



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**BIOMATERIAIS ATUAIS APLICADOS NOS ENXERTOS ÓSSEOS  
EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**Rodrigo de Almeida Rios**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**BIOMATERIAIS ATUAIS APLICADOS NOS EXERTOS  
ÓSSEOS EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**Rodrigo de Almeida Rios**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Alexandre Reis**

e coorientado por  
**Professor Doutor Carlos Manuel Zagalo Fernandes Ribeiro**

**Setembro de 2022**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Alexandre Reis, pela receptividade, disponibilidade e por toda a orientação prestada que ajudou imenso para a melhoria deste trabalho. Meu muito obrigado por compartilhar seus conhecimentos no dia a dia da clínica, por todo o respeito e atenção despendida durante este ano, contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Carlos Manuel Zagalo Fernandes Ribeiro por estar sempre disposto a ensinar e transbordar alegria e conhecimento em todos os momentos que tive o prazer de estar ao seu lado.

Em especial a minha esposa pela paciência e por me apoiar bastante na criação deste trabalho, dedicando parte de seu tempo e de seus conhecimentos no dia a dia. Sempre presente foi mais uma vez o braço forte e meu porto seguro abrindo caminho ao longo do meu percurso e sempre disposta a colaborar para criação deste da melhor forma possível.

Aos meus colegas de turma que tornaram esta jornada mais agradável, especial e tranquila, demonstrando uma união nunca vista por mim anteriormente e mostrando-se sempre dispostos a apoiar e me ajudar a superar todas as dificuldades encontradas.

Por último aos meus filhos por serem o motivo principal de todos os meus planos e a maior alegria da minha vida.







## RESUMO

O objetivo deste estudo de caráter retroativo foi avaliar a gama de biomateriais que está disponível para os médicos dentistas e que possuem importância em tratamentos que necessitam de se realizar reconstruções através de enxertos ósseos na medicina dentária.

Nos dias atuais estes biomateriais estão em evidência e passaram a ser muito estudados, estando em constante evolução e tornam-se cada vez mais seguros e eficientes. Uma variedade cada vez maior destes, com diferentes origens variando de naturais aos sintéticos, estão disponíveis para os médicos dentistas. Estes biomateriais têm uma ampla gama de possibilidades de aplicação para regeneração do tecido ósseo, e os dois problemas principais são a seleção do tipo de material e das células (Xing et al., 2021). Os biomateriais à base de hidrogel apresentam-se como promissores para a regeneração do tecido ósseo, precisam ser materiais com características de osteocondução, abastecendo de nutrientes e sustentando a formação de uma nova rede de vasos sanguíneos nas células formadoras ósseas. Também devem possuir características osteoindutoras estimulando a diferenciação das células-tronco mesenquimais em tecidos mineralizados (Sordi et al., 2021).

O plasma rico em fibrina (PRF) tem sido usado como um preenchimento natural demonstrando grande sucesso como componente auxiliar em tratamentos nas áreas de estética, cirúrgicos e não cirúrgicos. (Karimi & Rockwell, 2019).

Materiais imunomodulatórios nanoestruturados serão as tecnologias regenerativas ósseas mais disruptivas a médio prazo, já que o futuro da regeneração óssea está claramente traçado para abordagens mais personalizadas, (Lyons et al., 2020).

As impressoras tridimensionais (3D) permitem a fabricação de scaffolds, com características complexas, de maneira rápida e precisa (Zaszczyńska et al., 2021).

**Palavras-chave:** *Scaffolds* ósseos 3D, Regeneração óssea, Tecido ósseo, Biomateriais



## ABSTRACT

The biomaterials that are available to dentists are of great importance in treatments that require reconstruction through bone grafts in dentistry. Nowadays, these biomaterials are in evidence and have been studied a lot, being in constant evolution and becoming increasingly safe and efficient. An increasing variety of these, with different origins ranging from animals such as equine, bovine, swine, passing through autogenous and arriving at synthetic among others, are available to dentists. These biomaterials have a wide range of application possibilities for bone tissue regeneration, and the two main problems are material and cell selection (Xing et al., 2021).

Hydrogel-based biomaterials are promising for the regeneration of bone tissue, they need to be materials with osteoconductive characteristics, supplying nutrients and sustaining the formation of a new network of blood vessels in bone-forming cells. They must also have osteoinductive characteristics stimulating the differentiation of mesenchymal stem cells in myeralized tissues (Sordi et al., 2021).

Calcium sulfate and hydroxyapatite grafts prove to be excellent matrices for the formation of new bones (Chang et al., 2021).

Fibrin-rich plasma (PRF) has been used as a natural filler, demonstrating great success as an auxiliary component in aesthetic, surgical and non-surgical treatments. (Karimi & Rockwell, 2019).

Nanostructured immunomodulatory materials will be the most disruptive bone regenerative technologies in the medium term, as the future of bone regeneration is clearly set for increasingly personalized approaches, (Lyons et al., 2020).

Three-dimensional (3D) printers allow the fabrication of scaffolds, rich in details, with complex characteristics, quickly and accurately. They also enable the easy application of technologies through computer software to the scaffold design(Zaszczyńska et al., 2021).

**Keywords:** Bone *Scaffolds*, Bone Regeneration, Bone Tissue, Biomaterials.



# INDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO .....	13
II.	DESENVOLVIMENTO .....	15
<b>1.</b>	<b>Enxertos.....</b>	<b>15</b>
1.1.	Propriedades .....	16
1.1.1.	Osteocondução .....	16
1.1.2.	Osteoindução.....	17
1.1.3.	Osteogênese.....	17
1.2.	Tipos de enxertos .....	18
1.2.1.	Autogénos.....	18
1.2.2.	Aloenxertos ou homogénos .....	21
1.2.3.	Aloplásticos.....	21
1.2.4.	Xenoenxertos.....	22
<b>2.</b>	<b>Biomateriais sintéticos.....</b>	<b>23</b>
2.1.1.	Hidroxiapatite.....	23
2.1.2.	Cerâmica fosfato tricálcio .....	26
2.1.3.	Cerâmica bifásica fosfato de cálcio (Bcp).....	27
2.1.4.	Cerâmica de vidro bioativo ou Biovidro .....	28
2.1.5.	Sulfato de cálcio .....	29
2.1.6.	Cimentos fosfato de cálcio .....	30
<b>3.</b>	<b>Biomateriais naturais .....</b>	<b>31</b>
3.1.	Osso bovino.....	31
3.2.	Osso Equino .....	32

3.3.	Osso Suíno.....	33
3.4.	Colagénio .....	33
3.5.	Coral.....	34
3.6.	Alginato.....	35
3.7.	Quitosana.....	36
3.8.	Hidrogéis .....	37
3.9.	Concentrados sanguíneos .....	38
3.9.1.	Fibrina .....	38
3.9.2.	Fibrinas ricas em plaquetas (PRF).....	39
3.9.3.	Fibrinas ricas em plaquetas e leucócitos (PRF-L).....	40
3.9.4.	Plasma Rico em Plaquetas.....	41
<b>4.</b>	<b>Fatores de crescimento.....</b>	<b>42</b>
4.1.	Proteínas morfogénicas ósseas (BMP'S) .....	42
4.2.	Fator de crescimento transformador beta (TGFβ).....	44
4.3.	Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) .....	44
4.4.	Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).....	45
<b>5.</b>	<b><i>Scaffolds 3D</i>.....</b>	<b>46</b>
<b>III.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>IV.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Áreas doadoras mais utilizadas para enxertos autógenos (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzoneto, primeira edição 2009, editora Napoleão).....	19
<b>Figura 2</b> - Estrutura hierárquica do colágeno e da hidroxiapatite que são os maiores constituintes do osso (adaptado de Ressler et al., 2021). .....	25
<b>Figura 3</b> - Procedimento cirúrgico que consiste em (a) criação de um defeito circunferencial em um procedimento de perfuração de uma etapa pelo uso de uma broca e trefina combinada, (b) colocação de implantes, (d) aumento dos defeitos circunferenciais com substituto ósseo e (e) colocação de uma membrana. (c, f) Radiografias do defeito circunferencial (c) antes e (f) após a colocação de enxerto (adaptada de Meglioli et al, 2020).....	32
<b>Figura 4</b> - Ilustração da fabricação de hidrogel injetável para regeneração óssea (adaptado de Lin et al., 2021).....	38
<b>Figura 5</b> - (A) Concentrado resultante da centrifugação para obtenção PRF. (B) Remoção do concentrado do tubo. (adaptado de Karimi & Rockwell, 2019).....	40
<b>Figura 6</b> - Forma do defeito ósseo na mandíbula de um Beagle. a) Forma e tamanho do defeito. b) Vista lateral do defeito. c) Vista oclusal do defeito. d) Procedimento cirúrgico (adaptado de Ryu et al., 2021).....	47



## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1** - Comparação entre áreas doadoras mais utilizadas para enxertos autógenos (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzone, primeira edição 2009, editora Napoleão). ..... 20

**Tabela 2** - Resumo do mecanismo de ação da Rh-BMP2 no processo de formação de um novo osso (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzone, primeira edição 2009, editora Napoleão). ..... 43



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**3D** - tridimensionais

**BCP** - Fosfato de cálcio bifásico

**BMP-2** - Proteína morfogênica-2

**BMPs** - Proteínas morfogenéticas ósseas

**CAD CAM** - Computer aided- design/ Computered aided manufacturing

**CAS/HA** - Sulfato de cálcio com hidroxiapatite

**CO<sub>2</sub>** - Dióxido de carbono

**HA** - Hidroxiapatite

**MBGs** - Biovidros mesoporosos

**Mg-BCP** - Fosfato de cálcio bifásico reforçado com magnésio

**Mg<sub>2</sub>** - Magnésio

**PDGF** - Fator de crescimento derivado de plaquetas

**PRF** – Fibrina rica em plaquetas

**PRF-L** - Plasma rico em fibrina e leucócitos

**PRP** - Plasma rico em plaquetas

**RhPDGF-BB** - Fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano

**TCP** - Fosfato tricálcico

**VEGF** - fator de crescimento endotelial vascular



## **I. INTRODUÇÃO**

Biomateriais estão cada dia mais presentes nos planejamentos dos tratamentos em Medicina Dentária, a ser utilizados para reconstruções e recuperações de tecidos ósseos apresentando resultados muito seguros e previsíveis. A biologia molecular está a estudar a integração entre área receptora e o biomaterial e a comprovar uma união estável inseparável. Deixa claro que qualquer biomaterial passa por uma sequência de reconhecimento e identificação pelo sistema imunológico a qual desencadeará os processos iniciais de cicatrização dos tecidos envolvidos (Munerato et al., 2020).

Estes ganhos de previsibilidade dão-se devido aos biomateriais atuais e inovadores, enxertos ósseos de nova geração e novas técnicas. Proporcionam capacidade de maximizar os resultados da osseo integração, possibilitando a formação e substituição de novas estruturas ósseas. Promovem nova remodelação óssea e diminuem os transtornos pós-operatórios assim como o tempo de cicatrização. Estes novos protocolos de planejamentos de regeneração óssea são determinados pela previsibilidade a longo prazo, durabilidade da reabilitação e através do controle dos fatores de riscos gerais e locais do paciente (Inchingolo et al., 2022).

Biomaterial é definido como qualquer material que estabeleça um interface com estruturas biológicas. Estes possuem uma classificação baseada em uma série de critérios, entre eles a sua composição química e física, seu potencial de biodegradabilidade, sua origem e gerações de modificações. A escolha do biomaterial ideal é relacionada com as características do tecido que irá receber este biomaterial sendo que atualmente os estudos estão voltados para a criação e melhora de materiais biológicos biodegradáveis (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

A estrutura óssea é composta essencialmente por duas partes, uma matriz mineralizada e outra de matriz não mineralizada. Tem na sua constituição como principais grupos celulares para a manutenção e estabilidade óssea os osteoblastos responsáveis pela formação óssea, osteócitos responsáveis pela diferenciação destes osteoblastos, células de revestimento e os osteoclastos que atuam no processo de reabsorção óssea (Gasser & Kneissel, 2017).

Há atualmente uma variedade de biomateriais com imensas qualidades, novas tecnologias

como a bioimpressão possibilitam um desenho geométrico preciso e individualizado para cada caso proporcionando scaffolds com boa adaptação além da possibilidade de inserção de moléculas e células biológicas nestes. Entretanto isto tornou-se um desafio devido a heterogeneidade desses tecidos e a variedade de propriedades que possuem (Amoli et al., 2022).

Os arcabouços ou esqueletos ou scaffolds prioritariamente devem proporcionar uma matriz osteocondutora e beneficiar-se da adição de fatores de crescimento que possuam características osteoindutoras na atividade celular. Um dos métodos mais comuns é a imersão do scaffold em uma solução de fator de crescimento. Obter construções 3D com tecnologia CAD CAM é frequentemente usado em contextos que descrevem a fabricação rápida de modelos ou peças em escala. O método de bioimpressão 3D mais comum e acessível é a bioimpressão por extrusão, no qual a extrusão é ativada por pressão de uma tinta de um cabeçote de uma impressora que é usada para imprimir filamentos obtendo um design ou padrão definido.

Os hidrogéis são redes de polímeros intensamente reticulados e enxertados de água, são macios, praticamente sólidos e podem vir a proteger e suportar materiais biológicos. Os hidrogéis tradicionais têm propriedades mecânicas fracas assim devem ser realizadas modificações físicas e químicas para que se produza uma tinta mecanicamente resiliente. Nos últimos anos, observamos uma tendência ao aumento do uso de nanopartículas e nanopartículas funcionalizadas por frações biológicas para fabricar novas tintas (Chakraborty et al., 2021).

O futuro dos procedimentos clínicos regenerativos provavelmente incluirá laboratórios biomédicos, bioengenheiros e técnicos de informática focados no desenvolvimento de scaffolds ósseos personalizados. Embora os estudos atuais não tenham proporcionado um protocolo extremamente confiável para criar scaffolds bioabsorvíveis personalizados para reconstrução óssea, esse desenvolvimento científico tem margem significativa para crescimento e descoberta de resultados regenerativos sem precedentes (Latimer et al., 2021).

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Enxertos**

Enxerto ósseo é definido como um ato cirúrgico no qual se insere um fragmento ósseo isoladamente ou combinado com outros biomateriais em um local que apresente uma falha e este defeito necessite de reparação. Um biomaterial para substituição óssea pode ser de origem natural ou sintético, em algumas situações possui somente uma matriz óssea mineralizada com ausência de células vivas, porém tem o mesmo objetivo. Há uma procura e uma necessidade cada vez maior da utilização dos enxertos ósseos e de biomateriais para substituição óssea em áreas como a implantologia. Atualmente há um aumento da necessidade de correções de defeitos ósseos crânio faciais, que acontecem devido a traumas, doenças periodontais, cirurgias, infecções, más formações congênitas e tumores de origem maligna entre outros. Na medicina dentária, após a extração de um dente, ou devido a falta de estímulo íntra ósseo que ocorre através do ligamento periodontal, observa-se uma elevada possibilidade de reabsorção do osso alveolar o que pode ocasionar a falta de estrutura óssea para futuras reabilitações com implantes, uma vez que para isso é necessário uma quantidade óssea mínima que seja suficiente para o sucesso da terapia que virá a ser utilizada (Zhao et al., 2021).

O enxerto ósseo apresenta uma grande significância quando o tema é a reconstrução óssea maxilo facial. Os enxertos ósseos autógenos podem ter origem em diversas localizações, denominadas áreas doadoras, de onde será retirado tecido ósseo para ser inserido em outra área, denominada receptora. As localizações dadoras podem ser a calvária, tuberosidade maxilar, sínfise mandibular, processo coronoide, ramo, cristas edêntulas, costela, crista ilíaca, tibia e fíbula. Para que se obtenha a maior chance possível de sucesso em tratamentos de enxertos, é necessário o domínio completo por parte do cirurgião da estrutura do enxerto ósseo e do seu respectivo mecanismo de cicatrização.

Várias situações podem colaborar com a osteointegração e o respectivo sucesso como, tamanho, vascularização, estabilidade do enxerto, infecções, leito do enxerto e a resposta do hospedeiro. Com todos estes cuidados os resultados ainda são imprevisíveis (Desai et al., 2021).

## **1.1. Propriedades**

### **1.1.1. Osteocondução**

A osteocondução trata-se de um deslocamento tridimensional que permite o crescimento interno de capilares, células osteoprogenitoras e tecidos de um leito ósseo para alguma outra estrutura. É um fenômeno tridimensional no qual é necessário tempo para que ocorra a interpretação biológica e o crescimento ósseo desejado. Pode ocorrer com materiais que não são biológicos, como vidro, plásticos e cerâmicas, sem reabsorção da estrutura subjacente, ou em materiais biológicos, como osso congelado, liofilizado, autoclavado, desproteínizado ou desmineralizado, podendo ocorrer com ou sem reabsorção do material implantado. A osteocondução em materiais biológicos é facilitada e mais rápida que a osteocondução por materiais não biológicos (Weber, 2019).

No processo da osteocondução o enxerto atua como scaffold recebendo passivamente as células. Os biomateriais biocerâmicos como fosfato e sulfato de cálcio atuam unicamente como scaffolds osteocondutores (Fillingham et al., 2016.).

Osteocondução é quando um tecido conjuntivo matriz fornece a estrutura de suporte para receber a população celular que irá rimpulsionar a formação óssea. A grande maioria dos enxertos e substitutos ósseos, exceto medula óssea ou preparações à base de plasma, possuem potencial de osteocondução (Schmidt, 2021).

Quando um material apresenta a propriedade osteocondutora ele conseguirá guiar o processo no qual ocorre o crescimento das estruturas ósseas na sua superfície, estimulando assim que ocorra o crescimento de uma rede de capilares que interligam-se entre si e também estimula as células do hospedeiro (Bahraminasab, 2020).

A osteocondução é a propriedade que um material tem de fornecer ao microambiente a capacidade que permita a ocorrência da osteogênese ortotópica. Portanto, uma substância osteocondutora possibilita o crescimento ósseo sobre ela. Este processo foi descrito pela primeira vez pelo doutor Brånemark e seus assistentes, que através de um microscópio de luz, conseguiram observar, uma ligação direta entre a superfície de implantes de titânio e do osso. Após esta descoberta a osteointegração teve sua definição baseada em histologia

pelo Dicionário Médico Ilustrado de Dorland como tratando-se da ancoragem sem intermediários (direta) da superfície de um implante ao osso vivo por tecido ósseo, não havendo nenhum crescimento de tecido fibroso nesta interface osso-implante (Battafarano et al., 2021).

### **1.1.2. Osteoindução**

Osteoindução é um processo pelo qual ocorre a indução de células tronco mesenquimais indiferenciadas as quais não foram comprometidas com a linhagem osteogênica para atuar na formação de células osteoprogenitoras e para estas produzirem ossos em locais heterotópicos. A osteoindução não se restringe as áreas receptoras ósseas, diferentemente do que ocorre na osteocondução e na osteointegração, atuando também em locais ectópicos (Franz E. Weber, 2019).

Osteoindução refere-se ao processo no qual a proteína do fator de crescimento, induz a proliferação e diferenciação de hospedeiros mesenquimais células-tronco em condroblastos e osteoblastos. Biomateriais para enxertos ósseos com características osteoindutoras contêm uma ou mais proteínas morfogenéticas ósseas (Schmidt, 2021).

### **1.1.3. Osteogênese**

Osteogênese resume-se na capacidade do enxerto de promover uma formação óssea nova estimulada por células que são originadas do próprio enxerto, como precursores de osteoblastos sobreviventes. Estes enxertos possuem os elementos celulares, fatores de crescimento e matriz necessários para que ocorra uma nova formação óssea, e são capazes de induzir a angiogênese e crescimento interno de células-tronco mesenquimais igualmente essenciais (Schmidt, 2021).

Células tronco, osteócitos, osteoblastos e células mesenquimais são as características que um enxerto deve possuir para ser considerado com características osteogênicas. (Fillingham et al., n.d.).

A formação óssea pode acontecer de duas maneiras: Ossificação intramembranosa e

endocondral. A transformação do tecido mesenquimal, em osso é denominada ossificação intramembranosa, processo que ocorre principalmente nos ossos do crânio e da face. Já a ossificação endocondral, é resultado de um processo pelo qual a maioria dos outros ossos esqueléticos são formados, aonde se dá primeiro a formação de uma cartilagem intermediária que é depois convertida em osso por células formadoras de osso – osteoblastos (Klar, 2018).

## **1.2. Tipos de enxertos**

### **1.2.1. Autogénos**

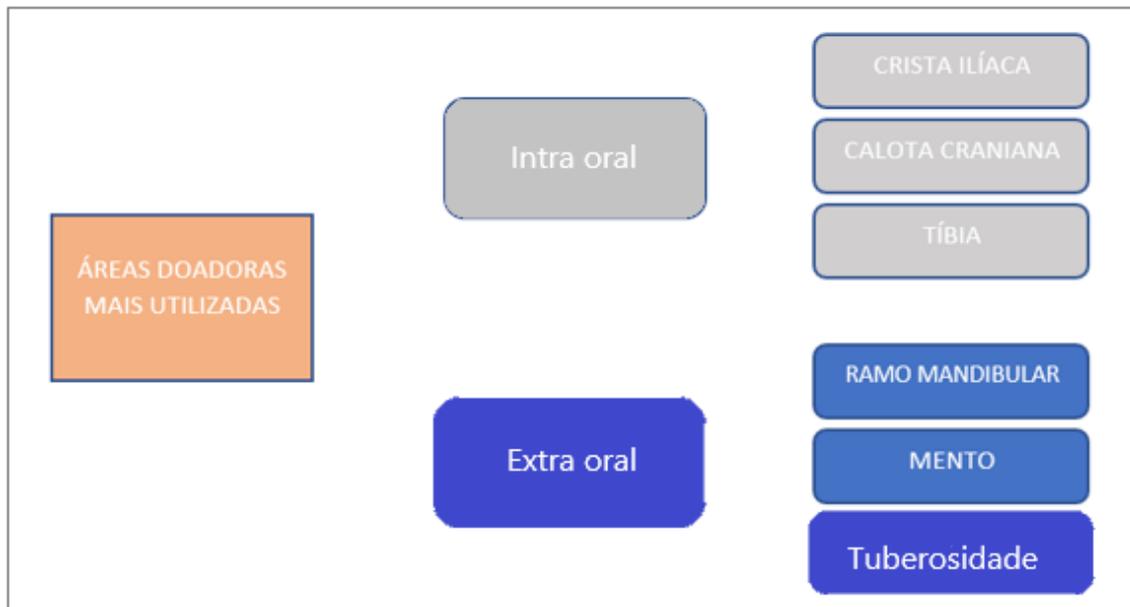
Os enxertos autógenos são considerados padrão ouro quando comparados a outros enxertos, uma vez que, tem menor tempo de cicatrização e apresentam melhor compatibilidade porém clinicamente podem não ser a melhor escolha para um aumento de rebordo alveolar pois estão relacionados ao aumento da dor pós operatória e maior morbidade (Chavda S & Levin L, 2017).

A utilização de enxertos ósseos autólogos proporciona características osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras e minimiza as possíveis complicações imunológicas, porque os doadores e os receptores são o mesmo indivíduo. As áreas doadoras mais utilizadas para autoenxertos são a crista ilíaca (tecido esponjoso), fíbula e costelas (tecidos corticais). A utilização dos auto enxertos apresentam inúmeras vantagens, como ausência de rejeição imune, elevada taxa de sucesso e mínimo risco de transmissão de doenças, porém também possuem desvantagens como disponibilidade de pequenas quantidades de ossos, risco aumentado de fraturas e hematomas, morbidade pós-operatória da área doadora, incluindo dor crônica (Ramesh N et al,2017).

Enxertos ósseos autógenos utilizados isoladamente sofrem uma significativa redução de volume do material durante o período inicial do processo de cicatrização. Porém se realizar a mistura deste material com um xenoenxertos ocorrem uma preservação substancial da área aumentada (Starch-Jensen et al., 2021).

O enxerto ósseo autógeno é considerado osteogênico, histocompatível, serve como estrutura e não possuem potencial de transmissão de doenças. Como desvantagens estes enxertos apresentam uma oferta limitada, a questão do tamanho da cirurgia que é maior

devido a necessidade de remoção de tecido ósseo e com isso um maior tempo de cirurgia, maior perda de sangue e a possibilidade de anestesia geral em oposição a local. A grande desvantagem é a morbidade do local que depende muito da região escolhida como área doadora (Figura 1). A morbidade da região da crista ilíaca inclui sangramento, fratura, problemas neurológicos lesão e dor significativa. Há a possibilidade de menores complicações associadas ao uso da crista ilíaca posterior quando comparada com a crista ilíaca anterior (Schmidt, 2021).



**Figura 1** - Áreas doadoras mais utilizadas para enxertos autógenos (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzoneto, primeira edição 2009, editora Napoleão).

**Tabela 1** - Comparação entre áreas doadoras mais utilizadas para enxertos autógenos (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzoneto, primeira edição 2009, editora Napoleão).

	RAMO MANDIBULAR	SÍNFISE MANDIBULAR	TUBEROSIDADE
ACESSO CIRÚRGICO	BOM	ÓTIMO	BOM
PREOCUPAÇÃO ESTÉTICA DO PACIENTE	BAIXA	ALTA	AUSENTE
APARÊNCIA DO ENXERTO	BLOCO RETANGULAR FINO	BLOCO RETANGULAR ESPESSO	PARTICULADO
MORFOLOGIA DO ENXERTO	CORTICAL	CORTICOMEDULAR	MEDULAR
VOLUME	2,36 ML	4,71 ML	0,8 ML
QUANTIDADE ÓSSEA	TIPO 1	TIPO 1 E 2	TIPO 3
DOR/EDEMA	MÍNIMO A MODERADO	MODERADO	MÍNIMO
ALTERAÇÕES SENSORIAIS -DENTES	INCOMUM	COMUM	AUSENTES
ALTERAÇÕES SENSORIAIS- TECIDOS	INCOMUM	COMUM	AUSENTE

### **1.2.2. Aloenxertos ou homogêneos**

O aloenxerto é definido como um material ósseo de outro indivíduo da mesma espécie vindo a ser por vezes de origem cadavérica. O tecido ósseo é removido, sofre um processo de esterilização, é processado e armazenado em estruturas denominadas bancos de ossos. Os principais tipos de aloenxertos são: Osso liofilizado congelado, liofilizado e desmineralizado (Chavda S & Levin L, 2017).

Os enxertos ósseos alogênicos são de confiança e têm sido muito usados como uma alternativa de tratamento. A quantidade deste osso alogênico é sem limites e pode ser preparada e obtida em vários tamanhos e formas como, géis, blocos, lâminas, pastas, pós, lascas e formas injetáveis. O tempo cirúrgico é diminuído em comparação com as reconstruções autógenas pois não é necessário um procedimento para recolher a estrutura óssea. Estes enxertos também exibem excelentes capacidades de cicatrização óssea e possuem múltiplas indicações, como aumento do rebordo ósseo antes da colocação do implante dentário, preenchimento de alvéolo pós extrações e em cirurgia de levantamento de seio maxilar (Tournier et al., 2021).

Aloenxertos eliminam a necessidade de remover os ossos de áreas doadoras, diminuindo as complicações relacionadas a morbidade da mesma. Existe o risco de transmissão de agentes infecciosos do osso para o receptor, o que dificulta a aceitação massiva destes enxertos, mesmo com os tratamentos que estes recebem. Porém estes tratamentos alteram negativamente as propriedades mecânicas e biológicas do enxerto ósseo (Ramesh N et al,2017).

### **1.2.3. Aloplásticos**

O bio material considerado aloplástico é de origem sintética e proveniente de fontes não orgânicas. O tipo mais utilizado actualmente são as cerâmicas bioativas, como biovidro, sulfato de cálcio e fosfatos de cálcio. Estes materiais podem ser misturados com fatores de crescimento e íons com o objetivo de aumentar a densidade mineral óssea e a proliferação de osteoblastos. Ocorre uma remodelação na superfície desta cerâmica devido a produção do osteóide que produz um osso nativo para posteriormente sofrer nova remodelação. Este processo de remodelação óssea que ocorre nestas biocerâmicas é

a osteocondução. Os tamanhos das partículas e a sua porosidade influenciam diretamente a quantidade de reabsorção desses materiais juntamente com outras propriedades físicas. Quanto maior forem estas partículas maior será a dificuldade para que ocorra esta reabsorção. Maior porosidade tem maior e mais rápida absorção, pois os osteoclastos podem penetrar no enxerto mais facilmente do que o material denso. Algumas cerâmicas podem se dissolver através da matriz extracelular (Chavda S & Levin L, 2017).

#### **1.2.4. Xenoenxertos**

O material definido como xenoenxerto é um material ósseo proveniente de diferentes espécies como fontes equinas, suínas, bovinas, camelos ou avestruzes que normalmente sofrem um processo de desproteinização. Entre todos os disponíveis, os ossos bovinos são os mais escolhidos para reconstruções ósseas (Amid et al., 2021).

O material de xenoenxerto é desproteinizado e processado e seus componentes orgânicos são removidos para diminuir possíveis reações imunológicas ou a transmissão de patógenos. Os componentes minerais restantes após este processo atuam como estrutura para novo crescimento ósseo. Os xenoenxertos podem ser usados em combinação com fatores de crescimento ou aloenxertos para simular o osso autógeno. O processo de formação óssea neste caso acontece majoritariamente por osteocondução. A estrutura cristalina resultante é descrita com muita semelhança ao osso esponjoso humano (Chavda S & Levin L, 2017).

Os biomateriais ósseos chamados de xenoenxertos são retirados de diferentes espécies e passam por várias etapas durante sua preparação que incluem tratamento térmico, métodos químicos (hidrazina) e hidrotérmicos.

Os xenoenxertos sofrem assim um processo de acelularização, processo este que diminui sua antigenicidade (Battafarano et al., 2021).

Os xenoenxertos devem passar por diferentes tratamentos que permitam a manutenção de sua estrutura, a composição da matriz extra celular, a função e biodisponibilidade de fatores de crescimento, pois todas essas características são necessárias na regeneração óssea. Para que tudo isso ocorra, o processamento de xenoenxertos deve incluir o

seguinte:

1. Descelularização para eliminar células e determinantes imunogênicos
2. Desmineralização para eliminação da fase mineral;
3. Hidrólise de colágeno para diminuir a probabilidade de granuloma de corpo estranho e resposta imunogênica e favorecer a taxa de degradação (Malagón-Escandón et al., 2021).

Xenoinxertos também denominados enxertos heterólogos, possuem uma disponibilidade ilimitada quando seu processamento é realizado da forma ideal, para assim tornar-se seguros para o indivíduo que irá receber o enxerto, ainda assim apresentando mínimo risco de transmissão de doenças. (Battafarano et al., 2021).

Estes enxertos são muito utilizados na medicina dentária devido sua estrutura e propriedades serem parecidas ao osso humano, por induzir uma formação óssea desejada e apresentarem bom índice de biocompatibilidade tornando-se uma boa alternativa de tratamento.

## 2. Biomateriais sintéticos

### 2.1.1. Hidroxiapatite

A hidroxiapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) é da família da cerâmica de fosfato de cálcio, família esta que também incluem os fosfatos tricálcicos e cerâmicas de biovidro. A preferência da hidroxiapatite sobre outros fosfatos de cálcio deve-se a sua semelhança estrutural e funcional com a composição mineral presentes nos ossos e dentes. No tecido ósseo humano a hidroxiapatite constitui até 70% sendo o restante 5% de água e 25% de material orgânico.

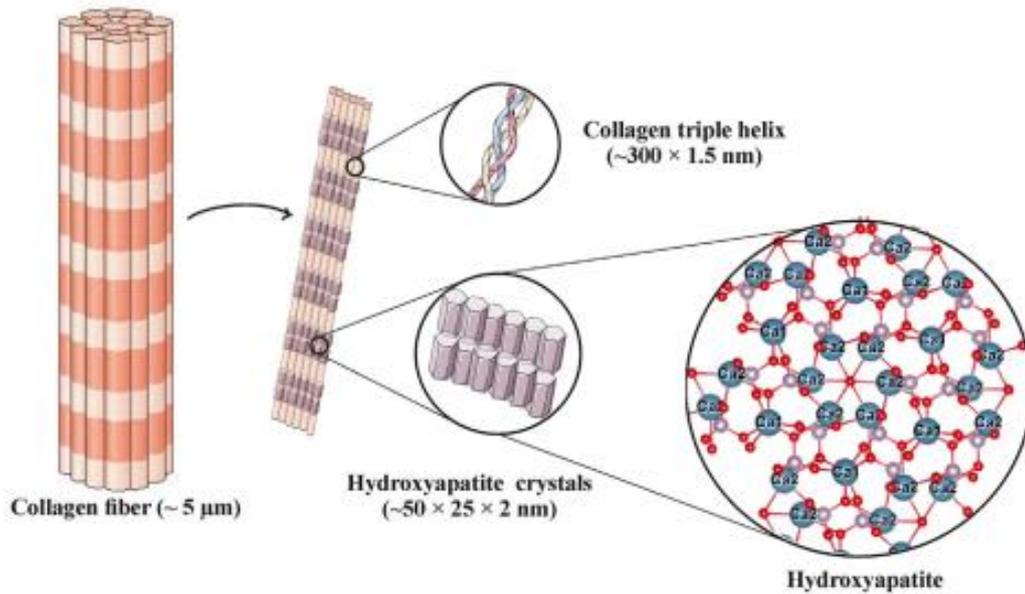
A hidroxiapatite normalmente é produzida por diferentes formas sintéticas ou naturais e ao longo do tempo tem demonstrado ser osteogênica, apresenta boa bioatividade, biocompatibilidade e osteocondutividade em situações *in vitro* e *in vivo*. Somando-se estas características com a facilidade para sua produção torna-se um material muito indicado nos enxertos ósseos. Pode ser fabricado como *scaffolds* sólidos com diferentes porosidades ou moídos em pó em nano escala para utilização conjunta com outros

biomateriais.

Quando produzidas por via sintética usa-se sais precursores de cálcio e fosfato, como óxido de cálcio e ácido fosfórico e combinação usando técnicas de processamento com pH controlado, porém este processo envolve custos elevados apesar de resultar em uma hidroxiapatite com propriedades muito semelhantes à dos dentes naturais e também aos ossos.

Com o aumento da segurança em relação a transmissão de agentes infecciosos, a hidroxiapatite de origem natural (xenoenxerto) tem sido amplamente utilizada, com fontes diversificadas como, cascas de ovos, ossos de mamíferos, conchas de moluscos marinhos e até plantas que fornecem substitutos ósseos ecologicamente corretos e de baixo custo. A natureza frágil desta diminui seu uso para aplicações de suporte de carga. Visando à diminuição deste problema de fragilidade, tem sido usada em conjunto com diferentes polímeros objetivando uma melhora, principalmente das suas propriedades mecânicas (Ramesh et al,2017).

A utilização de fatores de crescimento como proteína morfogênica-2 (BMP-2) em conjunto com a hidroxiapatite (Figura 2) ou fosfato de cálcio tem sido bastante utilizada para aumentar as propriedades osteogênicas. No entanto, frequentemente dúvidas são levantadas a respeito da segurança destes fatores de crescimento, pois existe a possibilidade de levar a doenças ectópicas ou a formações ósseas indesejadas (Ressler et al., 2021).



**Figura 2** - Estrutura hierárquica do colágeno e da hidroxiapatite que são os maiores constituintes do osso (adaptado de Ressler et al., 2021).

Avanços recentes em nanociência e nanotecnologia iniciam novos caminhos para produção de enxertos ósseos nano particulados. Atualmente, a nano hidroxiapatita utilizada como facilitadora para o crescimento de novas estruturas ósseas tem sido muito estudada. Os cristais desta apresentam boa biocompatibilidade e osseointegração, bioatividade superior se comparada com hidroxiapatitas e demonstram menores reações inflamatórias. Possuem um tamanho de partícula minúsculo e uma área de superfície ampla, acaba por ser reabsorvida rapidamente e dentro de poucas semanas é substituída por osso natural. Portanto, nano compósitos baseados em nano hidroxiapatita é a tendência atual quando se trata de biomateriais relacionados a enxertos ósseos (Rajula et al., 2021).

A nano-hidroxiapatita está sendo investigada como componentes vitais de implantes e de engenharia de tecidos. Demonstra-se como bom substituto ósseo devido à sua não toxicidade e citocompatibilidade com tecidos dentários e ósseos. Possui um enorme potencial de carga, indicando uma possibilidade de seu uso como transportador de medicamentos ou como mecanismo regulador de liberação destes medicamentos. Pode ser usada como um carreador de drogas anti-reabsorção, anticancerígenas, antibióticos, proteínas, material genético e radionuclídeo, empregado em distúrbios do tecido ósseo

local (Munir et al., 2021).

A hidroxiapatita é agora mais comumente produzida comercialmente pela precipitação de di-hidrogenofosfato de amônio e nitrato de cálcio ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Hidroxiapatita e os sais minerais fosfato de cálcio e trifosfato de cálcio, são osteocondutores e osteointegrativos, mas não osteoindutores ou osteogênicos (Lobb et al., 2019)

### **2.1.2. Cerâmica fosfato tricálcio**

O fosfato tricálcio é um dos biomateriais de enxerto ósseo sintético mais utilizado e potente. Além de apresentar características osteocondutoras, também possui propriedades osteoindutoras. Essas propriedades, combinadas com sua reabsorção permitem a regeneração completa dos defeitos ósseos, porém tem um resultado clínico não completamente previsível. Devido à natureza reabsorvível do fosfato tricálcio, seus scaffolds são invadidos e substituídos por osso, processo este que é acelerado pela presença de poros interligados. O fosfato tricálcio também pode fornecer funcionalidades como atividade bactericida e luminescência. Nas pesquisas ainda nota-se uma quantidade muito grande de aspectos desconhecidos do fosfato tricálcio (Bohner et al., 2020)

Estudos sugerem que a forma  $\beta$ -TCP é uma boa alternativa como biomaterial substituto ósseo quando utilizado no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos em volta de dentes naturais, garantindo maior exploração e investigação em avaliações comparativas. Ensaio controlados randomizados adicionais com foco em  $\beta$ -TCP são necessários para confirmar os achados atuais. O  $\beta$ -TCP é um material regenerativo alternativo promissor em situações em que outros enxertos não podem ser usados devido à indisponibilidade ou problemas relacionados ao seu custo. Também é possível obter melhores resultados do  $\beta$ -TCP quando associado com outros tipos de enxertos ou com fatores de crescimento para alcançar resultados semelhantes aos autoenxertos e aloenxertos (Jasser et al., 2021).

### 2.1.3. Cerâmica bifásica fosfato de cálcio (Bcp)

Os fosfatos de cálcio que são utilizados com maior frequência na engenharia de tecido ósseo são a hidroxiapatita, o fosfato tricálcico (TCP) e uma associação destes dois que é chamada de fosfato de cálcio bifásico (BCP). Estes têm estrutura semelhante à do osso natural, boa biocompatibilidade, osteocondutividade e consegue-se osteointegrar. Foi criado com o objetivo de melhorar a degradabilidade do scaffold e também para controlar a taxa de solubilidade que é alterada pela quantidade de fosfato de cálcio (Battafarano et al., 2021).

As biocerâmicas de fosfato de cálcio bifásicos tem como uma de suas principais vantagens a taxa de biodegradação que pode ser modificada alterando a proporção da sua composição. Para uma melhor regeneração do tecido ósseo, a bioatividade do BCP deve ser aumentada utilizando-se da otimização das suas propriedades e características (Ebrahimi et al., 2017)

Segundo estudos de Uetanabaro L C et al., 2020, o fosfato de cálcio bifásico quando usado em conjunto ao osso autógeno resultou em maior quantidade de osso neo formado do que osso bovino desproteinizado nas avaliações iniciais. Os defeitos ósseos tratados com BCP resultaram em uma maior deposição óssea e maior quantidade de biomaterial residual no defeito ósseo. Anteriormente alguns estudos realizados por Langenbach et al., 2014, relataram uma deposição óssea mais ativa e melhor remodelação de defeitos ósseos que foram enxertados com BCP quando comparados com DBB.

O fosfato de cálcio bifásico reforçado com magnésio (Mg-BCP) é considerado um potencial substituto ósseo. Trata-se de uma mistura de duas biocerâmicas, hidroxiapatita e fosfato tricálcico, reforçado com  $Mg_2$ . Observa-se que a união do fosfato de cálcio bifásico com magnésio proporciona uma melhora da capacidade de formação da apatita quando comparada com a união com o fosfato de cálcio puro. Avaliando os resultados in vitro e in vivo deste material, sugere-se que ele não apresenta toxicidade para as células, trata-se de um material bioativo e apresenta boa biocompatibilidade. São necessárias maiores investigações sobre suas aplicações clínicas (Ballouze et al., 2021)

Atualmente uma grande quantidade de procedimentos cirúrgicos com o uso de biomateriais tem sido muito utilizados em tecidos moles com o objetivo de melhorar a

estética facial, a correção do volume e da posição óssea. As biocerâmicas BCP são seguras, biomiméticas, biocompatíveis, fáceis de manipulação, estáveis ao longo do tempo e não requerem sobrecorreção (não há necessidade de usar quantidades extra). As biocerâmicas BCP, na forma de grânulos aplicados sob o periósteo como enxertos onlay, apresentam resultados previsíveis e são uma excelente e segura alternativa para restabelecer o contorno facial e a harmonia de pacientes acometidos por deformidades congênitas, traumas, tumores ou envelhecimento (Moreira Filho et al., 2021)

#### **2.1.4. Cerâmica de vidro bioativo ou Biovidro**

O primeiro vidro bioativo, chamado 45S5 e posteriormente Bioglass, foi criado pelo americano L. Hench em 1969. Com sua estrutura química  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ , os biovidros são compostos de cálcio, fósforo e dióxido de silício. Podem ser reabsorvíveis ou não reabsorvíveis e o processo para sua obtenção depende da proporção dos elementos que os compõem. Os biovidros são biocompatíveis, duros, granulares e não porosos. Possuem propriedades de osseointegração e são osteocondutores. Suas propriedades osteogênicas devem-se aos produtos de dissolução em apatitas biológicas que ocorrem em sua superfície, possibilitando estimular as células osteogênicas. Sua estrutura fornece resistência à compressão, mas não fornece suporte estrutural. Em algumas situações o biovidro não pode ser removido sem fraturar o osso (Jordana et al., 2017).

Biovidros aderem a tecidos duros enquanto estimulam o crescimento de novos tecidos. Este mecanismo de ligação óssea está associado com a liberação de íons sódio e cálcio pela solução de vidro, antes da deposição de uma camada de hidroxiapatita carbonatada nas superfícies de vidro. Estes vidros com o passar do tempo vão se dissolvendo tornando-os favoravelmente atraentes para regeneração. Novos sistemas de biovidros, com nano estruturas de poros altamente ordenados que variam de 5 a 20 nm apresentam boa bioatividade, quando comparados com os materiais tradicionais, estes novos biovidros mesoporosos (MBGs), possuem maior área de superfície e maior volume de poros com suas estruturas mais ordenadas. Estas características da sua estrutura oferecem uma melhor indução para mineralização da apatita *in vitro*, maior bioatividade e citocompatibilidade em comparação com biovidros não mesoporosos com composições semelhantes. As misturas de biovidros mesoporosos com uma variedade de diversos

biomateriais, foram exploradas por sua capacidade de reparo do tecido ósseo. Biomateriais fabricados pela mistura de colágeno e biovidro nanoparticulado melhoraram a formação de apatita. No entanto, este material não está isento de limitações como por exemplo a necessidade de uma temperatura muito alta, acima de 1300°C para derreter os reagentes, limitações estas que estão sendo estudadas para serem superadas (Kong et al., 2018).

### **2.1.5. Sulfato de cálcio**

O sulfato de cálcio, também chamado de gesso paris de fórmula química  $\text{CaSO}_4$ , é intrinsecamente osteocondutor, facilitando o crescimento de vasos sanguíneos e células osteogênicas. Sua absorção dá-se pelos osteoclastos e não é osteoindutor, endurecendo quando em contato com umidade seja do ar ou da água. A quantidade desta água usada ou disponível durante o processo de cura determinará a estrutura final do poro cristalino do material, sendo que quanto maior a quantidade de água maior será a porosidade do material final. A estrutura formada é resistente à força de compressão, mas tem baixa resistência à tração. Sendo assim é mais fraco que o osso cortical, porém tem maior resistência a compressão que o osso esponjoso. Durante a formação desta estrutura, há uma pequena contração seguida de expansão volumétrica de aproximadamente 0,20% que deve ser considerada quando se utiliza o sulfato de cálcio como preenchedor de espaço. Pode ser obtido em blocos, material injetável ou pellets e pode ser combinado com agentes medicamentosos. A polimerização do Sulfato de cálcio está associada a uma reação exotérmica que pode atingir temperaturas de 48 C e pode causar danos térmicos aos tecidos circundantes e também possui a desvantagem de ser rapidamente reabsorvido (Lobb et al., 2019)

O sulfato de cálcio como biomaterial de substituição óssea sintético em associação com a hidroxiapatita é comumente empregado com relativo sucesso como enxerto ósseo em defeitos, também possui ação antibiótica. O sulfato de cálcio com hidroxiapatita (CAS/HA), devido à sua composição e propriedades osteoindutoras, demonstra ter grande importância no tratamento de infecções ósseas com defeitos de tamanho crítico. Porém a aplicação deste em camundongos infectados mostrou tendências de destruição e lise óssea, independente da impregnação com antibióticos ou não. Assim, a aplicação de

CAS/HA em infecções agudas associadas a implantes não é recomendada e deve-se ser utilizado em situações não infecciosas (Oezel et al., 2019).

O sulfato de cálcio foi testado em diferentes biofilmes fúngicos e mostrou-se ser um biomaterial eficaz na inibição dos fungos patogênicos durante a primeira semana. Revelou uma diminuição relevante nos biofilmes fúngicos pré-cultivados após o tratamento, também reduziu as células totais e viáveis em todos os organismos testados. Sulfato de cálcio carregados com antifúngicos produzem um efeito antimicrobiano sustentado que inibe e levam a morte de espécies fúngicas clinicamente importantes in vitro como células planctônicas e de biofilme (Butcher et al., 2021).

Estudos de (Mohammed et al., 2021) compararam o sulfato de cálcio cristalino micro-formulado e nano-formulado, utilizando-os juntamente com um scaffold autólogo reforçado com plaquetas ricas em fibrinas. O objetivo deste estudo foi verificar se há alguma diferença significativa na quantidade de estrutura óssea formada. O resultado demonstrou que com o sulfato de cálcio nano cristalino ocorreu um significativo aumento na porcentagem de formação óssea e regeneração periodontal, em um período de um mês e três meses, comprovado histologicamente e radiograficamente.

#### **2.1.6. Cimentos fosfato de cálcio**

O fosfato de cálcio foi o precursor para que se chegasse a desenvolver o seu cimento, tornando-se o primeiro cimento biológico injetável aprovado pela FDA em 1998. Depois disso muitos tipos injetáveis começaram a ser usados na prática clínica para se obter soluções para o tratamento de defeitos ósseos e comercialmente apresentam-se disponíveis em diferentes formas (Battafarano et al., 2021)

Estudos de Gulinelli et al., 2019, compararam o reparo de defeitos ósseos preenchidos com coágulo sanguíneo, osso autógeno e cimento de fosfato de cálcio. O cimento ósseo de fosfato de cálcio avaliado no presente estudo não acelerou a reparação óssea durante a cicatrização, em comparação com os outros dois grupos avaliados.

Se realizou a comparação de Scaffolds de fosfato de cálcio com duas macroporosidades diferentes. Os resultados demonstraram em ambos a capacidade de sustentar, fixar e viabilizar o crescimento de células semelhantes ao osso descelularizado. Proporcionaram um aumento de marcadores osteogênicos e a formação de um novo tecido mineralizado (Sladkova et al., 2018).

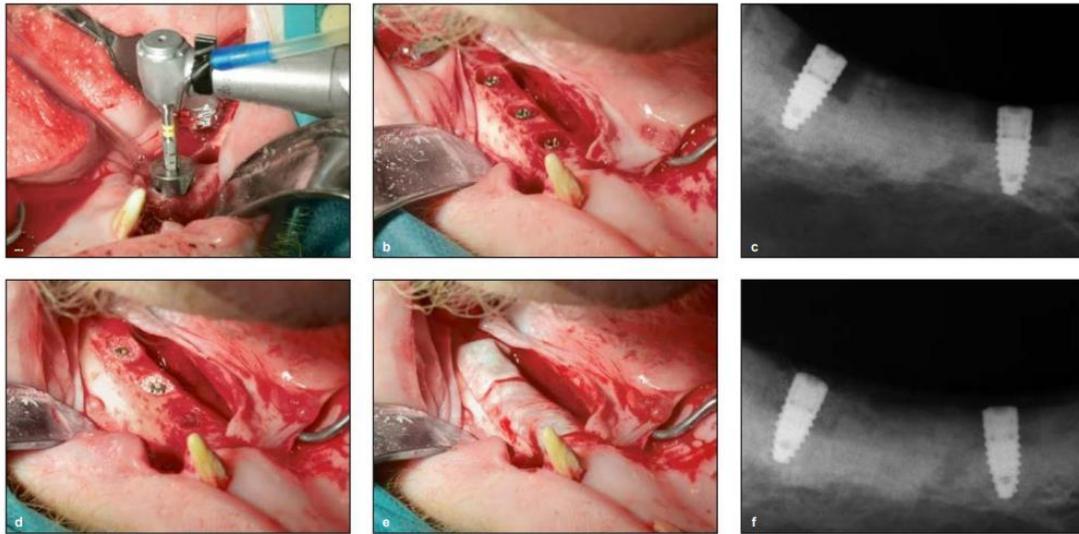
### **3. Biomateriais naturais**

#### **3.1. Osso bovino**

O índice de sucesso clínico de enxertos mineralizados é discutível, eles criam um desequilíbrio entre a bioabsorção e a manutenção do volume para obter a regeneração óssea ideal (Malagón-Escandón et al., 2021).

O mineral ósseo bovino natural desproteínizado é um dos tipos mais utilizados e pesquisados de biomaterial para enxertos ósseos xenogênicos. A eficácia apresentada por este mineral na integração com a superfície de implantes imediatos ou faseados foi demonstrada em estudos histológicos pré-clínicos e clínicos (Figura 3) nos quais foram relatados um excelente grau de biocompatibilidade. A eficácia clínica de materiais de enxerto ósseo de origem bovina em procedimentos de aumento horizontal e vertical sugeriu que este biomaterial tem um desempenho clínico comparável ao osso autólogo ou aloenxertos (Meglioli M et al, 2020).

A terapia de laser quando aplicada nos enxertos, inclusive os bovinos é eficaz em curtos períodos. Os efeitos positivos desta fotobiomodulação na cicatrização óssea são mais evidentes quando aplicados no intraoperatório, diretamente no defeito ósseo, antes do procedimento de enxertia. Uma possível ação de proteção do xenoenxerto sobre a ação do laser nas células foi hipotetizada e será verificada em estudos futuros. Este efeito pode ser combinado com um atraso na regeneração óssea na presença de biomateriais (Luca et al., 2020).



**Figura 3** - Procedimento cirúrgico que consiste em (a) criação de um defeito circunferencial em um procedimento de perfuração de uma etapa pelo uso de uma broca e trefina combinada, (b) colocação de implantes, (d) aumento dos defeitos circunferenciais com substituto ósseo e (e) colocação de uma membrana. (c, f) Radiografias do defeito circunferencial (c) antes e (f) após a colocação de enxerto (adaptada de Meglioli et al, 2020).

### 3.2. Osso Equino

A utilização de uma matriz óssea de origem equina como fator de crescimento em estudos pré-clínicos e clínicos, demonstraram que se trata de um agente terapêutico eficaz e seguro que promove a regeneração periodontal, incluindo osso novo, cimento e ligamento periodontal. A utilização de uma proteína recombinante em conjunto com um enxerto particulado equino proporciona uma melhoria dos resultados regenerativos em pacientes com periodontite (Lee et al., 2017).

Em estudos de análise retrospectiva e do curto período de observação de acompanhamento, os resultados obtidos por di Stefano et al., 2016, mostram que quando o osso equino é usado para aumento do seio, a formação de osso novo ocorre em um momento precoce (< 3 meses) após a cirurgia de enxertia. Assim, a colocação de implantes em procedimentos de dois estágios pode ser realizada com sucesso em 3 a 5 meses. A deposição precoce está de acordo com a diferença significativa observada na quantidade de osso recém formado que o osso equino forneceu no aumento do seio, em comparação com o osso bovino inorgânico (di Stefano et al., 2016).

### **3.3. Osso Suíno**

Um enxerto ósseo descelularizado porcino produzido através da técnica de extração de dióxido de carbono que utiliza CO<sub>2</sub> fluido como solvente de extração para remover as gorduras, células e proteínas não colágenas dos tecidos animais, resulta em uma estrutura quimicamente semelhante à matriz óssea humana, não possui toxicidade, apresenta boa biocompatibilidade e é eficaz para regeneração óssea em defeitos osteocondrais de coelho. O método tradicional utilizado atualmente na preparação desses materiais ósseos xenogênicos é por sintetização em elevadas temperaturas a 300–1300°C. Este processo proporciona a eliminação total de possíveis agentes causadores de infecções e também componentes imunogênicos existentes no osso do animal, porém quando são levados a alta temperatura o colágeno intrínseco é destruído e distorce as estruturas porosas dos ossos dos animais o que não ocorre na técnica de extração por dióxido de carbono. Um estudo mais aprofundado será realizado para avaliar sua eficácia na regeneração óssea em humano (Chen et al., 2021).

O osso esponjoso proveniente do fêmur suíno pode ser descelularizado para produzir um arcabouço que é desprovido de material celular doador, mantém as principais propriedades estruturais do osso natural críticas para o potencial osteocondutor, mantém propriedades biomecânicas semelhantes ao osso doador e possui composição protéica semelhante ao produto análogo de enxerto ósseo de origem humana atualmente em uso clínico com potencial osteoindutor comprovado (Bracey et al., 2018).

### **3.4. Colagénio**

O colagénio tipo I é o principal constituinte orgânico da matriz extracelular óssea e é utilizado há décadas como material de suporte em tratamentos de enxertos de tecido ósseo quando os autoenxertos não são escolhidos. O colagénio polimérico é facilmente isolado de diferentes fontes animais e seu processamento pode ser de diversas maneiras para a fabricação de biomateriais na forma de esponjas, partículas ou hidrogéis, e utilizados para diferentes aplicações. Apesar de sua grande biocompatibilidade e osteocondutividade, o colagénio tipo I apresenta como desvantagens sua alta biodegradabilidade, baixa resistência mecânica e ausência de atividade osteoindutora. Apesar dos biomateriais à

base de colágeno serem pobres para fornecer o suporte mecânico normalmente necessário em tratamentos de regeneração óssea, as excelentes propriedades biológicas do colágeno tipo I e sua grande versatilidade o tornam um componente altamente valioso (Rico-Llanos et al., 2021).

O colagênio, a proteína de matriz extracelular mais abundante no reino animal, pertence a uma família de proteínas fibrosas, que transferem carga nos tecidos e que proporcionam um ambiente altamente biocompatível para as células. As formas atuais dos materiais de colagênio estão limitadas a estruturas simples como membranas, géis, pós, esponjas, porém há campo para produção de formas complexas. Os cirurgiões precisam preparar formas mais complexas, e o tecido receptor ao redor do implante precisa revascularizar e substituir o tecido implantado. A tecnologia padrão necessária para o processo de purificação já está disponível para obter intermediários citocompatíveis, mas existem potenciais de automatização que são capazes de acelerar e otimizar os processos (Meyer, 2019).

As membranas de colagênio apresentam as vantagens de baixa antigenicidade, boa biocompatibilidade que são benéficas para a adesão, proliferação e diferenciação celular em sua superfície. Porém propriedades ruins como a rápida taxa de degradação do colágeno e a baixa resistência à tração juntamente com os desafios para sua fabricação ainda existem. Membranas que não são absorvíveis pelo organismo humano exigem um segundo procedimento cirúrgico para sua remoção o que pode elevar o risco de infecção. As membranas absorvíveis, compostas principalmente de colagênio, são mais utilizadas atualmente devido a característica da não necessidade desta segunda cirurgia (Guo et al., 2020).

### **3.5. Coral**

Corais pedregosos evoluíram ao longo do tempo e formaram recifes maciços em mares tropicais e subtropicais. Apesar de muitos estudos, seu processo de biomineralização é pouco conhecido. Foram identificadas um conjunto de mais de cem proteínas em esqueletos de corais. As interações entre proteínas nos esqueletos de corais são altamente coordenadas e são fundamentais para entender a formação e a persistência dos esqueletos

de corais ao longo do tempo. Esqueletos de corais são materiais compostos de fibras aragoníticas inorgânicas e moléculas orgânicas, incluindo proteínas, açúcares e lipídios que são altamente organizados para formar um biomaterial sólido (Mummadisetti et al., 2021).

Estes biomateriais utilizados para substituição de tecidos ósseos são derivados do exoesqueleto de alguns corais marinhos, que têm sua estrutura porosa e na sua constituição carbonato de cálcio na forma de aragonita, muito parecido ao osso esponjoso humano. Este esqueleto de carbonato de cálcio de coral tem a possibilidade de ser transformado em hidroxiapatita por sinterização quando submetidos a altas temperaturas. Tem grande resistência à compressão, mas é friável. Possuem menor capacidade de osteocondução quando comparado a outros substitutos ósseos. Sua taxa de reabsorção oscila de acordo com sua porosidade, que depende da espécie, do local de implantação e do volume ósseo. Esses corais biocompatíveis podem servir como transportadores de fatores de crescimento e permitir a fixação, crescimento e diferenciação celular (Jordana et al., 2017).

### **3.6. Alginato**

O polímero alginato trata-se de um polissacarídeo aniônico proveniente das algas marinhas, tendo como grande característica o potencial de absorção de água podendo absorver em torno de 300 vezes o seu peso. É biodegradável e apresenta facilidade para se misturar, manipular e utilizar. Os estudos estão voltados para suas características de formação de géis, associando este a colágenos, cerâmicas, biovidros e outros polímeros. Ghosh e colaboradores desenvolveram um hidrogel composto por uma estrutura de nano fibras que conseguem mimetizar a matriz óssea extracelular demonstrando boas características mecânicas que lhes permitem a adesão e a viabilidade in vitro de pré-osteoblastos. Não é um material de alto custo porém apresenta pequena estabilidade dimensional e mecânica.

### **3.7. Quitosana**

A quitosana é um biomaterial do grupo dos polímeros naturais com características antimicrobianas, biodegradáveis e apresenta boa biocompatibilidade. Apresenta boa condição para transporte de medicamentos sendo também utilizada em engenharia de tecidos. Nos dias atuais a quitosana modificada tem recebido uma atenção especial e está a ser muito estudada. A quitosana pura modificada via enxerto apresenta características como biodegradação, antibacteriana, imunológica, capacidade de ligação e adsorção de metais e capacidade de cicatrização de feridas, ou seja, ela melhora as propriedades nativas da quitosana. Copolímeros enxertados de quitosana exibem alta significância e são amplamente utilizados em vários campos da farmacologia e da biomedicina.

Porém, devido à sua insolubilidade em regiões aquosas neutras e básicas, sua aplicação é limitada. A enxertia demonstrou ser um método excelente para melhorar e contornar esta limitação (insolubilidade) e potencializar suas aplicações (Kumar et al., 2020).

Quitosana trata-se de um biopolímero natural extraído principalmente de subprodutos das conchas de crustáceos, moluscos e insetos. Tem sido bastante estudada atualmente quando o tema é regeneração óssea, por ser ecologicamente correta, apresentar boa biocompatibilidade e ação osteocondutora, por fornecer uma liberação sustentada de medicamentos, ser biodegradável e possuir efeitos antimicrobianos. No processo de obtenção primeiramente moe-se as cascas dos crustáceos, depois realiza-se a remoção da proteína e do óleo com uma solução alcalina. Na etapa seguinte trata-se da desmineralização com ácido clorídrico ou sulfúrico para remover o carbonato de cálcio seguindo-se para a etapa do solvente para proporcionar a descoloração. Lava-se em água quente e realiza-se a moagem final para se obter as partículas do tamanho apropriado para obter o pó de quitina. Os estudos afirmam que a quitosana tem demonstrado uma osteocondutividade muito boa, permite obter facilmente formas desejáveis, promove a diferenciação e mineralização osteogênica e previne a resposta inflamatória, tornando-se uma ótima candidata a ser utilizada como esponja de suporte para terapia óssea regenerativa (Sukpaita et al., 2021)

### 3.8. Hidrogéis

Os hidrogéis são redes de polímeros altamente hidratados, possuem origem sintética ou natural, com propriedades semelhantes às dos tecidos moles. As características mecânicas e o processo de degradação alteram-se conforme o polímero utilizado para formar o hidrogel. Os hidrogéis podem ser utilizados juntamente com cerâmicas de fosfato de cálcio (hidroxiapatita e/ou TCP), às vezes com alumina. Eles são introduzidos no defeito ósseo (figura 4) tornando mais fácil uma nova formação óssea. Os hidrogéis são responsáveis por fornecer um arcabouço temporário para a proliferação das células, tornando possível a troca de nutrientes, gases, resíduos metabólicos e moléculas de sinalização celular (Jordana et al., 2017).

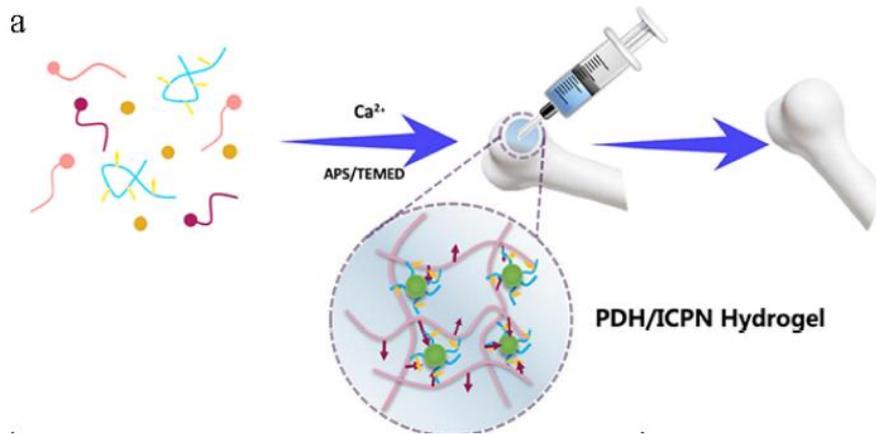
Os hidrogéis são materiais de extrema importância na regeneração óssea e cartilaginosa. Entretanto, inúmeras situações importantes relacionadas aos hidrogéis ainda carecem de resolução, incluindo:

a) a utilização clínica médica dos hidrogéis ainda necessitam testes mais rigorosos. A Food and Drug Administration (FDA) americana autorizou somente alguns hidrogéis para utilização clínica;

b) as propriedades mecânicas dos hidrogéis necessitam ser melhoradas para que sejam aplicadas em mais campos;

c) a junção de formulações de hidrogéis e tecnologia de ponta de fabricação biológica tem grande potencial, mas necessita de melhor otimização para que se atenda às necessidades de fabricação biológicas adequadas entre outras.

Mesmo com estas situações citadas anteriormente os pesquisadores acreditam que em um futuro próximo, com o avanço da tecnologia e dos métodos, hidrogéis com propriedades melhoradas poderão ser preparados. Acredita-se que hidrogéis tendem a ser muito utilizados de acordo com suas necessidades e design desejado (Lin et al., 2021).



**Figura 4** - Ilustração da fabricação de hidrogel injetável para regeneração óssea (adaptado de Lin et al., 2021).

Os hidrogéis de fibrina atualmente estão a ser utilizados em curativos de feridas para que se obtenha a liberação de agentes antimicrobianos. As interações da fibrina com as bactérias não são completamente esclarecidas, havendo evidências que apontam em sentidos opostos (Roberts et al., 2020).

### 3.9. Concentrados sanguíneos

#### 3.9.1. Fibrina

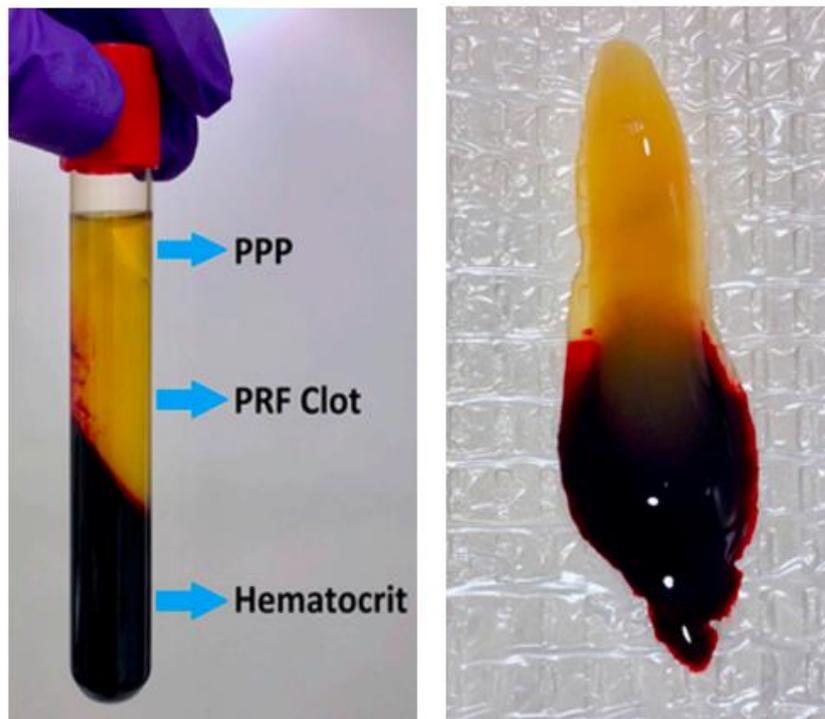
A fibrina possui dois papéis principais na natureza, sendo um agente responsável por proporcionar ação hemostática, portanto possui capacidade para estancar o sangramento. Sua outra função é servir como uma matriz provisória em constante remodelação sendo novamente processada durante a cicatrização. A fibrina não se trata de um coágulo sanguíneo, também não é um componente de grande importância dentro de um coágulo, trata-se do componente que mantém este coágulo sanguíneo unido. Produtos de fibrina podem ser encontrados na forma injetável ou pré formados. A fibrina injetável apresenta o benefício de poder ser aplicada uma solução, seja injetada, pulverizada, ou pingada através de um catéter e obter a formação de um material sólido. As fibrinas não injetáveis apresentam-se como emplastos que associam um material na forma de uma membrana ou esponja, aumentando assim a resistência, com uma solução contendo fibrinogênio, normalmente coagulação do plasma humano *in situ* para permitir a adesão do tecido. A perda de capacidade de injeção é contrabalançada pela melhora das propriedades

mecânicas e pela possibilidade de armazenar os materiais por um tempo prolongado em temperatura ambiente, resultando a não necessidade de mantê-los em temperaturas frias. Exemplificando, somente formulações de fibrinogênio liofilizado podem ser mantidas por muito tempo à temperatura ambiente, algumas marcas até dois anos, enquanto o armazenamento a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  é sempre necessário para soluções (Roberts et al., 2020).

### **3.9.2. Fibrinas ricas em plaquetas (PRF)**

O PRF foi utilizado pioneiramente no ano de 2000 pelo médico francês, Joseph Choukroun e nos fornece os mesmos benefícios do plasma rico em plaquetas e também uma estrutura de fibrina formada naturalmente, que orienta a formação do coágulo, servindo como modelo de suporte para a regeneração tecidual e sustentando os fatores de crescimento e células-tronco. Contrariamente ao PRP, o PRF é produzido por centrifugação total do sangue (figura 5) sem nenhum aditivo e sem anticoagulante.

O PRF forma naturalmente um coágulo gelatinoso de matriz de fibrina, limitando a secreção do fator de crescimento ao local de coagulação. Na reparação dos tecidos, os fibroblastos selecionados reorganizam a matriz de fibrina e dão início a síntese de colágeno. Portanto, a junção dos efeitos da secreção do fator de crescimento e do recrutamento de fibroblastos no PRF trabalham ao mesmo tempo para promover a colagênese e a regeneração tecidual. O PRF é parecido com o PRP, possuindo poucas diferenças, como o tempo e a velocidade de centrifugação além da ausência de aditivo e de coagulantes citadas anteriormente. . O PRF tem sido usado como um preenchimento natural demonstrando grande sucesso como componente auxiliar em tratamentos de estética, cirúrgicos e não cirúrgicos. O PRF proporciona a liberação de grânulos terapêuticos relacionados às plaquetas por mais tempo e a uma taxa mais lenta do que o PRP. (Karimi & Rockwell, 2019).



**Figura 5** - (A) Concentrado resultante da centrifugação para obtenção PRF. (B) Remoção do concentrado do tubo. (adaptado de Karimi & Rockwell, 2019).

Fibrinas ricas em plaquetas (PRF) mostram-se uma alternativa interessante e promissora para reidratação e aumento da vascularização de membranas de colágeno. Porém limitações devido a técnica de coloração e a contagem manual de vasos superficiais além do pequeno número de experimentos devem ser considerados (Blatt et al., 2022).

### **3.9.3. Fibrinas ricas em plaquetas e leucócitos (PRF-L)**

A utilização de concentrado de L-PRF em alvéolos pós extração foi associado a um pequeno efeito benéfico devido a diminuição da remodelação do rebordo alveolar e a dor pós operatória se comparada a cicatrização natural. Porém quando utilizado o L-PRF em cirurgias para o aumento de seio maxilar, não foi encontrado nenhuma melhoria no resultado. Devido as poucas evidências sobre os efeitos do L-PRF em procedimentos de enxerto ósseo intra bucal, é necessário mais pesquisas para avaliar acertivamente suas indicações clínicas (Dragonas et al., 2019).

Os concentrados de plasma ricos em plaquetas (PRP) em geral e os ricos em fibrina e leucócitos (PRF L), em específico, visam estimular quantidade e qualidade da regeneração tecidual através do uso dessas proteínas autólogas e enriquecimento com fatores de crescimento. Não foram notadas grandes diferenças, na aplicação de preparações de plasma ricos em fibrina. O uso de enxertos ósseos permanece muito mais previsível do que o uso de L-PRF sozinho. A combinação deste concentrado com biomateriais de enxerto ósseo, poderia melhorar ou acelerar a cicatrização e diminuir o período necessário para a inserção do implante dentário, porém necessita-se mais estudos para comprovar benefícios ou malefícios destas combinações (Damsaz et al., 2020).

#### **3.9.4. Plasma Rico em Plaquetas**

O plasma rico em plaquetas (PRP) vem contribuindo para uma significativa evolução quando se trata de estimular e acelerar da cicatrização de tecidos ósseos e tecidos moles. É uma biotecnologia que ainda pode ser considerada recente e que continua a atrair um crescente interesse quando o assunto é engenharia de tecidos e tratamento celular. PRP obtém-se quando se atinge um volume de plasma de origem autógena que possui uma quantidade de plaquetas superior ao número usado como padrão, base. Até ao momento já foi comprovado que as funções das plaquetas são diversas e não se resumem a hemostasia. Elas possuem fatores de crescimento que ao serem secretados, aumentam a mitose celular, também são responsáveis por proporcionar um aumento da produção de colágeno, por selecionar outras células para a região da injúria, dando início ao crescimento vascular e são capazes de induzir a diferenciação celular.

O PRP por se tratar de autógeno exclui o risco sobre reações imunogênicas e transmissão de doenças. O PRP é muito utilizado na Medicina Dentária sendo uma área que atrai a atenção e está em constante desenvolvimento para clínicos e pesquisadores. Como dito anteriormente trata-se de um meio de armazenamento de fatores de crescimento, principalmente o PDGF e TGF- $\beta$ , que possuem bastante influência no processo de regeneração óssea. O PRP proporciona a obtenção de melhores resultados nos processos de cicatrização de enxertos ósseos na região maxilofacial e também uma elevação da densidade óssea (Desai et al., 2021).

No estudo de S. Chen et al., 2020, foram feitas 40 cirurgias de enxerto ósseo em pacientes com fissura palatina, sendo que metade delas realizadas apenas com osso autógeno e na outra metade associou este osso com plasma rico em plaquetas (PRP). Porém, nenhuma evidência sobre o aumento do crescimento ósseo foi observada e para se obter resultados mais conclusivos há a necessidade de uma maior quantidade de pesquisas.

#### **4. Fatores de crescimento**

##### **4.1. Proteínas morfogênicas ósseas (BMP'S)**

O processo de clonagem das moléculas das proteínas morfogênicas ósseas, as BMPs, nos demonstrou que estas fazem parte da maior subfamília da superfamília TGF- $\beta$  (Katagiri et al., 2018).

A BMP-2, proteína morfogenética óssea 2 é um potente fator de crescimento que interfere na formação de estruturas ósseas. Está a ser utilizada em medicina dentária para se obter melhoras no processo de regeneração óssea em situações desafiadoras que necessitem tratamento com implante dentário entre outros. A inserção do gene BMP-2 (Tabela 2) traz benefícios para o processo de cicatrização de feridas ósseas. Porém as preocupações com a segurança relacionadas aos vetores virais é uma situação que precisa ser superada para que a entrega de genes possa ser mais utilizada na prática clínica. Atualmente, a terapia os estudos e os ensaios clínicos em medicina dentária estão em andamento (Park et al., 2019).

**Tabela 2** - Resumo do mecanismo de ação da Rh-BMP2 no processo de formação de um novo osso (adaptado de Reconstruções em Implantodontia, Renato Mazzoneto, primeira edição 2009, editora Napoleão).

1	IMPLANTAÇÃO	A rhBMP-2/ACS é implantada no defeito ósseo.
2	QUIMIOTAXIA	A rhBMP-2 atrai células mesenquimais indiferenciadas e outras células formadoras de osso no leito da implantação.
3	PROLIFERAÇÃO	A rhBMP-2/ACS promove a criação de um meio onde as células indiferenciadas se multiplicam previamente antes da diferenciação
4	DIFERENCIAÇÃO	A rhBMP-2 une-se a receptores específicos na superfície da célula indiferenciada levando-as a se transformarem em osteoblastos
5	FORMAÇÃO ÓSSEA E ANGIOGÊNESE	Os osteoblastos respondem a forças mecânicas locais para produzir novo tecido mineralizado. No mesmo período, pode-se observar a formação de novos vasos sanguíneos.
6	REMODELAGEM	O corpo continua a remodelar o osso em resposta ao meio ambiente local a forças mecânicas.

Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são um grupo de citocinas e fatores de crescimento cujas funções são fundamentais para a formação e reparo do osso. Essas proteínas são semelhantes em nível de aminoácidos à família do fator de crescimento transformador e atuam em receptores de superfície celular para induzir vias de sinalização intracelular que induzem a formação e remodelação óssea. Embora inúmeras BMPs tenham sido identificadas, apenas BMPs 2, 4, 6, 7 e 9 demonstraram desempenhar papéis

na formação óssea, sendo que somente BMP 2 e -7 recombinantes estão clinicamente disponíveis como um conjugado com um transportador de colágeno-I bovino para abordar seu potencial de bioeliminação rápida. As limitações à utilidade das BMPs incluem sua ineficiência in vivo (10 vezes a quantidade natural de rBMP é necessária para induzir a formação óssea), bem como o potencial de formação óssea heterotópica. Além disso, há preocupações de que as BMPs possam ser pró-oncogênicas e esses agentes são contraindicados no cenário de extirpação de tumores. Outras desvantagens são seu alto custo e relatos de imunogenicidade para BMPs. A metanálise subsequente mostrou pouco benefício para o uso de rBMPs sobre outros biomateriais (Lobb et al., 2019).

#### **4.2. Fator de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ )**

O fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) é responsável por diversas funções como ser um agente homeostático no processo que regula a inflamação, a proliferação, a diferenciação e a cicatrização de inúmeros tecidos. Diversas pesquisas científicas comprovam que o TGF- $\beta$  é capaz de estimular a ativação e a multiplicação de fibroblastos, processo este que resulta na deposição de matriz extracelular (Diomedea et al., 2020).

O tecido ósseo é uma fonte muito grande de TGF- $\beta$  que atua com grande destaque no processo de regeneração e remodelação óssea. O TGF- $\beta$  não demonstrou capacidade de induzir uma nova deposição óssea heterotópica in vivo. Também foi incapaz de induzir a diferenciação de osteoblastos de células musculares in vitro. Porém, membros não osteogênicos pertencentes a família TGF- $\beta$  demonstraram uma capacidade para aumentar sinergicamente a ação de indução óssea heterotópica de BMP osteogênica in vivo (Katagiri et al., 2018).

#### **4.3. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)**

O VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), é uma proteína que participa diretamente nos processos de angiogênese e formação óssea e tem sua produção em vários tipos de células (Battafarano et al., 2021).

O VEGF com seu importante papel no processo da angiogênese tem o potencial de induzir a migração e a multiplicação de células provenientes do endotélio e assim, estimula de forma indireta a osteogênese através da regulação dos fatores de crescimento que são liberados e pela sinalização de hormônios parácrinos, produzidos por células que atuarão em células vizinhas a ela. Nas áreas circundantes ao hematoma o VEGF atua na promoção da formação de uma nova rede de vasos que se originam dos vasos circundantes. O processo de reparação de feridas segue a sequência de hemostasia, inflamação, proliferação e maturação. Na primeira fase, da hemostasia, os fatores de coagulação e as plaquetas atuam induzindo a formação do coágulo e reduzindo a perda de sangue. Na segunda fase, da inflamação, células de defesa responsáveis pelo processo inflamatório vão fagocitar os patógenos e secretar citocinas na região afetada. Na terceira fase, da proliferação, irá acontecer a formação de tecidos de granulação e o processo de deposição de fibras colágenas é iniciado. Na quarta e última fase, a fase de maturação, ocorrerá a substituição de colagênio tipo 3 pelo colagênio tipo 1. As proteínas VEGF, dividem-se em várias como, VEGF-A,B,C,D,E e fator de Crescimento Placentário, sendo que a VEGF A é a mais encontrada no organismo (Diomedea et al., 2020).

#### **4.4. Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)**

O PDGF é uma substância capaz de estimular a proliferação celular, induz a angiogênese e provoca uma melhora na regeneração óssea promovendo um aumento nos vasos circundantes a lesão. Porém estudos demonstram resultados conflitantes em relação a efetividade da utilização de PDGF para promover uma melhora no processo de cicatrização, sendo que a junção com outros fatores de crescimento parece ser a melhor estratégia atual (Battafarano et al., 2021)

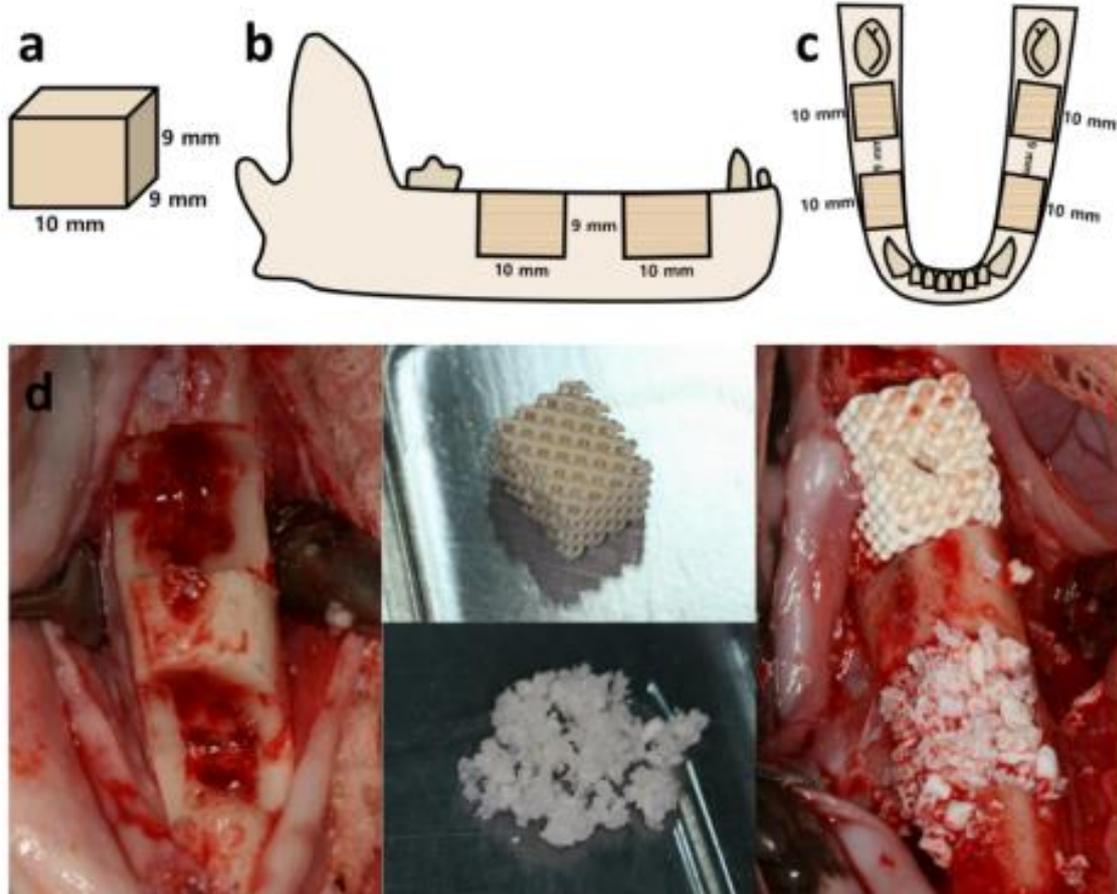
O PDGF é responsável pela quimiotaxia e multiplicação de osteoblastos no processo de reparação óssea. O PDGF promove uma melhora significativa na regeneração óssea em indivíduos com cicatrização comprometida por doenças sistêmicas como tabagismo, osteoporose e diabetes. Pesquisas atuais demonstram que o PDGF pode promover o aumento a regeneração periodontal em tecidos moles e duros e atuam na cicatrização óssea pós extração. além de aumentar a velocidade da regeneração óssea (Alkindi et al., 2021)

## **5. Scaffolds 3D**

Com a evolução da tecnologia e o desenvolvimento de sistemas como CAD/CAM, tornou-se possível criar estruturas com formas individualizadas e personalizadas (Figura 6). Esta tecnologia têm a capacidade de analisar em 3d regiões que apresentam defeitos ósseos e produzir estruturas, através de impressoras 3d, que se adaptem perfeitamente ao defeito encontrado. Estas estruturas estão a ser utilizadas nos enxertos de origem sintética.

Um biomaterial com fibras de tamanho nanométricas, como o ácido poli L-láctico e policaprolactona, foram impressos em 3D e utilizados como material substituto ósseo de origem aloplástica. Apresentaram pouca biocompatibilidade, pequeno nível de formação óssea e pequena absorção. Enxertos ósseos de origem cerâmicas personalizadas utilizando-se de tecnologia para impressão 3d estão a ser desenvolvidos(Ryu et al., 2021).

Na literatura, ainda segundo Ryu et al, 2021, encontram-se poucos estudos que realizem a comparação de materiais de origem aloplástico e bovino associados com fatores de crescimento, como o BMP, com o objetivo de aumento da atividade biológica. Em enxertos de origem xenogênicos, como o Bio-oss, a utilização de impressão 3D é mais complicada, pois este tem que ser fresado através de uma fresadora personalizada, resultando uma menor precisão. Também apresenta um aumento significativo na quantidade de material perdido o que economicamente também deve ser considerado. Com uma maior quantidade de estudos e pesquisas tecnológicas, a utilização de enxertos aloplásticos personalizados impressos em 3D virá a ser utilizada em muitas áreas da regeneração óssea



**Figura 6** - Forma do defeito ósseo na mandíbula de um Beagle. a) Forma e tamanho do defeito. b) Vista lateral do defeito. c) Vista oclusal do defeito. d) Procedimento cirúrgico (adaptado de Ryu et al., 2021).

As novas tecnologias desenvolvidas para impressoras tri dimensionais tem um amplo alcance e permite que sejam fabricados scaffold para serem utilizados nos enxertos ósseos em medicina dentária com o objetivo de se fabricar órgãos funcionais e viáveis fazendo com que os métodos e a fabricação de novos biomateriais sejam muito estudados no momento. Estas aplicações encontram uma barreira limitadora quando aplicadas em medicina regenerativa que é a variedade dos materiais biológicos que podem ser utilizados nestas impressoras, e devido esta dificuldade os pesquisadores estão a

desenvolver novos biomateriais e novas formulações que venham a possibilitar a sua utilização na impressão tri dimensional.

Os benefícios de utilizar estas impressoras para fabricação de estruturas que servirão de arcabouço para os enxertos ósseos são várias, entre elas a possibilidade de criação de formas geométricas complicadas, escolha da porosidade ideal para a situação e incorporação de fatores de crescimento, entre outros. Os materiais biológicos mais utilizados são do grupo das cerâmicas, polímeros e compósitos sendo que a maior parte destas cerâmicas é utilizada juntamente com polímeros com a finalidade de obtenção de uma melhora na impressão. . (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Dentre as técnicas de impressão 3d disponíveis, duas são as mais utilizadas para bioimpressão, as de jato de tinta e as que são baseadas em extrusão. No primeiro método os biomateriais selecionados são levados até a plataforma de construção e são fabricados de camada por camada até a obtenção da forma final. As gotículas possuem sua formação pela atuação piezoelétrica ou térmica.

No caso das piezoelétricas, são emitidos pulsos de voltagem que irão induzir uma mudança de pressão que como resultado teremos a formação destas gotículas. Já na atuação por temperatura, um elemento responsável pelo aquecimento irá vaporizar o biomaterial que assim depositará uma gotícula. Estas impressoras a jato de tinta possuem elevada velocidade, precisão e maior variedade de biomateriais. Como tem uma grande capacidade de controle da dimensão das gotas e também da taxa de deposição, imprimem estruturas com muita resolução e alto poder de precisão.

Já no segundo método, por extrusão, os biomateriais são obtidos da cabeça de impressão devido a pressão que pode ser mecânica ou pneumática. Esta técnica está livre de processos de elevação térmica, permitindo assim a associação de células e substâncias bioativas. Os biomateriais com estruturas de polímeros são impressos em 3D usando impressão baseada em extrusão e possuem maiores possibilidades de utilização na medicina regenerativa.

Para tentar desenvolver materiais com características mecânicas parecidas com o osso, substâncias como grafeno, óxido de zircônio, sílica e biovidro foram adicionados aos

materiais que servirão de arcabouço. Visando uma vascularização mais eficiente nestes materiais, imprimiu-se estruturas porosas em 3D, que depois passam por um processo de sinterização e liofilização com o objetivo de atingir uma melhoria nas suas características mecânicas e também um aumento na citocompatibilidade (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Em 2018 Jammalamadaka e Tappacriaram scaffolds a partir de impressoras 3d e usando estrôncio Hardystonite, Gahnite, HPMC e poliacrilato de sódio apresentaram uma resistência a compressão parecida com as estruturas ósseas e e uma porosidade de 34%.

Essas estruturas possuem um potencial altamente elevado quando falamos de enxertos ósseos, pois possuem excelentes características mecânicas e grande poder de promover vascularização. Ao utilizar impressão 3D, enxertos personalizados para cada paciente podem ser criados para que resolvam as necessidades do paciente em relação a compatibilidade histológica, tamanho dos enxertos e quantidade de formação óssea (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

A sequência que normalmente é realizada para imprimir em 3D um material que será um substituto ósseo inicia-se com a obtenção de uma série de imagens de tomografia computadorizada do osso que apresenta a falha, depois criar um modelo sólido em 3D com a forma idêntica do defeito. Segue-se com a criação de um modelo 3D da da parte do interior da estrutura óssea repetindo células unitárias nas direções x, y e z, para fornecer a forma da parte externa do scaffold através de operações booleanas. Continua com a conversão do modelo para o arquivo STL, que será o responsável por fatiar o modelo via algoritmo de computador e impressão 3D.

As maiores dificuldades encontradas para criar scaffolds de tecido ósseo através da impressão 3D são a enorme complexidade das formas geométricas apresentadas pelo defeito ósseo, as diferentes propriedades dos materiais e o acréscimo de biomoléculas e células (Bahraminasab, 2020).



### III. CONCLUSÃO

Existe uma demanda muito grande e cada vez maior por biomateriais novos e mais eficientes para serem utilizados em enxertos na medicina dentária. Os biomateriais atuais apresentam inúmeras vantagens, porém estas estão em sua grande maioria relacionadas a propriedade de osteocondução.

Com o avanço dos estudos observa-se novos desenvolvimentos como vários substitutos ósseos cerâmicos e poliméricos que são enxertados com fatores de crescimento ou modificados com células progenitoras osteogênicas vivas, denominados enxertos híbridos, que eventualmente nos levará a encontrar substitutos ósseos mais eficientes e com características mais próximas dos ossos autógenos, que são considerados o padrão ouro quando se trata deste assunto. Estes biomateriais híbridos ainda apresentam algumas desvantagens como custo elevado e a necessidade de mais estudos para tornarem-se uma realidade.

O que é certo é que devemos ter conhecimento das opções de biomateriais disponíveis e avalia-los individualmente, personalizando cada caso ao que melhor for indicado para a situação apresentada.

Isoladamente nenhum biomaterial consegue ter as características suficientemente desejadas para ter uma semelhança mecânica eficiente ao osso natural e assim os estudos estão focados na associação de materiais ativados com moléculas e células para criação de novos scaffolds. Um Scaffold considerado ideal ainda está a ser estudado e deve cumprir várias funções como reabsorção, crescimento ósseo e suporte mecânico.

Biomateriais produzidos através de impressoras 3D estão cada vez mais presentes na medicina dentária. O campo da bioimpressão está em franca evolução com aplicações em engenharia, ciência e medicina regenerativa, buscando resultados com maior resolução, fidelidade e biocompatibilidade. Com os constantes avanços nas tecnologias a disposição dos pesquisadores, espera-se que os biomateriais tenham um papel central cada vez maior na promoção da regeneração óssea.



#### IV. BIBLIOGRAFIA

Alkindi, M., Ramalingam, S., Alghamdi, O., Alomran, O. M., Binsalah, M. A., & Badwelan, M. (2021). Guided bone regeneration with osteoconductive grafts and PDGF: A tissue engineering option for segmental bone defect reconstruction. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 19, 1-8.

Amid, R., Kheiri, A., Kheiri, L., Kadkhodazadeh, M., & Ekhlasmankermani, M. (2021). Structural and chemical features of xenograft bone substitutes: A systematic review of in vitro studies. In *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68 (6), 1432–1452. <https://doi.org/10.1002/bab.2065>

Amoli, M. S., Ezeldeen, M., Jacobs, R., & Bloemen, V. (2022). Materials for Dentoalveolar Bioprinting: Current State of the Art. In *Biomedicines*, 10(1), 1-7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010071>

Bahraminasab, M. (2020). Challenges on optimization of 3D-printed bone *scaffolds*. In *BioMedical Engineering Online*, 19(1), 34-39. <https://doi.org/10.1186/s12938-020-00810-2>

Ballouze, R., Marahat, M. H., Mohamad, S., Saidin, N. A., Kasim, S. R., & Ooi, J. P. (2021). Biocompatible magnesium-doped biphasic calcium phosphate for bone regeneration. In *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 109(10), 1426–1435. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34802>

Battafarano, G., Rossi, M., de Martino, V., Marampon, F., Borro, L., Secinaro, A., & Fattore, A. del. (2021). Strategies for bone regeneration: From graft to tissue engineering. In *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijms22031128>

Blatt, S., Schröger, S. V., Pabst, A., Kämmerer, P. W., Sagheb, K., & Al-Nawas, B. (2022). Biofunctionalization of Xenogeneic Collagen Membranes with Autologous Platelet Concentrate—Influence on Rehydration Protocol and Angiogenesis. *Biomedicines*, 10(3), 23-34. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030706>

Bohner, M., Santoni, B. L. G., & Döbelin, N. (2020).  $\beta$ -tricalcium phosphate for bone

substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomaterialia*, 113, 23–41. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022>

Bracey, D. N., Seyler, T. M., Jinnah, A. H., Lively, M. O., Willey, J. S., Smith, T. L., van Dyke, M. E., & Whitlock, P. W. (2018). A decellularized porcine xenograft-derived bone scaffolds for clinical use as a bone graft substitute: A critical evaluation of processing and structure. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(3), 1-9. <https://doi.org/10.3390/jfb9030045>

Butcher, M. C., Brown, J. L., Hansom, D., Wilson-Van Os, R., Delury, C., Laycock, P. A., & Ramage, G. (2021). Assessing the Bioactive Profile of Antifungal-Loaded Calcium Sulfate against Fungal Biofilms, 4(2), 3-7 <https://doi.org/10.1128/AAC>

Chakraborty, A., Roy, A., Ravi, S. P., & Paul, A. (2021). Exploiting the role of nanoparticles for use in hydrogel-based bioprinting applications: Concept, design, and recent advances. In *Biomaterials Science*, 9(19), 6337–6354. <https://doi.org/10.1039/d1bm00605c>

Chang, H. Y., Tuan, W. H., & Lai, P. L. (2021). Biphasic ceramic bone graft with biphasic degradation rates. *Materials Science and Engineering*, 118(3), 267-273 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111421>

Chen, S., Liu, B., Yin, N., Wang, Y., & Li, H. (2020). Assessment of Bone Formation After Secondary Alveolar Bone Grafting With and Without Platelet-Rich Plasma Using Computer-Aided Engineering Techniques. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 31(2), 549–552. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006256>

Chen, Y. W., Hsieh, D. J., Periasamy, S., Yen, K. C., Wang, H. C., & Chien, H. H. (2021). Development of a decellularized porcine bone graft by supercritical carbon dioxide extraction technology for bone regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 15(4), 401–414. <https://doi.org/10.1002/term.3181>

Damsaz, M., Castagnoli, C. Z., Eshghpour, M., Alamdari, D. H., Alamdari, A. H., Noujeim, Z. E. F., & Haidar, Z. S. (2020). Evidence-Based Clinical Efficacy of Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Floor Lift, Graft and Surgical Augmentation Procedures. *Frontiers in Surgery*, 24(7),537138.

<https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.537138>

Desai, A. P., Sahoo, N., Pal, A. K., & Roy Chowdhury, S. K. (2021). Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Enhancing the Osteogenic Potential of Bone Graft in Oral and Maxillofacial Region. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 20(2), 282–295. <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01378-z>

di Stefano, D., Gastaldi, G., Vinci, R., Polizzi, E., Cinci, L., Pieri, L., & Gherlone, E. (2016). Bone Formation Following Sinus Augmentation with an Equine-Derived Bone Graft: A Retrospective Histologic and Histomorphometric Study with 36-Month Follow-up. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2, 406–412. <https://doi.org/10.11607/jomi.4373>

Diomede, F., Marconi, G. D., Fonticoli, L., Pizzicanella, J., Merciaro, I., Bramanti, P., Mazzon, E., & Trubiani, O. (2020). Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. In *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 45-51. <https://doi.org/10.3390/ijms21093242>

Dragonas, P., Katsaros, T., Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., Schiavo, J. H., & Palaiologou, A. (2019). Effects of leukocyte–platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(2), 250–262 <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.06.003>

Ebrahimi, M., Botelho, M. G., & Dorozhkin, S. v. (2017). Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research. In *Materials Science and Engineering*, 71, 1293–1312 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.039>

Fillingham, Y., Jacobs, J., Fillingham, v Y, Resident, O. S., & Jacobs, v J. (2016). *Bone grafts and their substitutes*, 98(1),6-9 <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B1>

Gasser, J. A., & Kneissel, M. (2017). Bone physiology and biology. *Molecular and Integrative Toxicology*, 27–94. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56192-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56192-9_2)

Gulinelli, J. L., Queiroz, T. P., Hochuli-Vieira, E., Okamoto, R., Mattos, J. M. B., Calcagnotto, T., & dos Santos, P. L. (2019). Use of calcium phosphate cement for

repairing bone defects: Histomorphometric and immunohistochemical analyses. *Journal of Craniofacial Surgery*, 30(4), 1016–1021. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005526>

Guo, S., He, L., Yang, R., Chen, B., Xie, X., Jiang, B., Weidong, T., & Ding, Y. (2020). Enhanced effects of electrospun collagen-chitosan nanofiber membranes on guided bone regeneration. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 31(2), 155–168. <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1680927>

Inchingolo, F., Hazballa, D., Inchingolo, A. D., Malcangi, G., Marinelli, G., Mancini, A., Maggiore, M. E., Bordea, I. R., Scarano, A., Farronato, M., Tartaglia, G. M., Lorusso, F., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2022). Innovative Concepts and Recent Breakthrough for Engineered Graft and Constructs for Bone Regeneration: A Literature Systematic Review. In *Materials*, 15(3), 1-8. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ma15031120>

Jammalamadaka, U., & Tappa, K. (2018). Recent advances in biomaterials for 3D printing and tissue engineering. In *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.3390/jfb9010022>

Jasser, R. al, AlSubaie, A., & AlShehri, F. (2021). Effectiveness of beta-tricalcium phosphate in comparison with other materials in treating periodontal infra-bony defects around natural teeth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 21(1), 31-37. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01570-8>

Jordana, F., le Visage, C., & Weiss, P. (2017). Substituts osseux. *Medecine/Sciences*, 33(1), 60–65. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173301010>

Karimi, K., & Rockwell, H. (2019). The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. In *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(3), 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.005>

Katagiri, T., Tsukamoto, S., Nakachi, Y., & Kuratani, M. (2018). Discovery of heterotopic bone-inducing activity in hard tissues and the TGF- $\beta$  superfamily. In *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3586. <https://doi.org/10.3390/ijms19113586>

- Klar, R. M. (2018). The induction of bone formation: The translation enigma. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9(JUN). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00074>
- Kong, C. H., Steffi, C., Shi, Z., & Wang, W. (2018). Development of mesoporous bioactive glass nanoparticles and its use in bone tissue engineering. In *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 106(8), 2878–2887. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34143>
- Kumar, D., Gihar, S., Shrivash, M. K., Kumar, P., & Kundu, P. P. (2020). A review on the synthesis of graft copolymers of chitosan and their potential applications. In *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 2097–2112. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.060>
- Latimer, J. M., Maekawa, S., Yao, Y., Wu, D. T., Chen, M., & Giannobile, W. v. (2021). Regenerative Medicine Technologies to Treat Dental, Oral, and Craniofacial Defects. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9(1), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.704048>
- Lee, J.-Y., Na, H.-J., Kim, H.-M., Lee, S.-C., Lee, J.-Y., Chung, C.-P., Seol, Y.-J., & Park, Y. (2017). Comparative Study of rhPDGF-BB Plus Equine-Derived Bone Matrix Versus rhPDGF-BB Plus  $\beta$ -TCP in the Treatment of Periodontal Defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(6), 825–832. <https://doi.org/10.11607/prd.3401>
- Lin, H., Yin, C., Mo, A., & Hong, G. (2021). Applications of hydrogel with special physical properties in bone and cartilage regeneration. In *Materials*, 14(1), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ma14010235>
- Lobb, D. C., DeGeorge, B. R., & Chhabra, A. B. (2019). Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. In *Journal of Hand Surgery*, 44(6), 497–505.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.10.032>
- Luca, R. E., Giuliani, A., Mănescu, A., Heredea, R., Hoinoiu, B., Constantin, G. D., Duma, V. F., & Todea, C. D. (2020). Osteogenic potential of bovine bone graft in combination with laser photobiomodulation: An ex vivo demonstrative study in wistar rats by cross-linked studies based on synchrotron microtomography and histology.

*International Journal of Molecular Sciences*, 21(3).  
<https://doi.org/10.3390/ijms21030778>

Lyons, J. G., Plantz, M. A., Hsu, W. K., Hsu, E. L., & Minardi, S. (2020). Nanostructured Biomaterials for Bone Regeneration. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00922>

Malagón-Escandón, A., Hautefeuille, M., Jimenez-Díaz, E., Arenas-Alatorre, J., Saniger, J. M., Badillo-Ramírez, I., Vazquez, N., Piñón-Zarate, G., & Castell-Rodríguez, A. (2021). Three-dimensional porous *scaffolds* derived from bovine cancellous bone matrix promote osteoinduction, osteoconduction, and osteogenesis. *Polymers*, 13(24). <https://doi.org/10.3390/polym13244390>

Meglioli M, Naveau A, Macaluso GM, Catros S. (2020) Correction to: 3D printed bone models in oral and craniomaxillofacial surgery: a systematic review. *3D Print Med*, 2,6(1),36.

Meyer, M. (2019). Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *BioMedical Engineering Online*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>

Mohammed, A. A., Elsherbini, A. M., Ibrahim, F. M., El-Meadawy, S. M., & Youssef, J. M. (2021). Biological effect of the nanocrystalline calcium sulfate bone graft in the periodontal regeneration. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.10.012>

Moreira Filho, O., Wykrota, F. H. L., & Lobo, S. E. (2021). Restoring Facial Contour and Harmony Using Biphasic Calcium Phosphate Bioceramics. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 9(4), e3516. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003516>

Mummadisetti, M. P., Drake, J. L., & Falkowski, P. G. (2021). The spatial network of skeletal proteins in a stony coral. *Journal of the Royal Society Interface*, 18(175). <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0859>

Munerato, M. S., Biguetti, C. C., Parra da Silva, R. B., Rodrigues da Silva, A. C., Zucon Bacelar, A. C., Lima da Silva, J., Rondina Couto, M. C., Húngaro Duarte, M. A.,

- Santiago-Junior, J. F., Bossini, P. S., & Matsumoto, M. A. (2020). Inflammatory response and macrophage polarization using different physicochemical biomaterials for oral and maxillofacial reconstruction. *Materials Science and Engineering C*, 107(5), 1-12 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110229>
- Munir, M. U., Salman, S., Javed, I., Bukhari, S. N. A., Ahmad, N., Shad, N. A., & Aziz, F. (2021). Nano-hydroxyapatite as a delivery system: overview and advancements. In *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 49(1), 717–727. <https://doi.org/10.1080/21691401.2021.2016785>
- Oezel, L., Büren, C., Scholz, A. O., Windolf, J., & Windolf, C. D. (2019). Effect of antibiotic infused calcium sulfate/ hydroxyapatite (CAS/HA) insets on implant-associated osteitis in a femur fracture model in mice. *PLoS ONE*, 14(3), 28-36. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213590>
- Park, S. Y., Kim, K. H., Kim, S., Lee, Y. M., & Seol, Y. J. (2019). BMP-2 gene delivery-based bone regeneration in dentistry. In *Pharmaceutics*, 11(8), 1-45. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080393>
- Rajula, M., Narayanan, V., Venkatasubbu, G., Mani, R., & Sujana, A. (2021). Nano-hydroxyapatite: A driving force for bone tissue engineering. In *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 13(5), S11–S14. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_683\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_683_20)
- Ressler, A., Žužić, A., Ivanišević, I., Kamboj, N., & Ivanković, H. (2021). Ionic substituted hydroxyapatite for bone regeneration applications: A review. *Open Ceramics*, 6(4), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2021.100122>
- Rico-Llanos, G. A., Borrego-González, S., Moncayo-Donoso, M., Becerra, J., & Visser, R. (2021). Collagen type i biomaterials as *scaffolds* for bone tissue engineering. *Polymers*, 13(4), 1–20. <https://doi.org/10.3390/polym13040599>
- Roberts, I. V., Bukhary, D., Valdivieso, C. Y. L., & Tirelli, N. (2020). Fibrin Matrices as (Injectable) Biomaterials: Formation, Clinical Use, and Molecular Engineering. In *Macromolecular Bioscience*, 20,(1), 1-9. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900283>
- Ryu, J. I., Yang, B. E., Yi, S. M., Choi, H. G., On, S. W., Hong, S. J., Lim, H. K., &

Byun, S. H. (2021). Bone regeneration of a 3d-printed alloplastic and particulate xenogenic graft with rhbmp-2. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22). <https://doi.org/10.3390/ijms222212518>

Schmidt, A. H. (2021). Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury*, 52, S18–S22. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.043>

Sladkova, M., Palmer, M., Öhman, C., Cheng, J., Al-Ansari, S., Saad, M., Engqvist, H., & de Peppo, G. M. (2018). Engineering human bone grafts with new macroporous calcium phosphate cement *scaffolds*. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(3), 715–726. <https://doi.org/10.1002/term.2491>

Sordi, M. B., Cruz, A., Fredel, M. C., Magini, R., & Sharpe, P. T. (2021). Three-dimensional bioactive hydrogel-based *scaffolds* for bone regeneration in implant dentistry. In *Materials Science and Engineering*, 124(7), 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112055>

Starch-Jensen, T., Deluiz, D., Vitenson, J., Bruun, N. H., & Tinoco, E. M. B. (2021). Maxillary Sinus Floor Augmentation with Autogenous Bone Graft Compared with a Composite Grafting Material or Bone Substitute Alone: a Systematic Review and Meta-Analysis Assessing Volumetric Stability of the Grafting Material. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 12(1). <https://doi.org/10.5037/jomr.2021.12101>

Sukpaita, T., Chirachanchai, S., Pimkhaokham, A., & Ampornaramveth, R. S. (2021). Chitosan-based *scaffolds* for mineralized tissues regeneration. In *Marine Drugs*, 19(10),1-7. <https://doi.org/10.3390/md19100551>

Tournier, P., Guicheux, J., Paré, A., Maltezeanu, A., Blondy, T., Veziers, J., Vignes, C., André, M., Lesoeur, J., Barbeito, A., Bardonna, R., Blanquart, C., Corre, P., Geoffroy, V., Weiss, P., & Gaudin, A. (2021). A partially demineralized allogeneic bone graft: in vitro osteogenic potential and preclinical evaluation in two different intramembranous bone healing models. *Scientific Reports*, 11(1), 34-41. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84039-6>

Uetanabaro LC, Claudino M, Zancan R, Zielak JC, Garlet GP, de Araujo MR (2020) Osteoconductivity of Biphasic Calcium Phosphate Ceramic Improves New Bone

Formation: A Histologic, Histomorphometric, Gene Expression, and Microcomputed Tomography Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 35(1),70-78. doi: 10.11607/jomi.7745. PMID: 31923291.

Weber, F. E. (2019). Reconsidering Osteoconduction in the Era of Additive Manufacturing. In *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 25(5), 375–386. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0047>

Xing, F., Chi, Z., Yang, R., Xu, D., Cui, J., Huang, Y., Zhou, C., & Liu, C. (2021). Chitin-hydroxyapatite-collagen composite *scaffolds* for bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 184, 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.019>

Zaszczyńska, A., Moczulska-Heljak, M., Gradys, A., & Sajkiewicz, P. (2021). Advances in 3D printing for tissue engineering. In *Materials*, 14(12), 1-5. <https://doi.org/10.3390/ma14123149>

Zhao, R., Yang, R., Cooper, P. R., Khurshid, Z., Shavandi, A., & Ratnayake, J. (2021). Bone grafts and substitutes in dentistry: A review of current trends and developments. In *Molecules*, 26(10), 70-76. <https://doi.org/10.3390/molecules2610300>