrenfest et al., 2017; MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016).

Por outro lado, a libertação de BMP-2 (molécula osteoindutora pertencente à família das proteínas TGF- β) também parece estimular a proliferação e diferenciação das células ósseas, contribuindo para os efeitos clínicos positivos do L-PRF durante a regeneração óssea. No entanto, a sua atuação na equação total do L-PRF ainda é impossível de determinar, atualmente. A origem exata da BMP-2 detetada no L-PRF é incerta. Por um lado, é específica das células ósseas e não deve ser libertada pelas plaquetas, daí concluir-se que as diferentes populações de células (principalmente leucócitos) que vivem no coágulo L-PRF libertam esta molécula (Al-Hamed, Tawfik, Abdelfadil & Al-Saleh, 2017; Ehrenfest et al., 2018; Titsinides, Agrogiannis & Karatzas, 2019; Pan et al., 2019).

2.5.2. Enxertos e substitutos ósseos

Todos os enxertos utilizados devem, de uma forma geral, ter fornecimento de sangue adequado, suporte mecânico e material com propriedades osteogénicas (osteoblastos vivos), osteoindutoras (possuem fatores de crescimento que estimulam células osteoprogenitoras a diferenciarem-se em osteoblastos) ou osteocondutoras (suporte físico para capilares e células ósseas precursoras se desenvolverem) (Iasella et al., 2003; Jammalamadaka & Tappa, 2018; Titsinides, Agrogiannis & Karatzas, 2018). Além disso, o material ideal deve estimular a neo-angiogénese, não provocar reações antigénicas, teratogénicas ou carcinogénicas, ter uma estabilidade e suporte satisfatórios, ter uma natureza hidrofílica, ser de fácil manuseamento e ter um baixo custo (Becker, Becker & Caffesse, 1994; Titsinides, Agrogiannis & Karatzas,

2018). Assim, na regeneração óssea guiada, os materiais de enxerto são úteis não só para impedir o colapso da membrana ou do enxerto de tecidos moles na área do alvéolo, como também para aumentar a formação de novo osso (MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016).

Quanto à osteocondução, o enxerto ósseo deve ser poroso o suficiente para permitir a migração e proliferação dos osteoblastos, células mesenquimais e neovascularização. Normalmente indica-se uma porosidade ideal a que representa mais de 50% do volume e tem poros de diâmetro entre 200 a 800 nm. Além do tamanho dos poros, outros parâmetros como morfologia dos poros, percentagem dos poros e interconectividade dos poros são importantes (Jammalamadaka & Tappa, 2018; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

A integração bem-sucedida do material do enxerto depende de fatores como registo preciso de detalhes do histórico médico do doente, como irradiação prévia da área, bem como uso de medicamentos que podem causar osteonecrose dos maxilares, técnica do cirurgião, fixação adequada - imobilização no local recetor, revascularização adequada, cobertura dos tecidos moles, aplicação de produtos assépticos, cuidados pós-operatórios meticolosos (Minamizato et al., 2018; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Os materiais restauradores ósseos podem classificar-se quanto à sua origem ou fonte, estrutura (arquitetura histológica), origem embrionária, forma ou morfologia, e quanto à sua irrigação sanguínea (Canellas et al., 2020; Iasella et al., 2003; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Relativamente à origem ou fonte, podem ser autoenxertos/autólogos, isoenxertos/isógenos, aloenxertos, xenoenxertos ou substitutos ósseos sintéticos desenvolvidos artificialmente para mimetizar o osso natural (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Relativamente à estrutura (arquitetura histológica), podem ser corticais, medulares ou corticomedulares (Canellas et al., 2020; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018). Os enxertos ósseos corticais são densos, fortes e produzem um bom enchimento mecânico devido à sua composição, uma vez que podem ser facilmente adaptados e contornados. São fixados corretamente ao leito recetor por meio de placas de pressão ou parafusos. Os enxertos ósseos medulares são particularmente porosos e permitem uma vascularização rápida no leito recetor devido aos seus espaços abertos, e a indução da formação óssea, mas não têm resistência

mecânica suficiente para tolerar tensões em grandes defeitos ósseos (Baldin et al., 2017). Assim, a combinação de um enxerto cortical com um enxerto medular pode garantir estabilidade e osteogênese (Iasella et al., 2003; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Relativamente à origem embrionária, podem ser endocondrais ou membranosos (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Relativamente à forma ou morfologia, podem encontrar-se em forma de bloco ósseo, osso particulado ou pasta óssea (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Relativamente à irrigação sanguínea, os enxertos ósseos vascularizados parecem mais confiáveis quando há um grande déficit de osso ou tecidos moles, porém têm um custo elevado, a técnica e materiais são mais exigentes e a morbidade da área dadora deve ser maior (Iasella et al., 2003; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

A colocação de enxertos pode estimular a atividade osteoblástica e induzir a formação óssea, mas os enxertos também aumentam o risco de infecção e degradam-se lentamente, o que afeta diretamente o processo de cicatrização de tecidos moles e duros no alvéolo após extração. Os enxertos ósseos têm uma reabsorção diferente ao longo do tempo devido à composição do material, tamanho das partículas, porosidade e a taxa de reabsorção do material deve ser idealmente proporcional à formação do novo osso. (Iasella et al., 2003; Pan et al., 2019).

Os enxertos ósseos podem ser osteocondutores (permitem a continuação do crescimento ósseo por aposição na superfície em que são posicionados), osteoindutores (estimulam células indiferenciadas à diferenciação até formarem novo osso), osteogénicos (induzem o crescimento ósseo a partir das células do enxerto), sendo que alguns são apenas osteocondutores, outros são osteocondutores e osteoindutores, sendo estas propriedades variáveis entre enxertos. Há evidências das alterações do rebordo alveolar meses após a extração com a utilização de enxertos ósseos, sendo que em locais com ROG (regeneração óssea guiada) parece haver menos perda ou contração tanto horizontal como vertical do que em locais onde a extração foi realizada sem qualquer procedimento de regeneração alveolar subsequente (Iasella et al., 2003).

2.5.2.1. Enxertos ósseos autógenos (autoenxertos) e isógenos (isoenxertos)

Os enxertos ósseos autógenos têm origem no próprio indivíduo, podendo ser obtidos de áreas intra-orais ou extra-orais, enquanto enxertos ósseos isógenos têm origem em indivíduos diferentes da mesma espécie e partilham as mesmas propriedades antigénicas (gémeos). Os enxertos ósseos autógenos (autoenxertos) têm sido historicamente o *gold-standard* em terapias de regeneração óssea, uma vez que possuem propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e osteogénicas bem documentadas (Becker, Becker & Caffesse, 1994; Yukna 1993).

Os autoenxertos têm uma rejeição imunológica mínima, por terem origem no próprio indivíduo e não transmitem doenças. Por outro lado, não têm as propriedades antigénicas dos enxertos isógenos, a oferta óssea é limitada, principalmente intra-oralmente, e existe a possibilidade de dor crónica pós-operatória e hipersensibilidade da zona dadora (Canellas et al., 2020; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018). A principal desvantagem é que rapidamente são absorvidos, mas uma forma de combater a rápida absorção é a combinação destes com aloenxertos ou xenoenxertos.

O osso autógeno é utilizado nas cirurgias de regeneração alveolar como um enxerto particulado ou em bloco. Quando colhido intra-oralmente, é habitualmente utilizado na forma de enxerto ósseo particulado e usado em combinação com membranas segundo os princípios da Regeneração Óssea Guiada (ROG). A colheita óssea intra-oral possui como vantagens a facilidade de acesso cirúrgico, proximidade entre o local dador e recetor, ausência de cicatrizes na pele e morbidade pós-operatória mínima. Por outro lado, estes apresentam como desvantagens a disponibilidade limitada na cavidade oral, não possuem uma estrutura rígida de suporte e serem rapidamente absorvidos. De forma a combater estas desvantagens, podem-se combinar com membranas reforçadas com titânio, parafusos de sustentação ou microimplantes ou implantes colocados precocemente, na tentativa de minimizar a reabsorção do enxerto ósseo (Becker, Becker & Caffesse, 1994; Becker et al., 1996; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Embora seja comum na forma de enxerto particulado, também é possível a colheita de autoenxertos em bloco monocortical da cavidade oral, mento ou ramo ascendente mandibular. A colheita óssea extra-oral é de especial importância quando é necessário um volume maior de enxerto ósseo, porém exige anestesia geral, hospitalização, aumento da morbidade (principal desvantagem) e mais competências médicas e maiores custos (Becker et al., 1996; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018). Em ambos os casos, os autoenxertos em forma de

bloco podem também ser usados em combinação com membranas e xen enxertos de partículas ósseas (retardando a sua taxa de reabsorção) ou isolados, sendo necessário fixá-los com mini-parafusos à area recetora para garantir estabilidade, evitando micromovimentos durante a cicatrização. Como principal vantagem dos enxertos em bloco apresenta-se a sua capacidade de manutenção do espaço, sendo indicados na regeneração óssea vertical (Canellas et al., 2020).

2.5.2.2. Enxertos ósseos alógenos (aloenxertos)

Os enxertos ósseos alógenos ou aloenxertos têm origem em indivíduos da mesma espécie, dadores vivos ou cadáveres. Após colheita, são selecionados, processados por congelamento ou desmineralização e congelamento - para neutralizar a resposta imunológica, isto é, a capacidade antigénica, e a transmissão de doenças infecciosas - esterilizados e preservados em bancos de ossos, estando disponíveis sob a forma de enxertos corticais, esponjosos ou cortico-esponjosos, em diversos formatos e tamanhos, como partículas ósseas ou grandes blocos (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Atualmente, utilizam-se principalmente aloenxertos de osso liofilizado (FDBA) ou aloenxertos de osso liofilizado desmineralizado (DFDBA). Os aloenxertos de osso liofilizado resultam de osso desidratado, não tendo tanto potencial antigénico, possuindo apenas características osteocondutoras. Os aloenxertos de osso liofilizado desmineralizado resultam de osso desidratado e desmineralizado, sendo principalmente composto pela parte orgânica que contém as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que são libertadas durante o processo de desmineralização, tendo características tanto osteocondutoras como osteoindutoras. O osso fresco congelado a $-800\text{ }^{\circ}\text{C}$ tem alta resposta imunológica e maior possibilidade de transmissão de doenças, tendo deixado de ser utilizado (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018). Ainda assim, os outros tipos de aloenxertos têm uma probabilidade de transmissão de doença do dador para o recetor extremamente pequena, mas não inexistente, pois apesar do processamento do osso, não é possível eliminar novos patógenos desconhecidos. Adicionalmente, o modo de processamento influencia as propriedades biológicas e mecânicas ósseas (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Os aloenxertos, não dependendo do próprio indivíduo, não implicam a realização de uma cirurgia adicional na área dadora, e existem em tamanhos e formatos diversos. São osteoindutores, osteocondutores, relativamente mais acessíveis, mas têm maior possibilidade de transmitirem doenças (apesar de num milhão de casos durante 25 anos, não terem sido

relatados casos de transmissão de doenças de aloenxertos de osso liofilizado desmineralizados) (Yukna 1993). As suas características são variáveis consoante o método de processamento e o indivíduo dador, apresentam maior taxa de reabsorção, resposta imunogénica e menos revascularização, comparando com os autoenxertos (Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

2.5.2.3. Enxertos ósseos xenógenos (xenoenxertos)

Os enxertos ósseos xenógenos têm origem animal numa espécie diferente da do recetor (origem porcina, bovina ou equina), por isso podem transmitir doenças e estimular a imunogenicidade, e tal como os aloenxertos, as suas características variam consoante o processamento. O processamento do material recolhido consiste na sua desproteínização com o objetivo de remover totalmente os componentes orgânicos a fim de evitar reações imunogénicas. Por outro lado, possuem características osteocondutoras (garantidas pelo processamento químico ou térmico prévio que preserva a sua arquitetura original e composição mineral inorgânica), são de fácil acesso mesmo se necessárias grandes quantidades e baixo custo. (YUKNA, 1993; Iasella et al., 2003; Canellas et al., 2020).

Podem ser corticais ou esponjosos, dependendo do tipo de procedimento a ser realizado. Normalmente, combinam-se com fatores de crescimento (Canellas et al., 2020; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

Os enxertos ósseos inorgânicos bovinos são habitualmente particulados e utilizados em combinação com membranas de colagénio reabsorvíveis e o enxerto de colagénio suíno tipo I altamente purificado tem vindo a ser utilizado para melhorar não só o manuseamento clínico, como a coesão entre os grânulos minerais (Canellas et al., 2020).

2.5.2.4. Materiais aloplásticos (biomateriais)

Os aloplastos ou biomateriais são substitutos ósseos sintéticos que incluem diferentes combinações de fosfatos de cálcio, resultando numa diversidade de diferentes propriedades físicas e taxas de reabsorção. A combinação de hidroxiapatite e beta-fosfato tricálcico (β -TCP) garante estrutura (hidroxiapatite), bem como propriedades osteocondutoras (β -TCP). Os biomateriais são geralmente reabsorvíveis e morfologicamente granulados, por isso devem ser sempre aplicados com membranas (Albeshri et al., 2018; Camargo et al., 2000).

Os materiais aloplásticos apresentam-se como uma alternativa aos enxertos ósseos com menor risco de transmissão de doenças infecciosas, menor morbidade e custos mais baixos, propriedades osteocondutoras, grande disponibilidade e baixo custo. São diversificados nas suas formas de apresentação e aplicação, sendo que as suas propriedades são variáveis consoante o modo de produção. A composição química, geometria, estrutura microscópica e propriedades mecânicas dos substitutos ósseos são fatores-chave para uma regeneração óssea bem-sucedida (Albeshri et al., 2018; Camargo et al., 2000; Titsnides, Agrogiannis & Karatzas, 2018).

2.5.2.4.1. Hidroxiapatite (HA)

A hidroxiapatite (HA) representa o principal componente inorgânico estrutural dos ossos e dentes, logo possui excelente biocompatibilidade com o corpo humano e, portanto, este biomaterial cerâmico pode ser utilizado como biomaterial de enxerto ósseo na regeneração alveolar após extração. Os cristais de HA apresentam principalmente propriedades osteocondutoras e uma baixa taxa de reabsorção, mas também bioatividade, biocompatibilidade e não toxicidade. A sua fragilidade e baixa resistência a fraturas pode ser considerada uma desvantagem (Albeshri et al., 2018; Yukna, 1993; Rodella et al., 2011).

2.5.2.4.2. Fosfato de cálcio (TCP) e fosfato de cálcio bifásico (BCP)

O fosfato de cálcio (TCP), embora não tenha propriedades osteogénicas ou osteoindutoras, revela boa compatibilidade e osteocondução, e a sua composição e porosidade permitem-lhe facilitar a substituição óssea - promove a fagocitose, absorção, vascularização e regeneração óssea. Tem-se vindo a verificar que é quebradiço sob tensão e cisalhamento, o que pode ser explicado pela sua porosidade, mas resistente a cargas de compressão. Em comparação com a hidroxiapatite, TCP é reabsorvido mais rapidamente e é mecanicamente menos estável. Possui duas formas cristalinas, α -TCP e β -TCP, sendo o β -TCP- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ mais comum (Guillaume, 2017; Rodella, 2011).

A combinação de TCP com HA resulta no fosfato de cálcio bifásico (BCP), de composição muito semelhante ao osso, e visa atingir as propriedades mecânicas desejadas, aliadas a uma taxa de absorção ideal. É um material biocompatível e osteocondutor como o TCP, embora não seja osteoindutor como a HA; a sua porosidade, semelhante à do TCP, permite a difusão de sangue e nutrientes do tecido circundante para o local de cicatrização e

regeneração óssea; possui capacidade de se ligar diretamente ao osso, pois a sua superfície promove a adesão celular; transporta BMPs; é económico; e induz a ativação de fosfatase alcalina durante a reabsorção óssea, fundamental para a síntese óssea, sendo um excelente biomaterial para o preenchimento alveolar após extração dentária (Mayer, Zigdon-giladi, & Machtei, 2016).

2.5.2.4.3. Sulfato de cálcio (CaS)

O sulfato de cálcio, também conhecido como gesso de Paris, foi usado pela primeira vez como substituto ósseo em 1892 para o preenchimento de cavidades em ossos longos (Guerra, 2003). Este material existe na forma de cimento ou grânulos, sendo de fácil manuseamento, biocompatível, bioativo e osteocondutor. Adicionalmente, tem um baixo custo e a formação óssea com a sua aplicação é previsível. Por ser reabsorvido mais rapidamente do que a formação de novo osso, tem vindo a ser combinado com outros materiais para retardar a sua reabsorção. Apesar de ser um material osteocondutor, e por isso poroso, permitindo a manutenção de espaço suficiente para a aposição celular, neoangiogénese e troca de nutrientes, não fornece um suporte estrutural suficiente para ser aplicado em grandes defeitos ósseos (Dantas et al., 2011).

2.5.2.4.4. Polímeros

Atualmente, o cirurgião tem ao seu dispor uma enorme diversidade de polímeros, podendo este grupo de materiais ser dividido consoante a sua origem em naturais e sintéticos ou consoante a capacidade de o organismo os reabsorver em reabsorvíveis e não reabsorvíveis, tais como os enxertos e membranas (Albeshri et al., 2018; Wessing, Lettner & Zechner, 2018).

Os polímeros naturais constituídos por colagénio, ácido hialurónico, alginato e quitosano, são biocompatíveis, biodegradáveis, dúcteis e existem em abundância. Os polímeros sintéticos são criados e modificados de acordo com a taxa de reabsorção, libertação de fatores de crescimento e forma desejados, mas possivelmente os seus produtos de degradação causam uma reação de corpo estranho. Os polímeros não reabsorvíveis incluem derivados do polietileno, politetrafluoroetileno, polimetacrilatos, poliacrilamidas, poliésteres, polisiloxanos e poliuretanos. Os polímeros reabsorvíveis incluem poliésteres, polilactonas, poliortoésteres, policarbonatos, polianidridos e polifosfazenos (Albeshri et al., 2018).

O colagénio, o copolímero não-reabsorvível de polimetilmetacrilato coberto por hidróxido de cálcio (PMMA) e polihidroxietilmetacrilato (PHEMA), geralmente chamado de HTR e um polímero reabsorvível de ácido polilático (PLA) são exemplos de polímeros que têm vindo a ser muito utilizados na regeneração óssea. O polimetilmetacrilato é outro biomaterial que tem vindo a ser utilizado na ROG. É poroso com propriedades osteocondutoras, resistência à compressão e elasticidade semelhantes ao osso cortical, mas não reabsorvível. Atente-se que a temperatura alta decorrente da polimerização, dependendo da composição exata do cimento, pode criar necrose óssea térmica, danificar os vasos sanguíneos e formar uma barreira na interface osso-cimento (Albeshri et al., 2018; Wessing, Lettner & Zechner, 2018).

2.5.2.4.5. Biovidros

O vidro bioativo é um material desenvolvido em 1960 pelo professor Larry Hench. É um composto de vidro à base de silicato ativo (45%) pertencente ao grupo das cerâmicas sintéticas, mas também tem na sua composição outros componentes. A sua velocidade de reabsorção depende das quantidades relativas de componentes como óxido de sódio, óxido de cálcio, dióxido de silício e fósforo presente, e a sua solubilidade depende diretamente da quantidade de óxido de sódio que contém. A sua bioatividade explica-se pela sua capacidade de formar uma forte ligação entre o vidro e o osso do hospedeiro por meio dos cristais de hidroxiapatite. Adicionalmente, a camada de hidroxiapatite que reveste o biovidro permite absorver proteínas e atrair células osteo-progenitoras, sendo gradualmente substituída por osso posteriormente. É também um material osteocondutor, contudo uma das suas principais desvantagens é a sua fragilidade (Albeshri et al., 2018; Wessing, Lettner & Zechner, 2018; MacBeth, Trullenque-Erikson, Donos & Mardas, 2016).

2.5.3. Princípio da regeneração óssea guiada (ROG)

A regeneração óssea guiada (ROG) é uma terapêutica que visa a neoformação do osso reabsorvido através da utilização de membranas como barreira física. Como anteriormente referido, o princípio da regeneração tecidual guiada foi aplicado na regeneração periodontal, na década de 1980, tendo como base os estudos de Melcher, em 1976. Surgiu com base no princípio da regeneração tecidual guiada (RTG), em que a barreira entre as células epiteliais e conjuntivas permite que as células com capacidade regeneradora possam minimizar o

defeito durante a cicatrização alveolar. Logicamente, o conceito da ROG é a exclusão mecânica dos tecidos moles do preenchimento da cavidade alveolar de forma a permitir a colonização do alvéolo pelas células osteogênicas (Dahlin & Sennerby, 1991). Alguns autores preferem utilizar o primeiro termo (ROG) ao invés do segundo (RTG) para que seja definido com maior exatidão o objetivo da utilização da membrana (Berglundh & Lindhe, 1997; Rodella et al, 2011). A ROG foi descrita na cicatrização de uma cavidade alveolar após a extração do dente (Cardaropoli, Araújo & Lindhe, 2003) e Dahlin et al. (1989) foram os primeiros a fornecer evidências científicas para apoiar a eficácia da ROG em torno dos implantes dentários, sendo que Jovanovic et al. (1995) demonstrou o aumento de dimensão óssea vertical usando o mesmo princípio e aplicando-o ao redor de implantes e Warrer et al. 1991 estudou-o aplicando-o ao redor de implantes dentários inseridos em alvéolos de extração frescos. O uso de técnicas de regeneração óssea guiada (ROG) em alvéolos pós extração dentária permite melhorar as condições do rebordo alveolar com vista a uma futura reabilitação dentária, podendo melhorar o surgimento e o perfil dos tecidos moles sob o pântico (Morjaria, Wilson, & Palmer, 2012).

A ROG é uma técnica cirúrgica cujos resultados são influenciados pelo potencial de cicatrização de cada doente, o controlo da placa bacteriana, a morfologia do defeito, a estabilização e encerramento da ferida cirúrgica, técnica de sutura, cobertura antibiótica, cuidados pós-operatórios e ainda a experiência clínica do profissional (Cardaropoli, Araújo & Lindhe, 2003; Isaksson, 2012).

Para que esta técnica seja bem sucedida, é necessário que haja espaço suficiente sob a membrana para permitir a regeneração óssea do defeito, associando-se à utilização de membranas, a aplicação de um enxerto ósseo, particulado ou em bloco (Zitzmann, Schärer & Marinello, 1999; Morjaria, Wilson & Palmer, 2012).

2.5.3.1. Membranas

O conceito do uso de membranas para guiar o processo biológico de cicatrização de feridas foi desenvolvido por Melcher, em 1976, após os seus primeiros estudos, que demonstraram que a exclusão da invasão dos tecidos moles do defeito por meio de uma membrana barreira permite que as células com potencial regenerativo se desloquem para o local (derivado do ligamento periodontal ou medula óssea) e promovam a regeneração periodontal (Nyman, Gottlow, Karring & Lindhe, 1982). A utilização de membranas na regeneração alveolar serve o propósito de manter o enxerto ósseo na posição inicial e evitar

que os tecidos moles interfiram na cicatrização, uma vez que a proliferação das células epiteliais para cicatrização da ferida da mucosa oral é mais rápida do que a regeneração óssea alveolar propriamente dita. Em síntese, as membranas são barreiras funcionais entre o ambiente e o enxerto, além de auxiliarem os tecidos moles a não conseguirem migrar em direção ao alvéolo (Dahlin & Sennerby, 1991; Iasella, 2003; Brownfield, 2012). A evidência científica atual mostra que quando se utiliza uma membrana nos alvéolos após extração, com ou sem o uso de enxerto ósseo no alvéolo, as alterações dimensionais alveolares são menores do que aquelas sem colocação de qualquer membrana ou material de regeneração óssea (Vignoletti et al., 2011).

Numa cirurgia de regeneração óssea com utilização de membranas há que garantir um encerramento primário dos tecidos moles ao redor da membrana, adaptação adequada, estabilização da membrana ao redor do defeito ósseo. Adicionalmente, é crucial aguardar tempo suficiente para que ocorra a regeneração óssea durante a presença da membrana (Iasella, 2003; Vignoletti, 2011; Nyman, Gottlow, Karring & Lindhe, 1982).

Apresentam-se como complicações da utilização de membranas a deiscência de tecidos moles, colapso, deslocamento ou exposição da membrana, comportamento como corpo estranho, infecção e o atraso da cicatrização (Brownfield e Weltman, 2012; Vignoletti, 2011). Por outro lado, o encerramento primário dos tecidos moles que reposiciona a junção mucogingival coronária e diminui a largura do tecido pode gerar edema e desconforto pós-operatório (Dahlin & Sennerby, 1991; Vignoletti, 2011).

A escolha do material da membrana geralmente depende da quantidade de regeneração óssea necessária, principalmente na dimensão vertical (Vignoletti, 2011).

2.5.3.1.1. Membranas não reabsorvíveis

A utilização de membranas não reabsorvíveis na regeneração alveolar após extração está obrigatoriamente dependente de uma segunda cirurgia para remoção das mesmas, tendo a segunda fase cirúrgica como vantagem a visualização da nova formação óssea decorrente desde o momento da sua colocação. Por não serem reabsorvidas naturalmente, mantêm-se como barreira enquanto o tecido ósseo é formado. Adicionalmente, podem assumir a forma necessária e criar o espaço desejado em áreas de difícil acesso. Por outro lado, apresentam maior risco de exposição durante a cicatrização, com conseqüente colonização bacteriana e risco de perda óssea (Dimitriou, Mataliotakis, Calori & Giannoudis, 2012; Garcia et al., 2018).

O Politetrafluoroetileno Expandido (e-PTFE) tem sido, até ao momento, um dos materiais mais frequentemente usados neste tipo de membranas para regeneração óssea e periodontal. As membranas de PTFE são flexíveis e porosas, permitindo a integração do tecido e uma camada oclusiva interna funcionando como barreira. O polímero que as compõe resiste à degradação microbiológica e enzimática, não produzindo reação imunológica. As membranas de e-PTFE também pode ser reforçadas com uma camada de titânio entre duas de e-PTFE para conferir-lhes rigidez, reforçando a sua estrutura e auxiliando na manutenção do espaço. O titânio origina óxido na superfície que o protegem da degradação e lhe permitem ter propriedades osteocondutoras, além da rigidez que conferem à membrana, permitindo-o manter o espaço desejado (Rakhmatia, Ayukawa, Furuhashi & Koyano, 2013).

A segunda intervenção cirúrgica para remoção das membranas, aliada à alta ocorrência de complicações pós-operatórias tem vindo a limitar a aplicação clínica deste tipo de material e a aumentar o desenvolvimento das membranas reabsorvíveis (Garcia et al., 2018; MacBeth, Trullenque-Eriksson, Donos & Mardas, 2016).

2.5.3.1.2. Membranas reabsorvíveis

As membranas reabsorvíveis devem garantir que as reações do tecido durante o processo de reabsorção ou biodegradação da membrana são mínimas e não afetam o resultado da regeneração óssea (Hardwick, Hayes & Flynn, 1995). Estas membranas podem ter origem animal (colagénio xenogénica tipo I ou III), sintética (poliuretano, poliglactina 910, ácido polilático, ácido poliglicólico, poliortoéster, polietilenoglicol e diferentes combinações de ácido polilático e poliglicólico) ou alogénica (cadáveres) (Jung et al., 2012; Lekovic et al., 1998; Zitzmann, Schärer & Marinello, 1999). As membranas reabsorvíveis naturais sofrem reabsorção por degradação enzimática; as de polímeros sofrem degradação enzimática por hidrólise quando inserida num ambiente aquoso. A degradação das membranas depende de fatores tais como pH, temperatura, volume da membrana, grau de cristalização do polímero ou composição da membrana (Warrer et al. 1992; Iasella et al., 2003). Especificamente, em relação às membranas de colagénio, a sua taxa de reabsorção também é influenciada pelo grau de reticulação do colagénio, sendo que membranas de colagénio reticuladas química e enzimaticamente apresentam uma vascularização e biodegradação mais lentas do que as de colagénio não reticulado. A escolha de membranas de colágenio reabsorvíveis não reticuladas deve ser baseada nas suas vantagens, relativamente à neoangiogênese precoce, falta de

resposta inflamatória e rápida biodegradação/integração no tecido do hospedeiro (Jung et al., 2012; Garcia et al., 2018).

Estes materiais são biocompatíveis, flexíveis, reduzem a exposição da membrana, sendo que inclusivamente pode ser utilizada membrana dupla para prolongar a presença destas barreiras. Ao contrário das membranas não reabsorvíveis, não exigem uma segunda intervenção cirúrgica, uma vez que vão sendo reabsorvidas pelo organismo (não sendo possível visualizar a o novo osso formado). Quando expostas, geralmente não infetam. No entanto, não promovem o mesmo nível de regeneração óssea do que as não reabsorvíveis. Estudos experimentais comparam os resultados regenerativos ósseos de membranas não reabsorvíveis com os de membranas reabsorvíveis de colagénio em combinação com material de reforço estrutural (material de suporte ou material de enxerto sob a membrana que fornece o espaço para o crescimento do tecido e a subsequente formação óssea) e os resultados são semelhantes (Hardwick, Hayes & Flynn, 1995; Lekovic et al., 1998; Garcia et al., 2018).

2.5.4. Colocação de implantes

De acordo com a classificação proposta na Terceira Conferência do “Internacional Team for Implantology” de 2004 (Hämmerle et al. 2004), foram definidos três protocolos básicos para a colocação dos implantes osteointegrados, de acordo com o tempo entre a extração dos dentes e a colocação dos implantes, e os protocolos de colocação imediata e precoces do implantes (tipo 1 e 2 respetivamente) foram indicados como os mais adequados para a colocação dos implantes após a extração dos dentes, comparando com os tipo 3 (implante colocado tardiamente - 12 a 16 semanas após exodontia) e 4 (implante maduro - colocado in situ seis meses a nove meses após exodontia).

O protocolo do tipo 1 (colocação imediata do implante) foi introduzido em 1976 por Schulte e Heimke (1976) em alternativa ao protocolo de colocação tardia do implante proposto por Branemark, baseado nos pressupostos de que os doentes estariam expostos a menos uma cirurgia, limitando a reabsorção óssea fisiológica e, portanto, melhorando os resultados estéticos (Vignoletti e Sanz, 2014).

Com base em estudos pré-clínicos e humanos, sabe-se que a colocação do implante num alvéolo de extração fresco não neutraliza a remodelação óssea fisiológica na crista óssea alveolar, ou seja, não evita as alterações da reabsorção da crista após a extração dentária (Vignoletti e Sanz, 2014). Pode ser colocado um implante de forma imediata com enxerto e/ou membranas de barreira e/ou enxerto de tecidos moles. Uma revisão sistemática de Chen

& Buser, em 2009, concluiu que a ROG promove o preenchimento ósseo e resolve os defeitos ósseos em implantes pós-extração e, são melhor sucedidos em colocação imediata e precoce do que em colocação convencional. Note-se que o risco de recessão e efeitos adversos na estética dos tecidos moles é maior quando os implantes são colocados imediatamente (Chen et al, 2006). Um estudo de Vignoletti e Sanz, em 2014, comparou as alterações dimensionais do rebordo alveolar seis semanas após a colocação do implante imediato ou após uma cicatrização alveolar espontânea, observando-se uma reabsorção óssea marcada em ambos os casos. No entanto, esta alteração dimensional foi consistentemente mais marcada nos locais do implante. Nos processos alveolares em que se coloca implante imediato ocorre duas a três vezes mais reabsorção do que nos locais adjacentes deixados cicatrizar espontaneamente, sugerindo que a colocação de um implante imediato no alvéolo pode pôr em causa a sua cicatrização espontânea, promovendo o processo de remodelação óssea, pelo menos durante as primeiras fases de cicatrização (Jung et al., 2012; Vignoletti e Sanz, 2014).

III. CONCLUSÃO

A extração dentária é um dos procedimentos clínicos mais frequentes em Medicina Dentária. Além da perda de função mastigatória e estética, a exodontia causa uma rotura fisiológica e consequente resposta inflamatória que desencadeia uma cascata de eventos fisiopatológicos que vão permitir a cicatrização do local da extração. Consequentemente, o osso alveolar e os tecidos moles adjacentes vão sofrer alterações dimensionais que condicionarão a reabilitação do espaço edêntulo. Assim, cabe ao profissional selecionar uma técnica de extração o menos invasiva possível para não provocar perda óssea adicional e associá-la a uma estratégia de regeneração alveolar pós-extração, para que haja condições anatómicas para substituir a peça dentária perdida com a solução clínica mais vantajosa para o doente.

A cicatrização óssea pós-extração ocorre por segunda intenção e em três fases - inflamatória, proliferativa e de remodelação. Inicia-se com a formação de um coágulo, gradualmente substituído por tecido conjuntivo até a cavidade alveolar ser totalmente preenchida por tecido ósseo mineralizado maduro. A maior parte da remodelação óssea ocorre nas primeiras semanas após a extração do dente, mas a regeneração completa do local do alvéolo nunca ocorre, sendo que ocorre sempre uma diminuição do rebordo alveolar. Da mesma forma, quando o processo alveolar se torna atrófico, os tecidos periodontais sofrem alterações. Os tecidos moles adjacentes cicatrizam mais rapidamente do que o tecido ósseo e a sua espessura aumenta significativamente, ocupando espaço que o osso preencheria se a cicatrização alveolar acontecesse de forma mais rápida.

Descrevem-se como principais estratégias de regeneração alveolar após extração a aplicação de fatores de crescimento, moléculas bioativas, concentrados de plaquetas, enxertos ósseos, substitutos ósseos, membranas e alguns dos anteriores de forma concomitante.

A aplicação de células-tronco mesenquimais pluripotentes maduras estimula a neovascularização, acelerando a regeneração do tecido, sendo que a evidência científica é unânime no impacto positivo que têm na regeneração periodontal e significativamente na regeneração do osso alveolar.

A aplicação de fatores de crescimento, responsáveis por regular os eventos cruciais na cicatrização tecidual (proliferação, diferenciação celular, síntese de matriz e vascularização) também permite auxiliar o processo de regeneração óssea. Podem ser utilizados

concomitantemente com enxertos. De todos os fatores de crescimento, as proteínas ósseas morfogenéticas destacam-se pelo seu potencial, mas apresentam como desvantagem a sua solubilidade, devendo ser utilizadas juntamente com um material de transporte como suporte mecânico. Os concentrados de plaquetas contêm uma quantidade significativa de fatores de crescimento, acelerando a regeneração pós-extração.

Os enxertos ósseos são úteis para aumentar a formação de novo osso, como para impedir o colapso da membrana ou enxerto de tecido mole na área do alvéolo, sendo utilizados na regeneração óssea guiada. Podem-se classificar quanto à sua proveniência em autoenxertos, isoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos. Os enxertos ósseos autógenos (autoenxertos) têm sido historicamente o *gold-standard* em terapias de regeneração óssea, uma vez que possuem propriedades osteocondutoras, osteoindutivas e osteogênicas bem documentadas. Os enxertos ósseos têm uma reabsorção diferente ao longo do tempo devido à composição do material, tamanho das partículas, porosidade e a taxa de reabsorção do material deve ser idealmente proporcional à formação do novo osso.

Visando superar as limitações e desvantagens dos enxertos ósseos, têm vindo a ser desenvolvidos materiais aloplásticos - substitutos ósseos sintéticos que incluem diferentes combinações de fosfatos de cálcio, resultando numa diversidade de diferentes propriedades físicas e taxas de reabsorção. Estes biomateriais têm menor risco de transmissão de doenças infecciosas, menor morbidade e custos mais baixos, propriedades osteocondutoras, grande disponibilidade e baixo custo.

As membranas funcionam como barreira física na terapêutica que visa a neoformação do osso reabsorvido denominada regeneração óssea guiada. Para que esta técnica seja bem sucedida, é necessário que haja espaço suficiente sob a membrana para permitir a regeneração óssea do defeito, associando-se à utilização de membranas, a aplicação de um enxerto ósseo, particulado ou em bloco. A utilização de membranas na regeneração alveolar serve o propósito de manter o enxerto ósseo na posição inicial e evitar que os tecidos moles interfiram na cicatrização, uma vez que a proliferação das células epiteliais para cicatrização da ferida da mucosa oral é mais rápida do que a regeneração óssea alveolar propriamente dita. Podem ser reabsorvíveis ou não, sendo que a principal vantagem das não reabsorvíveis é manterem-se como barreira enquanto o tecido ósseo é formado, sendo posteriormente removidas.

Relativamente à colocação de implantes, estes podem ser colocados no alvéolo fresco, mas este timing não evita as alterações da reabsorção da crista após a extração dentária. Concomitantemente à colocação de implantes, podem ser utilizados enxertos e membranas,

sendo que esta associação apresenta melhores resultados no preenchimento ósseo quando a colocação é imediata e precoce.

Finalmente, pode concluir-se que todas as estratégias exploradas ao longo do trabalho apresentam diferentes propriedades, limitações e vantagens, cabendo ao profissional decidir qual a melhor estratégia de regeneração alveolar pós-extração para cada situação clínica em questão, devendo procurar sempre atualizar o seu conhecimento científico de acordo com a literatura mais recente e executar a cirurgia de extração dentária de forma menos invasiva possível.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Albeshri, S., Alblaihees, A., Niazy, A. A., Ramalingam, S., Sundar, C., & Alghamdi, H. S. (2018). Biomarkers as Independent Predictors of Bone Regeneration around Biomaterials: A Systematic Review of Literature. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *19*(5), 605–618. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2306>
- Al-Hamed, F. S., Tawfik, M. A. M., Abdelfadil, E., & Al-Saleh, M. A. (2017). Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *75*(6), 1124–1135. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.022>
- Anwandter, A., Bohmann, S., Nally, M., Castro, A. B., Quirynen, M., & Pinto, N. (2016). Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *Journal of Dentistry*, *52*, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.06.005>
- Araujo, M. G., & Lindhe, J. (2005). Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, *32*(2), 212–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2005.00642.x>
- Araújo, M. G., Silva, C. O., Misawa, M., & Sukekava, F. (2015). Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology 2000*, *68*(1), 122–134. <https://doi.org/10.1111/prd.12082>
- Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., & Vignoletti, F. (2019). Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, *46*, 195–223. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13057>
- BAILÓN-PLAZA, A., & van der MEULEN, M. C. (2001). A Mathematical Framework to Study the Effects of Growth Factor Influences on Fracture Healing. *Journal of Theoretical Biology*, *212*(2), 191–209. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2372>
- Becker, W., Becker, B. E., & Caffesse, R. (1994). A Comparison of Demineralized Freeze-Dried Bone and Autologous Bone to Induce Bone Formation in Human

- Extraction Sockets. *Journal of Periodontology*, 65(12), 1128–1133. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.12.1128>
- Becker, W., Urist, M., Becker, B. E., Jackson, W., Party, D. A., Bartold, M., Vincenzzi, G., de Georges, D., & Niederwanger, M. (1996). Clinical and Histologic Observations of Sites Implanted With Intraoral Autologous Bone Grafts or Allografts. 15 Human Case Reports. *Journal of Periodontology*, 67(10), 1025–1033. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.10.1025>
- Berglundh, T., & Lindhe, J. (1997). Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 8(2), 117–124. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1997.080206.x>
- Bone, cartilage and connective tissue, osteoporosis and metabolic bone disease. (1991). *Calcified Tissue International*, 48(S1), A66–A88. <https://doi.org/10.1007/bf02563771>
- Bronckers, A. L., Gay, S., Lyaruu, D. M., Gay, R. E., & Miller, E. J. (1986). Localization of Type V Collagen with Monoclonal Antibodies in Developing Dental and Periodontal Tissues of the Rat and Hamster. *Collagen and Related Research*, 6(1), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0174-173x\(86\)80029-2](https://doi.org/10.1016/s0174-173x(86)80029-2)
- Brownfield, L. A., & Weltman, R. L. (2012). Ridge Preservation With or Without an Osteoinductive Allograft: A Clinical, Radiographic, Micro-Computed Tomography, and Histologic Study Evaluating Dimensional Changes and New Bone Formation of the Alveolar Ridge. *Journal of Periodontology*, 83(5), 581–589. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110365>
- Bruder, S. P., Fink, D. J., & Caplan, A. I. (1994). Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 56(3), 283–294. <https://doi.org/10.1002/jcb.240560303>
- Calcei, J. G., & Rodeo, S. A. (2019). Orthobiologics for Bone Healing. *Clinics in Sports Medicine*, 38(1), 79–95. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.005>
- Camargo, P. M., Lekovic, V., Weinlaender, M., Klokkevold, P. R., Kenney, E., Dimitrijevic, B., Nedic, M., Jancovic, S., & Orsini, M. (2000). Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral*

- Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(5), 581–586. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.110035>
- Canellas, J., Ritto, F., Figueredo, C., Fischer, R., de Oliveira, G., Thole, A., & Medeiros, P. (2020). Histomorphometric evaluation of different grafting materials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(6), 797–810. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.10.007>
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>
- Cardaropoli, G., Araújo, M., & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 809–818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x>
- Carreira, A. C., Alves, G. G., Zambuzzi, W. F., Sogayar, M. C., & Granjeiro, J. M. (2014). Bone Morphogenetic Proteins: Structure, biological function and therapeutic applications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.011>
- Chen, X., Wang, Z., Duan, N., Zhu, G., Schwarz, E. M., & Xie, C. (2018). Osteoblast–osteoclast interactions. *Connective Tissue Research*, 59(2), 99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
- Claes, L., Recknagel, S., & Ignatius, A. (2012). Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(3), 133–143. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.1>
- Dahlin, C., & Sennerby, L. (1991). Bone Augmentation at Osseointegrated Implants Induced by a Membrane Technique. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 3(4), 935–943. [https://doi.org/10.1016/s1042-3699\(20\)30558-6](https://doi.org/10.1016/s1042-3699(20)30558-6)
- Dallaserra, M., Poblete, F., Vergara, C., Cortés, R., Araya, I., Yanine, N., & Villanueva, J. (2020). Infectious postoperative complications in oral surgery. An observational study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e65–e70. <https://doi.org/10.4317/jced.55982>

- Darby, I., Chen, S., & de Poi, R. (2008). Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Australian Dental Journal*, 53(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.00008.x>
- Dietrich, T., Schmid, I., Locher, M., & Addison, O. (2020). Extraction force and its determinants for minimally invasive vertical tooth extraction. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 105, 103711. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103711>
- Dimitriou, R., Mataliotakis, G. I., Calori, G. M., & Giannoudis, P. V. (2012). The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-81>
- Doblaré, M., Garcí'a, J., & Gómez, M. (2004). Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, 71(13–14), 1809–1840. <https://doi.org/10.1016/j.engfracmech.2003.08.003>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. D., Kang, B. S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H. L., & Quiryren, M. (2017). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Eskan, M. A., Greenwell, H., Hill, M., Morton, D., Vidal, R., Shumway, B., & Girouard, M. E. (2014). Platelet-Rich Plasma–Assisted Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 85(5), 661–668. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130260>
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. D. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Garcia, J., Dodge, A., Luepke, P., Wang, H. L., Kapila, Y., & Lin, G. H. (2018). Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/clr.13121>

- Gaubys, A., Papeckys, V., & Pranskunas, M. (2018). Use of Autologous Stem Cells for the Regeneration of Periodontal Defects in Animal Studies: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 9(2). <https://doi.org/10.5037/jomr.2018.9203>
- Ghiasi, M. S., Chen, J., Vaziri, A., Rodriguez, E. K., & Nazarian, A. (2017). Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports*, 6, 87–100. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.03.002>
- Giannobile, W. V., Berglundh, T., Al-Nawas, B., Araujo, M., Bartold, P. M., Bouchard, P., Chapple, I., Gruber, R., Lundberg, P., Sculean, A., Lang, N. P., Lyngstadaas, P., Kebschull, M., Galindo-Moreno, P., Schwartz, Z., Shapira, L., Stavropoulos, A., & Reseland, J. (2019). Biological factors involved in alveolar bone regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 6–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13130>
- Gibon, E., Loi, F., Córdova, L. A., Pajarinen, J., Lin, T., Lu, L., Nabeshima, A., Yao, Z., & Goodman, S. B. (2016). Aging Affects Bone Marrow Macrophage Polarization: Relevance to Bone Healing. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2(2), 98–104. <https://doi.org/10.1007/s40883-016-0016-5>
- Griffin, K. S., Davis, K. M., McKinley, T. O., Anglen, J. O., Chu, T. M. G., Boerckel, J. D., & Kacena, M. A. (2015). Evolution of Bone Grafting: Bone Grafts and Tissue Engineering Strategies for Vascularized Bone Regeneration. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 13(4), 232–244. <https://doi.org/10.1007/s12018-015-9194-9>
- Guillaume, B. (2017). Filling bone defects with β -TCP in maxillofacial surgery: A review. *Morphologie*, 101(334), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.05.002>
- Guo, Y., Su, T., Yang, M., Li, C., Guo, Q., Xiao, Y., Huang, Y., Liu, Y., & Luo, X. (2021). The role of autophagy in bone homeostasis. *Journal of Cellular Physiology*, 236(6), 4152–4173. <https://doi.org/10.1002/jcp.30111>
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>

- Hardwick, R., Hayes, B. K., & Flynn, C. (1995). Devices for Dentoalveolar Regeneration: An Up-To-Date Literature Review. *Journal of Periodontology*, *66*(6), 495–505. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.6.495>
- Hathaway-Schrader, J. D., & Novince, C. M. (2021). Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. *Periodontology 2000*, *86*(1), 157–187. <https://doi.org/10.1111/prd.12368>
- Herford, A. S., Miller, M., & Signorino, F. (2017). Maxillofacial Defects and the Use of Growth Factors. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, *29*(1), 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.006>
- HOLTROP, M. E., & KING, G. J. (1977). The Ultrastructure of the Osteoclast and its Functional Implications. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, NA;(123), 177–196. <https://doi.org/10.1097/00003086-197703000-00062>
- Hong, B., Bulsara, Y., Gorecki, P., & Dietrich, T. (2018). Minimally invasive vertical versus conventional tooth extraction. *The Journal of the American Dental Association*, *149*(8), 688–695. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.03.022>
- Iasella, J. M., Greenwell, H., Miller, R. L., Hill, M., Drisko, C., Bohra, A. A., & Scheetz, J. P. (2003). Ridge Preservation with Freeze-Dried Bone Allograft and a Collagen Membrane Compared to Extraction Alone for Implant Site Development: A Clinical and Histologic Study in Humans. *Journal of Periodontology*, *74*(7), 990–999. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.7.990>
- Isaksson, H. (2012). Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. *Mechanics Research Communications*, *42*, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2011.11.006>
- Jammalamadaka, U., & Tappa, K. (2018). Recent Advances in Biomaterials for 3D Printing and Tissue Engineering. *Journal of Functional Biomaterials*, *9*(1), 22. <https://doi.org/10.3390/jfb9010022>
- JEFFCOAT, M. K., LEWIS, C. E., REDDY, M. S., WANG, C. Y., & REDFORD, M. (2000). Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontology 2000*, *23*(1), 94–102. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230109.x>

- Jung, R. E., Fenner, N., Hämmerle, C. H. F., & Zitzmann, N. U. (2012). Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. *Clinical Oral Implants Research*, 24(10), 1065–1073. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x>
- Kao, R. T. (2008). Strategic Extraction: A Paradigm Shift That Is Changing Our Profession. *Journal of Periodontology*, 79(6), 971–977. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070551>
- Karikal, A., Shetty, T. P., S., G. T. P., & Kudthadka, A. (2021). Atraumatic Technique for Removal of Lingually Placed Mandibular Teeth. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 11(03), 193–195. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722799>
- Karimbux, N., Rosenblum, N., & Nishimura, I. (1992). Site-specific Expression of Collagen I and XII mRNAs in the Rat Periodontal Ligament at Two Developmental Stages. *Journal of Dental Research*, 71(7), 1355–1362. <https://doi.org/10.1177/00220345920710070201>
- Karring, T., & Løe, H. (1970). The Three-Dimensional Concept of the Epithelium-Connective Tissue Boundary of Gingiva. *Acta Odontologica Scandinavica*, 28(6), 917–933. <https://doi.org/10.3109/00016357009028255>
- Lekovic, V., Camargo, P. M., Klokkevold, P. R., Weinlaender, M., Kenney, E. B., Dimitrijevic, B., & Nedic, M. (1998). Preservation of Alveolar Bone in Extraction Sockets Using Bioabsorbable Membranes. *Journal of Periodontology*, 69(9), 1044–1049. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.9.1044>
- Lin, C. Y., Chen, Z., Pan, W. L., & Wang, H. L. (2019). Effect of Platelet-Rich Fibrin on Ridge Preservation in Perspective of Bone Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 34(4), 845–854. <https://doi.org/10.11607/jomi.7300>
- MacBeth, N., Trullenque-Eriksson, A., Donos, N., & Mardas, N. (2016). Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 28(8), 982–1004. <https://doi.org/10.1111/clr.12911>

- Marcucci, G. (2015). Rare causes of osteoporosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. Published. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.151>
- Mardas, N., Trullenque-Eriksson, A., MacBeth, N., Petrie, A., & Donos, N. (2015). Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 26, 180–201. <https://doi.org/10.1111/clr.12639>
- Mayer, Y., Zigdon-Giladi, H., & Machtei, E. E. (2016). Ridge Preservation Using Composite Alloplastic Materials: A Randomized Control Clinical and Histological Study in Humans. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(6), 1163–1170. <https://doi.org/10.1111/cid.12415>
- Mehta, D., Nandakumar, K., Jyothi, S., & Triveni, M. (2013). Evaluation of single-tooth replacement by an immediate implant covered with connective tissue graft as a biologic barrier. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 354. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.115666>
- Melcher, A. H. (1976). On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *Journal of Periodontology*, 47(5), 256–260. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>
- Minamizato, T., Koga, T., I, T., Nakatani, Y., Umebayashi, M., Sumita, Y., Ikeda, T., & Asahina, I. (2018). Clinical application of autogenous partially demineralized dentin matrix prepared immediately after extraction for alveolar bone regeneration in implant dentistry: a pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(1), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1279>
- Monje, A., Chan, H. L., Galindo-Moreno, P., Elnayef, B., Suarez-Lopez Del Amo, F., Wang, F., & Wang, H. L. (2015). Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, 86(11), 1231–1248. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150263>
- Morjaria, K. R., Wilson, R., & Palmer, R. M. (2012). Bone Healing after Tooth Extraction with or without an Intervention: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(1), 1–20. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00450.x>

- Mountziaris, P. M., & Mikos, A. G. (2008). Modulation of the Inflammatory Response for Enhanced Bone Tissue Regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, *14*(2), 179–186. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0038>
- Muska, E., Walter, C., Knight, A., Taneja, P., Bulsara, Y., Hahn, M., Desai, M., & Dietrich, T. (2013). Atraumatic vertical tooth extraction: a proof of principle clinical study of a novel system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *116*(5), e303–e310. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.037>
- Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., & Lindhe, J. (1982). The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *Journal of Clinical Periodontology*, *9*(3), 257–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1982.tb02065.x>
- Pan, J., Xu, Q., Hou, J., Wu, Y., Liu, Y., Li, R., Pan, Y., & Zhang, D. (2019). Effect of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *The Journal of the American Dental Association*, *150*(9), 766–778. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.04.025>
- Persson, R. E., Rollender, L. G., Laurell, L., & Persson, G. R. (1998). Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population. *Journal of Periodontology*, *69*(3), 348–356. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.3.348>
- Pietrokovski, J., & Massler, M. (1967). Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *17*(1), 21–27. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(67\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0022-3913(67)90046-7)
- Pietrokovski, J., Starinsky, R., Arensburg, B., & Kaffe, I. (2007). Morphologic Characteristics of Bony Edentulous Jaws. *Journal of Prosthodontics*, *16*(2), 141–147. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849x.2007.00165.x>
- Pranskunas, M., Galindo-Moreno, P., & Padiál-Molina, M. (2019). Extraction Socket Preservation Using Growth Factors and Stem Cells: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, *10*(3). <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10307>
- Rakhmatia, Y. D., Ayukawa, Y., Furuhashi, A., & Koyano, K. (2013). Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration

- in dental applications. *Journal of Prosthodontic Research*, 57(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2012.12.001>
- Ramalingam, S., Sundar, C., Jansen, J. A., & Alghamdi, H. (2020). Alveolar bone science: Structural characteristics and pathological changes. *Dental Implants and Bone Grafts*, 1–22. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102478-2.00001-5>
- Rao, L. G., Wang, H. M., Kalliecharan, R., Heersche, J. N. M., & Sodek, J. (1979). Specific immunohistochemical localization of Type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *The Histochemical Journal*, 11(1), 73–82. <https://doi.org/10.1007/bf01041266>
- Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T., & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 74(8), 772–777. <https://doi.org/10.1002/jemt.20968>
- Saffar, J. L., Lasfargues, J. J., & Cherruau, M. (1997). Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*, 13(1), 76–90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00096.x>
- Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunology*, 6(12), 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/ni1276>
- Shah, P., Keppler, L., & Rutkowski, J. (2014). A Review of Platelet Derived Growth Factor Playing Pivotal Role in Bone Regeneration. *Journal of Oral Implantology*, 40(3), 330–340. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-d-11-00173>
- Singla, D. Y., & Sharma, D. R. (2020). Latest trends in atraumatic extraction of teeth. *International Journal of Applied Dental Sciences*, 6(4), 361–366. <https://doi.org/10.22271/oral.2020.v6.i4f.1088>
- Sodek, J., Ganss, B., & McKee, M. (2000). Osteopontin. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(3), 279–303. <https://doi.org/10.1177/10454411000110030101>
- Szpaderska, A., Zuckerman, J., & DiPietro, L. (2003). Differential Injury Responses in Oral Mucosal and Cutaneous Wounds. *Journal of Dental Research*, 82(8), 621–626. <https://doi.org/10.1177/154405910308200810>

- Takito, J., Inoue, S., & Nakamura, M. (2018). The Sealing Zone in Osteoclasts: A Self-Organized Structure on the Bone. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 984. <https://doi.org/10.3390/ijms19040984>
- Tavelli, L., Ravidà, A., Barootchi, S., Chambrone, L., & Giannobile, W. (2020). Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: A Systematic Review of Clinical Findings in Oral Regenerative Procedures. *JDR Clinical & Translational Research*, 6(2), 161–173. <https://doi.org/10.1177/2380084420921353>
- Tiefenbach, M., Scheel, M., Maier, A., Gehlen, M., Schwarz-Eywill, M., Werner, M., Siebers-Renelt, U., & Hammer, M. (2018). Osteomalazie – Klinik, Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, 77(8), 703–718. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0510-x>
- Titsinides, S., Agrogiannis, G., & Karatzas, T. (2019). Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese Dental Science Review*, 55(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.003>
- Tonetti, M. S., Steffen, P., Muller-Campanile, V., Suvan, J., & Lang, N. P. (2000). Initial extractions and tooth loss during supportive care in a periodontal population seeking comprehensive care. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(11), 824–831. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027011824.x>
- Urist, M. R. (1965). Bone: Formation by Autoinduction. *Science*, 150(3698), 893–899. <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
- Vignoletti, F., Matesanz, P., Rodrigo, D., Figuero, E., Martin, C., & Sanz, M. (2011). Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02331.x>
- Vignoletti, F., & Sanz, M. (2014). Immediate implants at fresh extraction sockets: from myth to reality. *Periodontology 2000*, 66(1), 132–152. <https://doi.org/10.1111/prd.12044>
- Wessing, B., Lettner, S., & Zechner, W. (2018). Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes and Particulate Graft Materials: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33(1), 87–100. <https://doi.org/10.11607/jomi.5461>

YUKNA, R. A. (1993). Synthetic bone grafts in periodontics. *Periodontology 2000*, 1(1), 92–99. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00210.x>

Zhou, S., Yang, Y., Ha, N., Zhang, P., Ma, X., Gong, X., Hong, Y., Yang, X., Yang, S., Dai, Q., & Jiang, L. (2018). The Specific Morphological Features of Alveolar Bone. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(5), 1216–1219. <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000004395>

Zitzmann, N. U., Schärer, P., & Marinello, C. P. (1999). Factors influencing the success of GBR. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(10), 673–682. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.1999.261007>