

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA DA MATRIZ DE DENTINA MINERALIZADA PARA A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho submetido por
Madalena Barranquinho Meném
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2024



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA DA MATRIZ DE DENTINA MINERALIZADA PARA A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho submetido por
Madalena Barranquinho Meném
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Alexandre Santos

setembro de 2024

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor Alexandre Santos que despertou em mim o interesse pela área da Periodontologia. Agradeço profundamente a sua orientação, apoio, disponibilidade e confiança ao longo de todo este projeto.

Ao Professor Paulo Mascarenhas, cujo apoio foi imprescindível para a realização desta tese. Agradeço-lhe por ter partilhado comigo o seu conhecimento, fundamental para realização deste projeto.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por ter sido a minha segunda casa nos últimos 5 anos e por todas as oportunidades que me proporcionou. A todos os Professores que fizeram parte do meu percurso, estou eternamente grata.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional que sempre me transmitiram ao longo da minha vida. Por me terem proporcionado todas as oportunidades que já tive o privilégio de experienciar, incluindo a possibilidade de frequentar este curso. Obrigada por acreditarem sempre em mim - sem vocês não teria sido possível.

À Cláudia e ao Miguel, por terem entrado na minha vida e por se terem tornado pessoas bastante especiais, em quem sei que posso confiar e recorrer para o que for preciso.

Aos meus irmãos, António, Inês, João e Maria, obrigada por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu namorado, Gustavo, pelo amor e felicidade que me proporcionas há mais de 6 anos. Estou profundamente grata pelo teu apoio constante, paciência e tranquilidade ao longo desta tese - sei que, em momentos, devo ter sido difícil de aturar. Obrigada por seres quem és, por acreditares sempre em mim e por me tornares numa pessoa melhor.

À minha parceira de box, Beatriz, por todo o apoio e companhia ao longo destes 5 anos. Não podia ter imaginado alguém melhor para partilhar este curso comigo.

Às minhas amigas, Beatriz Pinto, Leonor, Matilde e Raquel pelos momentos de alegria e por terem tornado estes 5 anos tão especiais.

Às minhas amigas de sempre, Ana e Margarida, obrigada por crescerem comigo e por estarem sempre presentes.

RESUMO

Introdução: A exodontia é dos procedimentos mais realizados na área da Medicina Dentária. A preservação da crista óssea alveolar tornou-se uma preocupação para permitir diferentes reabilitações, tais como a colocação de implantes dentários. Surgiu com isto a necessidade de estudar diferentes tipos de enxertos ósseos, entre eles o enxerto de matriz de dentina mineralizada.

Objetivos: Avaliar, através de uma revisão sistemática com meta-análise, se enxertos de matriz de dentina mineralizada (MDM) permitem uma preservação da crista alveolar que possibilite a colocação de implantes dentários 4 a 6 meses pós-exodontia.

Materiais e Métodos: As bases de dados *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library* e *B-on* foram analisadas até abril de 2024. Foi utilizado o algoritmo de pesquisa: ("mineralized dentin matrix" OR "mineralized dentin graft" OR "mineralized dentin") AND ("bone graft" OR "dental graft" OR xenograft OR allograft OR graft OR "autologous graft" OR "autogenous graft") AND ("dental implant" OR "dental implants") e foi realizada uma pesquisa manual. Foram utilizadas duas ferramentas para definir o risco de viés: *ROBINS-I* e *JBIR Checklist for Randomized Controlled Trial*. Os gráficos do risco de viés foram produzidos nos programas *Microsoft Excel* e *Robvis tool* e as meta-análises e meta-regressões no *software OpenMetaAnalyst for Windows10*.

Resultados: Foram incluídos 3 estudos nesta revisão sistemática e meta-análise, com um total de 45 pacientes e 57 alvéolos. O enxerto de dentina mineralizada induziu formação de novo osso, com uma média de 46.2% ($p=0.056$) e foi possível a colocação de implante dentário em todos os pacientes.

Conclusões: O enxerto de dentina mineralizada apresenta resultados promissores como enxerto ósseo, no entanto são necessários mais estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados de maiores dimensões.

Palavras-chave: Matriz de dentina mineralizada, Enxerto de dentina, Implantes dentários e Preservação da Crista Alveolar.

ABSTRACT

Introduction: Dental extraction is one of the most frequently performed procedures in Dentistry. Alveolar ridge preservation has become a concern to facilitate various rehabilitations, including the placement of dental implants. Consequently, it has become necessary to investigate different types of bone grafts such as mineralized dentin matrix grafts.

Objectives: The main objective of this systematic review and meta-analysis is, through scientific evidence, to evaluate if autogenous mineralized dentin matrix (MDM) allows alveolar ridge preservation for implant placement 4 to 6 months after dental extraction.

Materials and Methods: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library and B-on were searched until April 2024. The search algorithm was ("mineralized dentin matrix" OR "mineralized dentin graft" OR "mineralized dentin") AND ("bone graft" OR "dental graft" OR xenograft OR allograft OR graft OR "autologous graft" OR "autogenous graft") AND ("dental implant" OR "dental implants") and a manual search was also performed. Two risk of bias tools were used: ROBINS-I and JBI Checklist for Randomized Controlled Trial. Risk of bias plots were produced using Microsoft Excel and Robvis tool, and meta-analysis and meta-regressions in OpenMetaAnalyst for Windows10 software.

Results: Three studies were included in the systematic review and meta-analysis, with a total of 45 patients and 57 sockets. The results indicate that MDM grafts induced an average of 46.2% ($p=0.056$) new bone formation, and delayed implant placement was feasible in all patients.

Conclusions: Despite the limited available literature, MMD grafting as a bone grafting procedure shows promising results. However, further randomized controlled trials with longer follow-ups are necessary to validate these findings.

Key-words: Mineralized dentin matrix, Dentin graft, Dental implants and Alveolar ridge preservation.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Exodontia.....	11
1.1.1. Cicatrização do alvéolo pós-exodontia.....	11
1.1.1.1. Coagulação e Hemóstase	11
1.1.1.2. Fase Inflamatória	11
1.1.1.3. Fase Proliferativa.....	12
1.1.1.4. Fase de Modelação e Remodelação Óssea	13
1.2. Abordagens para minimizar a reabsorção óssea alveolar	14
1.2.1. Exodontia parcial - Técnica de <i>Socket-Shield</i>	15
1.2.2. Extrusão ortodôntica.....	16
1.2.3. Preservação da crista alveolar.....	17
1.2.3.1. Enxertos ósseos.....	19
1.2.3.1.1. Enxertos alógenos.....	19
1.2.3.1.2. Xeno-enxertos.....	20
1.2.3.1.3. Enxertos aloplásticos	20
1.2.3.1.4. Enxertos autógenos.....	20
1.2.3.1.4.1. Enxerto de dentina mineralizada	21
1.3. Reabilitação oral com implantes dentários	24
1.4. Objetivo desta revisão sistemática e meta-análise	26
2. MATERIAIS E MÉTODOS	27
2.1. Definição da questão da pesquisa.....	27
2.2. Estratégia de pesquisa sistemática	27
2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	28
2.4. Seleção de estudos.....	28
2.5. Recolha e processamento de dados	28
2.6. Avaliação do risco de viés	29
2.7. Análise estatística.....	29
3. RESULTADOS	31

3.1. Seleção de estudos	31
3.2. Características dos estudos incluídos.....	32
3.3. Principais resultados dos estudos	34
3.3.1. Análise Radiográfica	34
3.3.2. Análise Histo-morfométrica	34
3.3.3. Resultados relacionados com os implantes colocados	35
3.4. Conclusões dos estudos incluídos	36
3.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	36
3.6. Síntese quantitativa de evidência	38
3.6.1. Meta-análise do novo osso formado	38
3.6.2. Meta-análise da dentina remanescente	42
4. DISCUSSÃO	47
5. CONCLUSÃO.....	53
6. PERSPETIVAS FUTURAS.....	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

Índice de Figuras

Figura 1. Ilustração do processo de cicatrização do alvéolo pós-exodontia (imagem original).	14
Figura 2. Fluxograma de acordo com as diretrizes PRISMA representativo do processo de seleção dos estudos.	31
Figura 3. <i>Traffic light plot</i> da análise do risco de enviesamento dos estudos não randomizados.	37
Figura 4. <i>Summary plot</i> da análise do risco de enviesamento dos estudos não randomizados.	37
Figura 5. <i>Traffic light plot</i> da análise do risco de enviesamento do estudo clínico controlado randomizado.	38
Figura 6. Gráfico <i>Forest Plot</i> da meta-análise do novo osso formado (% média) no follow-up.	39
Figura 7. Meta-regressão do efeito da idade média dos pacientes na percentagem média de novo osso formado.	40
Figura 8. Meta-regressão do efeito do rácio entre sexos na percentagem média de novo osso formado.	41
Figura 9. Meta-análise de exclusão da percentagem média de novo osso formado.	41
Figura 10. Gráfico <i>Forest Plot</i> da meta-análise da dentina remanescente (% média) no follow-up.	42
Figura 11. Meta-regressão do efeito da idade média dos pacientes na percentagem média de dentina remanescente.	43
Figura 12. Meta-regressão do efeito do rácio entre sexos na percentagem média de dentina remanescente	44
Figura 13. Meta-análise de exclusão da percentagem média de dentina remanescente.	44

Índice de tabelas

Tabela 1. Tabela de evidência dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.....	33
Tabela 2. Contribuições dos estudos incluídos na primeira meta-análise.	40
Tabela 3. Contribuições dos estudos incluídos na segunda meta-análise.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

BMPs | Proteínas morfogenéticas ósseas

BSP | Sialoproteína óssea

CBCT | *Cone Beam Computer Tomography*

DPP | Fosfoproteína dentinária

DMP1 | Proteína da matriz dentinária 1

IL-1 | Interleucina 1

ITI | Equipa Internacional de Implantologia

L-PRF | Fibrina rica em plaquetas e leucócitos

MDM | Matriz de dentina mineralizada

OPN | Osteopontina

PCA | Preservação da crista alveolar

PDGF | Fator de crescimento derivado de plaquetas

PNC | Proteínas não-colágenas

PRF | Fibrina rica em plaquetas

PRISMA | *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

RCT | Estudo randomizado controlado

ROG | Regeneração óssea guiada

TGF- β | Fator transformador de crescimento *beta*

VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1. Exodontia

A exodontia é um dos procedimentos mais realizados na área da Medicina Dentária (Horowitz et al., 2012). Segundo o estudo de Passarelli et al. (2020), as principais causas da exodontia são cáries dentárias (52.2%), doença periodontal (35.7%), lesões endodônticas (6.9%), tratamento pré-protético (2.9%) ou após insucesso de tratamentos anteriormente realizados (2.3%) (Passarelli et al., 2020).

1.1.1. Cicatrização do alvéolo pós-exodontia

O processo de cicatrização pós-exodontia pode ser dividido em quatro fases sequenciais mas que frequentemente se sobrepõem: coagulação e hemóstase, fase inflamatória, fase proliferativa e fase de modelação e remodelação óssea (**Figura 1**) (Araújo et al., 2015; Gomes et al., 2019).

1.1.1.1. Coagulação e Hemóstase

A 1ª fase, coagulação e hemóstase, inicia-se imediatamente após a exodontia (Gomes et al., 2019). Quando o dente é extraído do seu alvéolo ósseo, esse espaço é preenchido por sangue, que leva à formação de um coágulo sanguíneo (Darby et al., 2008). O coágulo preenche todo o espaço alveolar e é constituído por eritrócitos, leucócitos e trombócitos envolvidos numa rede de fibrina (Amler et al., 1960; Trombelli et al., 2008). O coágulo atua prevenindo hemorragia e proporcionando uma estrutura para a adesão das células que irão continuar o processo de cicatrização (Gomes et al., 2019).

1.1.1.2. Fase Inflamatória

A fase inflamatória inicia-se 48 a 72 horas após a exodontia e caracteriza-se pela migração de células inflamatórias tais como neutrófilos, macrófagos e linfócitos, em resposta às citocinas e fatores de crescimento libertados pelos trombócitos do coágulo sanguíneo (Araújo et al., 2015; Gomes et al., 2019; Liu & Kerns, 2014). As citocinas e os fatores de crescimento têm funções diferentes no processo de cicatrização. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e a interleucina 1 (IL-1) atraem neutrófilos; o

fator transformador de crescimento *beta* (TGF- β) auxilia a converter monócitos em macrófagos; e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) libertado por trombócitos e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) libertado por macrófagos, auxiliam na formação da matriz extracelular e na angiogénese (Barrientos et al., 2008). Contudo, segundo Araújo et al. (2015), os fatores de crescimento apresentam diversas funções que podem sobrepor-se, sendo a sua caracterização simplista não apropriada ou possível (Araújo et al., 2015).

As células inflamatórias invadem o alvéolo de modo a prepará-lo para que possa ocorrer a formação de novo tecido (Araújo et al., 2015). O coágulo sanguíneo começa a desintegrar-se 48 a 72 horas após a exodontia dando espaço para a infiltração de tecido de granulação - rico em vasos sanguíneos, tecido conjuntivo, fibroblastos e células inflamatórias - que substitui o coágulo sanguíneo por completo no 7º dia após a exodontia (Amler et al., 1960; Araújo et al., 2015; Darby et al., 2008; Liu & Kerns, 2014). A partir do 4º dia, é possível identificar fibras de colagénio e tecido conjuntivo imaturo no espaço alveolar, que substituem completamente o tecido de granulação até ao 20º dia pós-exodontia, marcando o início da fase proliferativa. (Amler et al., 1960; Darby et al., 2008).

1.1.1.3. Fase Proliferativa

A fase proliferativa pode ser dividida em duas porções: fibroplasia e formação de osso imaturo (Araújo et al., 2015). Nesta fase do processo de cicatrização ocorre uma migração intensa de fibroblastos e um aumento na síntese do colagénio e de outras proteínas da matriz extracelular (Gomes et al., 2019). Através de novos vasos sanguíneos, células estaminais mesenquimais capazes de diferenciação osteogénica e nutrientes são transportados para o alvéolo (Amler et al., 1960; Liu & Kerns, 2014). A fibroplasia é caracterizada pela rápida deposição de uma matriz provisória que é atravessada por vários vasos sanguíneos e por osteoblastos (Araújo et al., 2015). Ao redor dos vasos sanguíneos, são depositadas projeções digitiformes de osso imaturo que consequentemente formam *ósteon* ou sistema de *Havers* (Araújo et al., 2015; Udeabor et al., 2023).

Na periferia do alvéolo onde o tecido conjuntivo é mais maduro, diferenciam-se as células para formar osteoblastos e fibras osteogénicas, que contribuem para a formação de tecido osteóide na base do alvéolo (Amler et al., 1960; Liu & Kerns, 2014). É possível

identificar espículas ósseas não calcificadas a partir do 7º dia e osso imaturo 2 semanas pós-exodontia, sendo que esse osso terá de ser substituído por osso maduro (Amler et al., 1960; Araújo et al., 2015). A presença do tecido osteóide e das espículas ósseas não calcificadas é essencial nas 2 a 3 semanas seguintes para que ocorra a mineralização do osso desde a base do alvéolo até à porção mais coronal, processo que ocorre até 6 meses após a exodontia (Darby et al., 2008; Jahangiri et al., 1998).

O epitélio oral começa a proliferar na periferia do alvéolo a partir do 4º dia e só alcança a fase final de fusão entre os dias 24 e 25 após exodontia (Amler et al., 1960).

1.1.1.4. Fase de Modelação e Remodelação Óssea

A fase de modelação e remodelação óssea é a última fase do processo de cicatrização. A modelação óssea define-se como a mudança na forma e na arquitetura óssea como a reabsorção óssea enquanto que, a remodelação óssea passa por mudanças que não alteram a forma nem a arquitetura do osso, como por exemplo, a substituição do osso imaturo por osso maturo (Araújo et al., 2015). A modelação óssea mantém-se durante vários meses, sendo que as maiores alterações ocorrem nos primeiros três meses (Schropp et al., 2003).

A cicatrização do alvéolo ósseo é caracterizada por alterações internas que resultam na formação de novo osso e alterações externas que promovem a reabsorção óssea da crista alveolar, afetando tanto a sua altura como a sua largura (Schropp et al., 2003). A falta de estímulo no osso alveolar, a inadequada vascularização e a resposta inflamatória são algumas das causas que levam à atrofia da crista óssea alveolar (Ashman, 2000; Canto-Diaz et al., 2018).

As alterações ósseas que ocorrem após exodontia estão de acordo com a lei de *Wolff* que declara que “qualquer alteração na função dos ossos é seguida por alterações definitivas na sua arquitetura interna e na sua forma externa” (Lam, 1960).

A reabsorção óssea inicia-se pela parede vestibular, com uma reabsorção maior em largura do que em altura e com o osso mandibular a reabsorver mais rapidamente do que o osso maxilar (Araújo et al., 2015; Araújo & Lindhe, 2005; Cawood & Howell,

1988; Lekovic et al., 1997). Estima-se que a largura vestibulo-lingual da crista óssea alveolar possa alcançar até 50% de perda óssea (Atieh et al., 2021; Lekovic et al., 1997, 1998; Schropp et al., 2003).

A reabsorção óssea varia entre indivíduos e, no mesmo indivíduo, depende da localização da exodontia e de fatores sistêmicos ou locais tais como a largura prévia da parede óssea do alvéolo e outras características do fenótipo local (Barootchi et al., 2023; Chappuis et al., 2013; Jahangiri et al., 1998).

Quanto aos tecidos moles, há uma perda do seu contorno sendo esta mais acentuada no 1º mês após a exodontia (Lam, 1960).

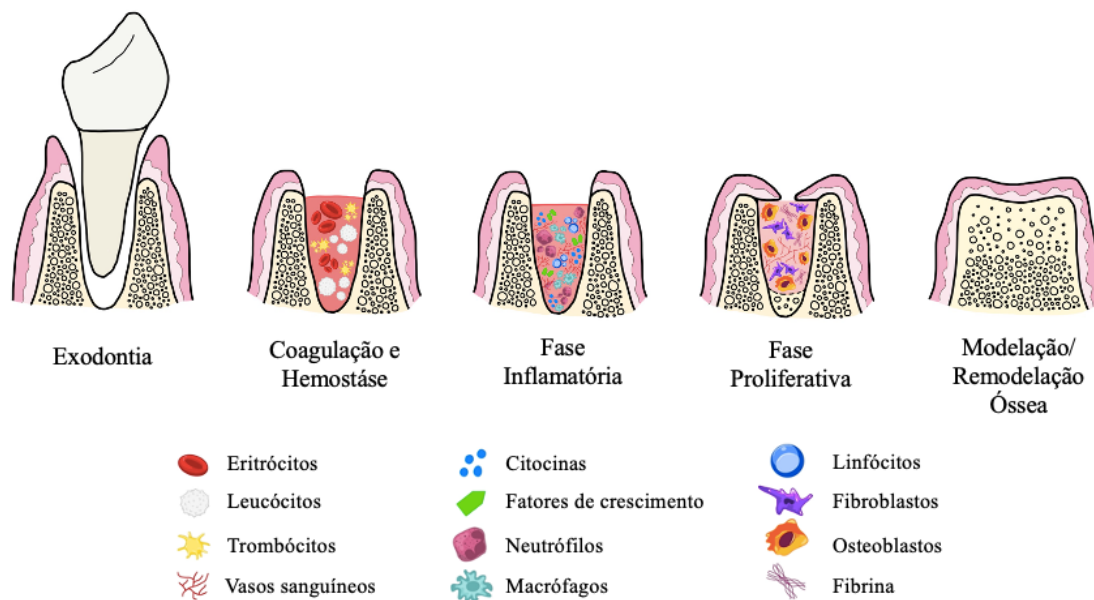


Figura 1. Ilustração do processo de cicatrização do alvéolo pós-exodontia (imagem original).

1.2. Abordagens para minimizar a reabsorção óssea alveolar

Todas as alterações ósseas acima referidas constituem um desafio para os clínicos por causarem problemas estéticos e por dificultarem a colocação de implantes dentários, comprometendo a futura reabilitação oral (Atieh et al., 2021; Lekovic et al., 1998).

Neste contexto, surgiram diversas técnicas para atenuar as alterações ósseas que ocorrem após exodontia tais como, protocolos de exodontia parcial, extrusão ortodôntica e procedimentos de “preservação da crista alveolar” (Barootchi et al., 2023).

1.2.1. Exodontia parcial - Técnica de *Socket-Shield*

A técnica de *socket-shield* foi publicada pela primeira vez na literatura em 2010 e desde então é aceite mundialmente pela comunidade científica (Hürzeler et al., 2010; Staehler et al., 2020). Esta técnica é utilizada apenas em zonas com relevância estética, nomeadamente no 2º sextante (Staehler et al., 2020).

Segundo Araújo & Lindhe (2005), a perda do ligamento periodontal juntamente com o trauma, especialmente na porção vestibular do alvéolo, levam à maior reabsorção desta parede (Araújo & Lindhe, 2005). Inferiu-se então que a retenção da porção vestibular da raiz do dente poderia ter influência no processo de reabsorção óssea (Hürzeler et al., 2010).

A técnica de *socket-shield* começa com a remoção de todas as restaurações antigas e com a odontosecção da coroa clínica do dente a ser extraído. A preparação para a colocação do implante dentário é iniciada através da raiz do dente que dá estabilidade e que guia a introdução das brocas de preparação, com inclinação para palatino. De seguida, ocorre a extração da porção palatina da raiz e do ápex, deixando no alvéolo a porção vestibular (Staehler et al., 2020).

É neste momento que é preparada a *shield* que pode atuar de forma mecânica, se existir contacto direto entre o implante e a porção remanescente do dente; ou de forma biológica, que depende da fusão natural entre o osso e o remanescente dentário de modo a estar anquilosado, mantendo-se estável. Nesta fase, é obrigatória a visão direta, a iluminação do campo cirúrgico e o uso de algum tipo de magnificação visual. De seguida, a parte coronal do remanescente dentário é desgastada de modo a obter uma forma côncava, 0.5mm acima do osso circundante. Verifica-se nesta fase se a *shield* se encontra sem fraturas e sem mobilidade. Se for esse o caso, procede-se para a colocação do implante dentário. Não são utilizados enxertos ósseos para preencher o espaço, caso exista, entre a porção remanescente do dente e o implante. É essencial que seja colocado

um parafuso de cicatrização personalizado que apresente o mesmo perfil de emergência da futura coroa, de modo a melhorar a cicatrização dos tecidos moles (Staehler et al., 2020).

1.2.2. Extrusão ortodôntica

A extrusão ortodôntica consiste no movimento ortodôntico que modifica a posição dentária para uma posição mais coronal, induzindo alterações no osso alveolar circundante e nos tecidos moles com um objetivo terapêutico (González-Martín et al., 2020). A extrusão ortodôntica é uma opção versátil, minimamente invasiva e altamente previsível, no entanto, não está indicada para todos os casos e cada dente deve ser devidamente analisado antes de ser iniciado qualquer tratamento (Bach et al., 2004; González-Martín et al., 2020).

A extrusão ortodôntica está indicada nos seguintes casos: dentes infra-oclusais ou impactados; quando há a necessidade de expor a margem subgengival devido a cáries extensas, fraturas oblíquas ou horizontais, perfurações causadas por espigões, restaurações existentes posicionadas no espaço biológico dos tecidos aderidos supra-ósseos; tratamento de defeitos ósseos verticais de modo a reduzir a porção infra-óssea e a melhorar o prognóstico dentário; modificação dos tecidos moles para corrigir posições inadequadas do zênite ou de papilas dentárias; pré-exodontia de modo a manter ou restabelecer a integridade da crista alveolar óssea para colocação de implante dentário, devido ao aumento do osso de suporte e dos tecidos moles; quando há necessidade de realizar uma exodontia mas o procedimento cirúrgico está contra-indicado, nomeadamente em pacientes em tratamento oncológico; ou como tratamento após trauma. (Bach et al., 2004; González-Martín et al., 2020). Normalmente, é necessário realizar tratamento endodôntico no dente a ser extruído antes de iniciar a extrusão ortodôntica (Bach et al., 2004).

As maiores contra-indicações deste procedimento são a existência de fraturas radiculares verticais, anquilose dentária ou hipercementose, reabsorção radicular interna ou externa severa, proximidade radicular entre dentes, periodontite ou patologia periapical não-tratadas e condições médicas severas que alterem o osso e/ou o

metabolismo do colagénio, por exemplo, diabetes mellitus não controlada (Bach et al., 2004; González-Martín et al., 2020).

1.2.3. Preservação da crista alveolar

As técnicas de “preservação da crista alveolar” (PCA) referem-se a qualquer procedimento realizado cujo objetivo é minimizar a reabsorção externa da crista óssea alveolar e maximizar a formação óssea no interior do alvéolo, dentro dos limites do espaço alveolar (Darby et al., 2008; Hämmerle et al., 2012).

Os procedimentos de PCA focam-se em assegurar exodontias minimamente invasivas, preservando a integridade das paredes ósseas do espaço alveolar, com preenchimento do alvéolo com biomateriais, tais como enxertos ósseos, de modo a manter uma crista alveolar favorável para a colocação de implantes dentários (Atieh et al., 2021; Barootchi et al., 2019).

O uso de membranas com o mesmo princípio da regeneração óssea guiada (ROG), isoladas ou em combinação com enxertos ósseos como procedimento de PCA, tem sido estudado com excelentes resultados (Barone et al., 2008; Lekovic et al., 1998; Mardas et al., 2010). As membranas criam uma barreira física capaz de prevenir o crescimento de tecidos moles para o interior do alvéolo ao mesmo tempo que os enxertos ósseos dão suporte à membrana, evitando o seu colapso (Mardas et al., 2010).

É necessário que as membranas utilizadas tenham características específicas: capacidade de inibir a passagem de células epiteliais e tecido conjuntivo para o interior do alvéolo, capacidade de manutenção de espaço, estabilização do coágulo de fibrina, cicatrização por 1ª intenção, biocompatibilidade e manuseamento clínico acessível (Hämmerle & Jung, 2003; Liu & Kerns, 2014).

A primeira geração de membranas utilizadas eram não-reabsorvíveis e eram de politetrafluoretileno (PTFE), nomeadamente na sua forma expandida (e-PTFE). O e-PTFE é um polímero de elevada estabilidade que não é afetado pelos tecidos do hospedeiro nem por micro-organismos e que não provoca nenhuma reação imunológica (Hämmerle & Jung, 2003). Outro exemplo de membrana não-reabsorvível é a membrana

de e-PTFE reforçada com titânio indicada para defeitos ósseos de maiores dimensões (Hämmerle & Jung, 2003).

Apesar de apresentarem melhores resultados, as membranas não-reabsorvíveis são mais suscetíveis a complicações, tais como, a exposição durante a cicatrização e a consequente colonização por bactérias (Elgali et al., 2017). Outra desvantagem da utilização destas membranas é a necessidade de uma segunda cirurgia para a sua remoção (Lekovic et al., 1998).

A segunda geração de membranas é constituída por materiais reabsorvíveis (Elgali et al., 2017). Para além dos requisitos acima referidos, as membranas reabsorvíveis têm características específicas adicionais devido ao processo de reabsorção. Este processo irá desencadear uma resposta celular do tecido circundante que, no entanto, deve ser reduzida e reversível, não interferindo com a regeneração óssea (Gottlow, 1993). É consensual que as membranas devem permanecer pelo menos 4 a 6 semanas de modo a obter os melhores resultados, ou seja, o processo de reabsorção da membrana deve ser controlado para evitar que esta seja reabsorvida antes de cumprir as suas funções, tais como, permanecer durante o período inicial de cicatrização e excluir células epiteliais e tecido conjuntivo do alvéolo (Gottlow, 1993; Lekovic et al., 1998).

Para além de não existir a necessidade de uma segunda cirurgia, as membranas reabsorvíveis apresentam mais vantagens: melhor cicatrização dos tecidos moles, incorporação da membrana pelos tecidos do paciente e reabsorção rápida em caso de exposição da membrana, diminuindo a possibilidade de contaminação bacteriana (Hämmerle & Jung, 2003).

As desvantagens das membranas reabsorvíveis incluem a falta de controlo sobre a duração da sua função, a possibilidade do processo de reabsorção interferir com a cicatrização dos tecidos moles e com a regeneração óssea, e a necessidade de preenchimento do alvéolo com biomaterial para que seja possível o suporte físico da membrana (Hämmerle & Jung, 2003).

1.2.3.1. Enxertos ósseos

Há décadas que são usados enxertos ósseos para reconstruir e regenerar defeitos no osso alveolar provocados por exodontias traumáticas, lesões periodontais ou lesões endodônticas (Joshi et al., 2017).

Os enxertos ósseos podem ser aloenxertos, xenoenxertos, aloplásticos ou autógenos, sendo que 87% dos enxertos no mercado são aloplásticos ou xenoenxertos (Atieh et al., 2021; Minetti et al., 2023).

Estes enxertos podem ser osteoindutores – quando promovem o recrutamento de células formadoras de osso, como células indiferenciadas e pré-osteoblastos, e promovem a formação de novo osso através destas células; osteocondutores – quando o enxerto serve de base física para a regeneração óssea; ou osteogénicos – quando as células do enxerto promovem a formação de novo osso, mesmo na ausência de células estaminais mesenquimais (Y.-K. Kim et al., 2014; Liu & Kerns, 2014; Nampo et al., 2010).

1.2.3.1.1. Enxertos alógenos

Os enxertos alógenos são enxertos recolhidos de um indivíduo e implantados noutro indivíduo da mesma espécie (Bauer & Muschler, 2000).

Estes enxertos apresentam apenas capacidade osteocondutora, com a exceção do enxerto de osso liofilizado desmineralizado humano (*DFDBA*) que apresenta também características osteoindutoras, devido à presença das proteínas ósseas morfogénicas (*BMPs*) que atuam sobre as células mesenquimais, induzindo-as a iniciar o processo de formação de novo osso através da ossificação endocondral (Bessho et al., 1991; Glowacki, 2015; Joshi et al., 2017). As *BMPs* são as únicas moléculas capazes de induzir a formação de novo osso de forma independente (Xiao et al., 2007).

É expectável existir inflamação no indivíduo recetor do enxerto, daí a importância da higienização dos mesmos para reduzir a possível reação imunológica (Bauer & Muschler, 2000). Estes enxertos têm como desvantagem o possível risco de transmissão de doenças entre pacientes (Koga et al., 2016).

Os enxertos alógenos podem ser mineralizados ou desmineralizados tendo como vantagem o facto de poderem ser armazenados durante longos períodos de tempo e estarem facilmente acessíveis para uso imediato com vários tamanhos e quantidades (Esquivel-Chirino et al., 2021).

1.2.3.1.2. Xeno-enxertos

Os xeno-enxertos são enxertos recolhidos de uma espécie e implantados noutra espécie diferente (Bauer & Muschler, 2000). Estes enxertos são compostos maioritariamente pela porção inorgânica do osso animal, após a porção orgânica ter sido removida através de processos químicos e/ou mecânicos, processos esses que produzem grânulos de hidroxiapatite, semelhantes a uma matriz humana de dentina mineralizada (Oguić et al., 2023).

Estes enxertos são osteocondutores, hidrofílicos e biocompatíveis no entanto, podem apresentar o risco de transmissão de doenças priónicas (Kim et al., 2013; Oguić et al., 2023).

1.2.3.1.3. Enxertos aloplásticos

Os enxertos aloplásticos ou sintéticos são pouco dispendiosos e não envolvem riscos biológicos no entanto, não apresentam características osteoindutoras nem osteogénicas, sendo apenas osteocondutores (Cervera-Maillo et al., 2021; Liu & Kerns, 2014).

A maioria das cerâmicas sinterizadas da hidroxiapatite têm cristais de grandes dimensões difíceis de remodelar e cujos resíduos ocupam o espaço necessário para nova formação de osso, daí serem de difícil absorção (Minetti et al., 2023).

1.2.3.1.4. Enxertos autógenos

Os enxertos autógenos são enxertos recolhidos e implantados no mesmo indivíduo (Bauer & Muschler, 2000).

O osso autógeno é considerado o *gold standard* por apresentar as três características ideais: é osteocondutor, osteoindutor e osteogénico (Jeong et al., 2011; Joshi et al., 2017). Estes enxertos diminuem o risco de reações imunológicas, de infeções e também o risco da possível rejeição do enxerto devido à sua histocompatibilidade (Esquivel-Chirino et al., 2021; Lee et al., 2011).

Contudo, a quantidade de enxertos de osso autógeno disponíveis é limitada, e os mesmos apresentam uma alta taxa de reabsorção quando submetidos a cargas elevadas e a tensões dos tecidos moles, sendo que a sua obtenção requer uma zona cirúrgica adicional, o que aumenta a morbilidade da zona dadora (Esquivel-Chirino et al., 2021; Jeong et al., 2011; Pang et al., 2017).

1.2.3.1.4.1. Enxerto de dentina mineralizada

Um exemplo de enxerto autógeno que tem ganho interesse da comunidade científica é o uso do dente extraído do próprio paciente porque para além de ser um substituto ósseo autógeno, elimina a necessidade de uma zona dadora secundária (Santos et al., 2021). Estima-se que 20 milhões de dentes são extraídos todos os anos nos Estados Unidos da América e que a maioria desses dentes são descartados como lixo biológico em vez de serem aproveitados pelas suas características (Xhaferi et al., 2021).

O osso e a dentina são semelhantes quanto à sua composição e quanto ao seu mecanismo de formação (Qin et al., 2002). Aliás, tanto os dentes como os ossos maxilo-faciais derivam das mesmas células da crista neural (Yoshida et al., 2008). Com isto, a dentina tem sido alvo de estudo desde os anos 60 como substituto ósseo, pois contém um elevado conteúdo mineral e apresenta osteocompatibilidade, osteocondutividade e capacidade de osteoindução (Canto-Diaz et al., 2018; Yeomans & Urist, 1967).

A dentina constitui a maior parte do dente e distingue-se pela sua estrutura e função. Uma característica única da dentina são os túbulos dentinários, túbulos esses que atravessam toda a sua espessura e que contém extensões citoplasmáticas de odontoblastos, as células responsáveis pela formação e manutenção da dentina (Nanci, 2017).

A dentina é inicialmente depositada como uma camada de uma matriz não mineralizada denominada de pré-dentina, que varia em espessura. A pré-dentina é composta por colagénio, é semelhante ao tecido osteóide e reveste a porção mais interna da dentina, que por sua vez é a mais próxima da polpa. À medida que decorre a dentinogénese, a pré-dentina mineraliza-se e incorpora proteínas não-colagénicas (PNC) tornando-se gradualmente em dentina madura (Nanci, 2017).

A dentina madura é composta por 70% de material inorgânico que consiste principalmente em hidroxiapatite; 20% de material orgânico, em que 90% é colagénio (principalmente do tipo I e em pequenas quantidades do tipo III e V), sendo o restante PNC e lípidos; e 10% de água (Murata et al., 2013; Nanci, 2017).

As PNC regulam a deposição mineral e asseguram a adequada organização estrutural da dentina. Estas proteínas preenchem os espaços entre as fibras de colagénio e acumulam-se na periferia dos túbulos dentinários (Nanci, 2017). As principais PNC são a fosfoproteína dentinária (DPP), a proteína da matriz dentinária 1 (DMP1), a osteonectina, a osteocalcina, a sialoproteína óssea (BSP), a osteopontina (OPN), a fosfoglicoproteína extracelular da matriz, proteoglicanos e algumas proteínas séricas (Murata et al., 2013; Nanci, 2017).

A primeira vez que foi realizado um estudo em humanos com a utilização de um enxerto de dentina foi numa cirurgia de elevação do seio maxilar, em 2003 pelo investigador Masaru Murata (Murata, 2003; Xhaferi et al., 2021).

Em 2010, Kim et al. (2010) apresentou um procedimento para um enxerto de dentina desmineralizada autógena. Após a exodontia, o dente era triturado até obter partículas entre os 200-1000 micrómetros de diâmetro. Contaminantes ou tecidos moles remanescentes eram removidos através da lavagem das partículas. O particulado era sujeito a desidratação e a um processo desengordurante para depois ser liofilizado. Após esterilização com óxido de etileno, o particulado era guardado e transportado até ao local onde iria ocorrer a cirurgia de implantes dentários. Como o particulado podia ser guardado em frigoríficos ou congeladores, os pacientes eram capazes de os guardar nas suas próprias casas (Y.-K. Kim et al., 2010).

No entanto, a dentina desmineralizada demora mais tempo a preparar e é mais dispendiosa do que a dentina mineralizada devido ao processo de desmineralização (Santos et al., 2021).

Neste contexto, em 2014, foi apresentado um procedimento para a preparação de um enxerto autógeno de matriz de dentina mineralizada. O protocolo indica que, imediatamente após exodontia, devem ser removidas todas as restaurações, coroas, lesões de cárie, dentina descolorada, tártaro ou restos de ligamento periodontal com uma broca de tungsténio. Em dentes multirradiculares, as raízes devem ser seccionadas. Com o dente já limpo, este deve ser seco com uma seringa de ar, colocado na câmara esterilizada de trituração, que neste caso era a *Smart Dentin Grinder*TM. Com o movimento vibratório que a câmara produz durante 20 segundos, as partículas de dentina entre os 300 e os 1200 micrómetros são alojadas num compartimento que existe imediatamente por baixo da zona de trituração. As partículas com menos de 300 micrómetros, caem para um compartimento inferior e são consideradas de tamanho ineficiente para enxerto ósseo. Este processo de trituração e seleção das partículas é repetido até todo o dente estar triturado. Após acabar esse processo, as partículas selecionadas são imersas numa solução durante 10 minutos. Esta solução consiste em 0.5M de hidróxido de sódio (NaOH) e álcool 30% (v/v) de modo a desgordurar as partículas, dissolvendo todos os detritos orgânicos, bactérias e toxinas do particulado de dentina. O tratamento leva também à abertura e limpeza dos túbulos dentinários. O particulado é então lavado duas vezes numa solução tampão fosfato-salino estéril, deixando-o preparado para ser colocado no alvéolo (Binderman et al., 2014).

No total, este processo demora entre 15 a 20 minutos. Binderman et al. (2014) concluíram no seu estudo que o particulado autógeno de dentina mineralizada utilizado como enxerto imediatamente após exodontia, devia ser considerado como o *gold standard* para preservação do alvéolo, regeneração óssea no seio maxilar ou em defeitos ósseos (Binderman et al., 2014).

As partículas do enxerto de dentina mineralizada são reabsorvidas lentamente devido à sua porção mineralizada, permitindo que a formação do novo osso lamelar seja feita com estabilidade e ao longo do tempo (Xhaferi et al., 2021).

1.3. Reabilitação oral com implantes dentários

A perda dentária está associada a dificuldades em funções orais essenciais, tais como dificuldades na mastigação ou na fala, que impactam significativamente a qualidade de vida de um paciente (Enright, 2007; Sargolzaie et al., 2017).

Desde que o conceito de osteointegração foi apresentado há mais de 50 anos, a reabilitação oral com implantes dentários tem evoluído desde algo experimental para um tratamento com resultados previsíveis e sucesso na substituição de espaços edêntulos (Brånemark et al., 1969; Buser et al., 2017).

Os implantes dentários apresentam vantagens tais como, uma taxa de sucesso elevada (acima de 97% após 10 anos) e um risco mais reduzido de cáries, problemas endodônticos ou sensibilidade dos dentes adjacentes e até uma melhoria da preservação do osso nos espaços edêntulos, quando comparados com próteses parciais fixas (Gupta et al., 2024).

O sucesso do implante dentário está dependente de fatores favoráveis locais e sistêmicos (Dave et al., 2024). Os requisitos necessários para a colocação de implantes dentários com sucesso são a osteointegração do implante, a sua inserção na posição ideal tridimensional, a obtenção dos contornos apropriados dos tecidos duros e moles, volume ósseo suficiente, arquitetura da crista óssea alveolar favorável à cirurgia e de uma técnica cirúrgica adequada (Darby et al., 2008). Nos casos em que está previsto colocar implantes dentários após a exodontia, o procedimento deve ser realizado de modo a preservar ao máximo a crista óssea alveolar (Atieh et al., 2021).

As circunstâncias clínicas de cada caso definem o momento ideal para a colocação do implante dentário, que pode influenciar o resultado final do ponto de vista funcional e estético (Atieh et al., 2021; Evian et al., 2004). Os protocolos de colocação de implante dentário variam entre si na duração do período de cicatrização entre a exodontia e a cirurgia de colocação do implante dentário (Gallucci et al., 2018).

Devido à imprecisão dos termos usados para descrever o momento da colocação dos implantes dentários na literatura, foi criada uma classificação na 3ª *Consensus*

Conference da International Team for Implantology (ITI). Segundo esta classificação, a colocação do implante dentário pode ser imediata (tipo 1) quando o implante dentário é colocado no mesmo dia da exodontia, fazendo parte do mesmo procedimento cirúrgico; pode ser colocado depois da cobertura total do alvéolo por tecidos moles, tipicamente 4 a 8 semanas após exodontia (tipo 2); após preenchimento ósseo no interior do alvéolo, tipicamente 12 a 16 semanas a seguir à exodontia (tipo 3); ou pode ser após da cicatrização completa do alvéolo, 16 semanas ou 4 meses depois da exodontia (tipo 4) (Hämmerle et al., 2004). Mais tarde, esta classificação foi atualizada e a definição da colocação de implante diferida ou tardia (tipo 4) foi alterada e definiu-se como a colocação de implante dentário após 6 meses de cicatrização (Chen & Buser, 2009).

A colocação imediata do implante dentário apresenta vantagens para o paciente, tais como, a redução do tempo total do tratamento, devido à necessidade de menos procedimentos cirúrgicos que reduzem consequentemente a morbilidade; um resultado estético devido ao correto posicionamento e angulação do implante dentário; e a possível redução do custo do tratamento (Paolantonio et al., 2001).

No entanto, a colocação do implante dentário do tipo 1 apresenta diversas desvantagens, entre as quais, a morfologia óssea pós-exodontia que pode dificultar o posicionamento tridimensional ideal e a ancoragem do implante dentário, o biótipo gengival - que se for fino pode comprometer o procedimento, a possível falta de gengiva queratinizada - que dificulta o reposicionamento do retalho, a possível necessidade de outras cirurgias e também o facto de ser um procedimento sensível à técnica (Hämmerle et al., 2004). A colocação imediata de implante dentário apresenta uma maior taxa de insucesso, maior incapacidade de prever o contorno e o nível dos tecidos moles e do osso a longo prazo, e maior dificuldade em atingir estabilidade primária do implante dentário (Koh et al., 2010).

A colocação de implante dentário do tipo 2 tem como vantagens uma maior área e volume de tecidos moles e uma maior resolução da inflamação local do que no tipo 1, facilitando a cirurgia de colocação do implante. Tem como desvantagens, tal como no tipo 1, a morfologia óssea, a possível necessidade de outras cirurgias e o facto do procedimento ser sensível à técnica. O aumento do tempo total do tratamento e a diferença

entre os graus de reabsorção óssea das diversas paredes do alvéolo são também desvantagens descritas (Hämmerle et al., 2004).

A colocação de implante dentário do tipo 3 oferece vantagens, tais como o preenchimento parcial do alvéolo por novo osso, que facilita a colocação do implante dentário, e a cicatrização completa dos tecidos moles, que auxilia no reposicionamento do retalho. No entanto, as desvantagens são semelhantes às do tipo 2, incluindo o tempo total de tratamento aumentado, a possível necessidade de cirurgias adicionais e as diferenças nos graus de reabsorção óssea das paredes do alvéolo (Hämmerle et al., 2004).

A colocação de implante dentário do tipo 4 tem como vantagem a cicatrização total da crista óssea e dos tecidos moles. Como desvantagens, apresenta um tempo total de tratamento aumentado, a possível necessidade de outras cirurgias e a presença de grandes variações no volume ósseo disponível (Hämmerle et al., 2004).

1.4. Objetivo desta revisão sistemática e meta-análise

O principal objetivo desta revisão sistemática e meta-análise é avaliar, através da evidência científica atual, se os enxertos de dentina autógena mineralizada permitem a preservação da crista óssea alveolar para colocação de implantes dentários após pelo menos 4 meses de cicatrização.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O processo de planeamento desta revisão sistemática seguiu as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

2.1. Definição da questão da pesquisa

Esta revisão sistemática teve por base a seguinte nomenclatura “PI(C)OT”:

P (população): Pacientes adultos;

I (intervenção): Preservação da crista óssea alveolar com enxerto de dentina mineralizada (para colocação de implante dentário);

C (comparação): Não aplicável;

O (*outcome*): Formação de novo osso (%) e dentina remanescente (%);

T (*time*): *Follow-up* após 4 a 6 meses.

Foi de seguida formulada a seguinte questão: “Em pacientes adultos a realizar preservação da crista óssea alveolar com enxerto de dentina mineralizada para colocação de implante dentário, quais as percentagens de novo osso formado e de dentina remanescente no *follow-up* após 4 a 6 meses?”

2.2. Estratégia de pesquisa sistemática

O algoritmo de pesquisa foi formulado: ("*mineralized dentin matrix*" OR "*mineralized dentin graft*" OR "*mineralized dentin*") AND ("*bone graft*" OR "*dental graft*" OR "*xenograft*" OR "*allograft*" OR "*graft*" OR "*autologous graft*" OR "*autogenous graft*") AND ("*dental implant*" OR "*dental implants*") e aplicado às bases de dados PubMed, Google Scholar, Cochrane Library e B-on (fontes incluídas podem ser consultadas em <https://www.b-on.pt/colecoes/>), consultadas até abril de 2024.

Posteriormente à pesquisa realizadas nas bases de dados eletrónicas, foi realizada uma pesquisa manual de modo a identificar artigos que não tivessem sido encontrados pela pesquisa nas bases de dados, mas que estivessem de acordo com os critérios de inclusão definidos.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os estudos que cumpriam os seguintes critérios: estudos em humanos com pacientes submetidos a regeneração óssea com enxerto de matriz de dentina mineralizada após exodontia e sujeitos a colocação de implantes dentários na mesma localização após 4 a 6 meses de cicatrização, com informações sobre o procedimento e resultados tais como, as percentagens de novo osso formado e dentina remanescente. Os artigos incluídos podiam estar escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Foram excluídos estudos em animais, estudos *in vitro*, relatos de caso e séries de casos ou estudos que não apresentassem informação relativa ao procedimento nem resultados relevantes.

2.4. Seleção de estudos

Terminada a pesquisa nas diferentes bases de dados eletrónicas, os artigos duplicados foram removidos. Os restantes artigos foram seleccionados após leitura do seu título e/ou resumo. Os artigos que cumprissem algum dos critérios de exclusão foram removidos. Foram então escolhidos os artigos para ler na íntegra e aplicados os critérios de inclusão. Todos os artigos que cumpriam os critérios foram incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

O mesmo foi realizado para a pesquisa manual.

2.5. Recolha e processamento de dados

Dos artigos seleccionados para esta revisão sistemática foram recolhidos os seguintes dados: desenho do estudo, dados demográficos dos pacientes (como a idade média e o rácio entre sexos), plano de tratamento, tipo de enxerto utilizado, tempo entre tratamento e *follow-up*, resultados, exames realizados e conclusões dos estudos.

2.6. Avaliação do risco de viés

O estudo do risco de viés dos artigos incluídos nesta revisão sistemática permitiu verificar se existiam falhas metodológicas graves em algum dos artigos incluídos, assim como avaliar a qualidade desta revisão.

A avaliação do risco de viés foi realizada com recurso às ferramentas *ROBINS-I: The Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Interventions* (Sterne et al., 2016), para os estudos não-randomizados e *JBIC Critical Appraisal Tools – Checklist for Randomized Controlled Trials* (Barker et al., 2023), para o *Randomized Controlled Trial* (RCT).

A ferramenta utilizada para os estudos não-randomizados é constituída por 7 domínios (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7) sendo que cada domínio apresenta um número variado de perguntas. A ferramenta utilizada para o RCT é constituída por treze domínios (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13), cada domínio com uma pergunta. Em ambos os casos, cada pergunta foi respondida com “Sim” (*Yes*), “Não” (*No*), “Incerto” (*Unclear*) ou “Não aplicável” (*Not applicable*).

As questões foram respondidas de maneira independente para que cada pergunta fosse direcionada de acordo com o risco de viés adequado: “Alto” (*High*), “Baixo” (*Low*) ou “Incerto” (*Unclear*).

Os resultados obtidos a partir destas ferramentas foram colocados numa tabela de dupla entrada (*Traffic light plot*), onde se avaliou cada estudo individualmente consoante o domínio; e num gráfico de barras empilhadas (*Summary plot*) onde foram avaliados os domínios, não tendo em conta cada estudo de maneira individualizada, mas sim no geral. Estas tabelas e gráficos foram realizados com o auxílio dos programas *Microsoft Excel* e *Robvis tool* (McGuinness & Higgins, 2021).

2.7. Análise estatística

As meta-análises foram realizadas por meio da aplicação *OpenMetaAnalyst for Windows10* com o método de efeitos randomizados contínuos *DerSimonian-Laird*.

Para a realização da análise estatística, foi tido em conta o novo osso formado (% média $\pm$ desvio-padrão) e dentina remanescente (% média $\pm$ desvio-padrão).

Em cada gráfico *Forest Plot* (**Figuras 6 e 10**) as linhas horizontais contínuas representam o intervalo de confiança, o quadrado representa o resultado de cada estudo e a área dos quadrados representa o tamanho da amostra dos respetivos estudos. O diamante que se encontra na parte inferior do gráfico demonstra a estimativa geral com a sua largura a indicar o intervalo de confiança e com o seu centro a ser a média meta-analítica, definida pela linha vermelha vertical.

O grau de discordância associado a cada resultado foi avaliado através do índice de heterogeneidade I^2 e considerou-se a heterogeneidade elevada sempre que este índice fosse superior a 50%. A significância associada foi avaliada com o teste Q de *Cochran*.

Foram exploradas fontes de possíveis heterogeneidades nas meta-análises com meta-regressões de efeitos randomizados com as co-variáveis idade média e rácio entre sexos (**Figuras 7, 8, 11 e 12**) As significâncias dos coeficientes das meta-regressões foram calculadas com o teste *Wald*. Estes coeficientes foram considerados significativos sempre que $p < 0.05$.

Realizaram-se ainda meta-análises de exclusão, uma técnica de análise de sensibilidade que permite avaliar o impacto de cada estudo no resultado geral meta-analítico através da exclusão, à vez, de cada estudo (**Figuras 9 e 13**). Esta técnica ajuda a compreender a robustez da estimativa global ou média meta-analítica, e identifica os possíveis estudos que possam estar a influenciar desproporcionalmente os resultados.

3. RESULTADOS

3.1. Seleção de estudos

A pesquisa nas várias bases de dados eletrônicas resultou em 433 artigos. Obtiveram-se os seguintes resultados: *PubMed* n=2, *Google Scholar* n=197, *Cochrane Library* n=3 e B-on n=231.

Os artigos duplicados foram identificados (n=74) e removidos, restando 359 artigos por analisar. Através da leitura dos títulos e/ou resumos dos restantes artigos, excluíram-se 329 artigos após leitura do seu título e/ou resumo. Foram selecionados 30 artigos para ler na íntegra, todos disponíveis para leitura. Tendo em consideração os critérios de inclusão e exclusão, apenas 2 artigos foram incluídos. Foi realizada também uma pesquisa manual que resultou na leitura integral de 25 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, apenas 1 artigo foi incluído.

Assim sendo, no total, foram incluídos 3 artigos nesta revisão sistemática e meta-análise: (Andrade et al., 2020; Artzi et al., 2022; Santos et al., 2021).

O fluxograma abaixo ilustra todo o processo de seleção dos artigos (**Figura 2**).

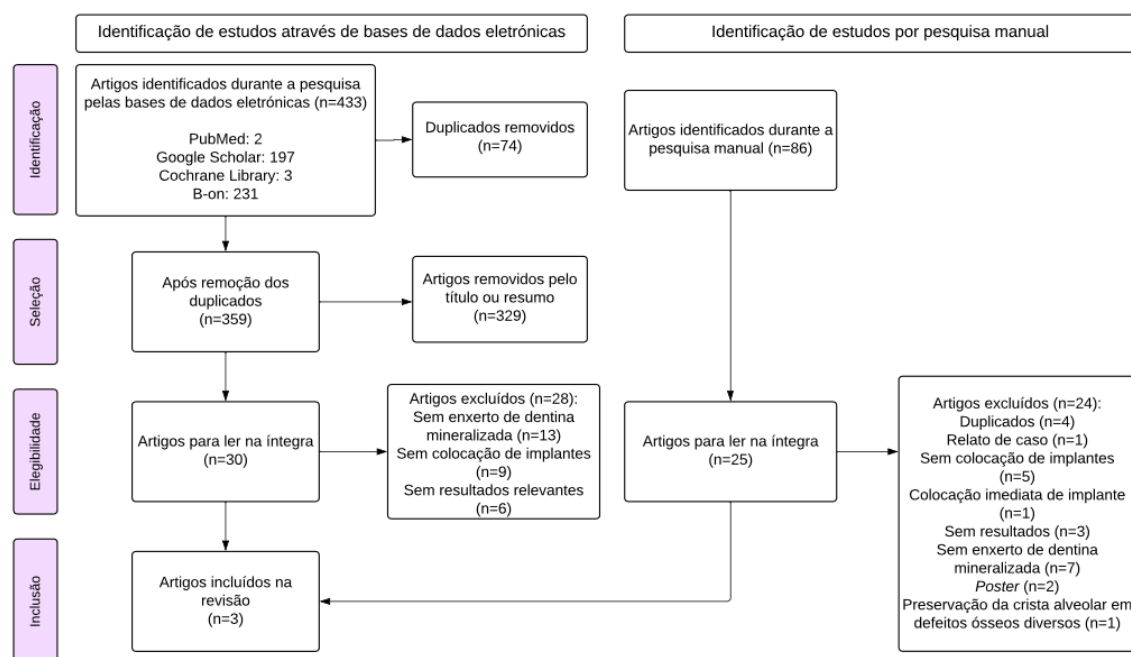


Figura 2. Fluxograma de acordo com as diretrizes PRISMA representativo do processo de seleção dos estudos.

3.2. Características dos estudos incluídos

Nos estudos incluídos participaram 45 pacientes, sendo que a amostra variou entre os 10 e os 32 alvéolos pós-extração com um total de 57 alvéolos.

A idade média dos pacientes foi de 54 anos no estudo de Andrade et al. (2020), 56.8 anos no estudo de Santos et al. (2021) e 50.2 anos no estudo de Artzi et al. (2022).

O rácio de sexos de cada estudo foi também recolhido. No estudo de Andrade et al. (2020) foi de 0% porque não foram incluídos pacientes do sexo masculino. No estudo de Santos et al. (2021) houve uma participação de 42.3% de pacientes do sexo masculino. O estudo que revelou o maior rácio de homens foi o estudo de Artzi et al. (2022), onde 53.3% dos pacientes eram do sexo masculino.

As características dos 3 artigos incluídos nesta revisão sistemática estão documentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Tabela de evidência dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

	Desenho do estudo	Dados dos pacientes	Plano de tratamento	Tipo de enxerto	Tempo entre tratamentos	Exames realizados	Conclusões dos estudos
Andrade et al. (2020)	Experimental prospectivo	4 pacientes, 10 alvéolos Idades: 44-63 anos (média: 54 anos) Gênero M F: 0 4	Exodontia. Preparação do enxerto de dentina mineralizada. Preparação da membrana de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) e do fibrinogénio líquido. Enxerto colocado no interior do alvéolo. Colocação de implante dentário.	Enxerto de matriz de dentina mineralizada, fibrinogénio líquido e membrana de L-PRF	Colocação diferida de implante dentário após 4 a 6 meses de cicatrização.	CBCT; Avaliação clínica; Biópsia óssea; Análise histológica e histomorfométrica.	- Enxerto capaz de promover formação óssea sem reação imunológica do hospedeiro e com relação entre formação óssea e reabsorção de dentina favorável; - Pacientes demonstraram uma quantidade e qualidade adequada de osso para colocação de implante.
Santos et al. (2021)	Experimental prospectivo	26 pacientes, 32 alvéolos Idade: 28-75 anos (média: 56.8 anos) Gênero M F: 11 15	Exodontia. Preparação do enxerto de dentina mineralizada. Enxerto colocado no interior do alvéolo. Colocada uma membrana reabsorvível (<i>Bio-Gide, Geistlich</i>). Colocação diferida de implante dentário.	Enxerto de matriz de dentina mineralizada e membrana reabsorvível (<i>Geistlich BioGide</i>)	Colocação diferida de implante dentário após 6 meses de cicatrização.	CBCT; Biópsia óssea; Estabilidade do implante; Análise radiográfica; Análise histo-morfométrica; Resultados relacionados com o paciente.	- Implantes colocados em locais preservados com dentina mineralizada tinham uma estabilidade semelhante a locais preservados com xeno-enxerto. - MDM demonstrou uma quantidade maior de novo osso formado e menor quantidade de enxerto residual do que o xeno-enxerto.
Artzi, Netanel & Renert (2022)	Experimental prospectivo	15 pacientes, 15 alvéolos Idades: 27-71 anos (média: 50.2 anos) Gênero M F: 8 7	Exodontia. Preparação do enxerto de dentina mineralizada. Enxerto colocado no interior do alvéolo através do <i>Apex Dental USA</i> . Colocada uma membrana reabsorvível de colagénio (<i>Bio-Gide, Geistlich</i>). Colocação diferida de implante.	Enxerto de matriz de dentina mineralizada e membrana de colagénio (<i>Geistlich BioGide</i>)	Colocação diferida de implante dentário após 6 meses de cicatrização.	Medição da altura da crista alveolar óssea; Radiografia periapical; CBCT; Biópsia óssea; Análise histo-morfométrica.	- Biocompatível e com excelente osteocondução, podendo ser utilizado como biomaterial para PCA; - Crista óssea alveolar estava preparada para colocação de implante dentário após 6 meses.

3.3. Principais resultados dos estudos

3.3.1. Análise Radiográfica

Andrade et al. (2020) realizaram uma análise radiográfica com *CBCT* (*Cone Beam Computer Tomography*). As dimensões da crista óssea alveolar antes da extração eram de 9.68mm de altura por vestibular, 5.01mm de altura por palatino e 9.69mm de largura no dente avaliado. Nessa mesma localização, 4 meses após o enxerto com dentina mineralizada, na consulta de colocação de implante, a crista apresentava as seguintes dimensões: 11.38mm de altura por vestibular, 7.13mm de altura por palatino e 11.33mm de largura. A análise foi repetida 6 meses após a colocação do implante, verificando-se as seguintes alterações: 11.30mm de altura por vestibular, 6.49mm de altura por palatino e 10.26mm de largura (Andrade et al., 2020).

Artzi et al. (2022) realizaram tomografias computadorizadas que demonstraram que o enxerto de dentina preservou o volume tridimensional dos alvéolos. As dimensões da crista óssea alveolar foram de 17.32mm de altura e 6.27mm de largura numa posição mais mesial, e 15.97mm de altura e 7.93mm de largura numa posição mais distal, no dente avaliado (Artzi et al., 2022).

3.3.2. Análise Histo-morfométrica

Andrade et al. (2020) demonstraram uma percentagem média de novo osso formado de $56.5 \pm 22.2\%$. A dentina remanescente apresentava uma percentagem de $3.6 \pm 6.4\%$ tendo em conta que em 4 dos 10 alvéolos, não foi encontrada dentina remanescente no *follow-up* de 6 meses. Ao comparar as diferentes recolhas, a percentagem média de novo osso foi aumentando desde os 4 meses (26.3%) para os 5 meses (56.5%) e também para os 6 meses (66.5%). Foi verificado o oposto quanto à proporção de dentina remanescente que aos 4 meses era de 10.4%, aos 5 meses desceu para 4.8% e aos 6 meses era apenas 0.9% (Andrade et al., 2020).

Santos et al. (2021) compararam o enxerto de dentina autógena mineralizada com um grupo de controlo onde utilizaram um xeno-enxerto (*Bio-Oss®*, *Geistlich, Switzerland*) no seu RCT. As biópsias ósseas realizadas mostraram que a percentagem média de novo osso formado foi $47.3 \pm 14.8\%$ no grupo da MDM e $34.9 \pm 13.2\%$ no

grupo de controlo do xeno-enxerto, sendo esta diferença significativa ($p<0.001$). A percentagem média de enxerto remanescente no grupo da MDM ($12.2 \pm 7.7\%$) era significativamente menor do que no grupo de controlo ($22.1 \pm 10.9\%$), sendo este resultado também significativo ($p=0.001$) (Santos et al., 2021).

Artzi et al. (2022) obtiveram uma percentagem média de novo osso formado de $38.4 \pm 16.5\%$ e uma percentagem média de dentina remanescente de $29.9 \pm 14.4\%$. Foi também utilizado o *software ImageJ* para calcular o contacto direto entre osso e dentina, para avaliar o novo osso formado e a dentina remanescente em regiões de interesse, definidas pelos autores. Foi medido o diâmetro de uma partícula inteira de dentina e de seguida foi calculado quanto dessa partícula estava envolvida em novo osso formado. Com ambos os valores, foi calculada a percentagem de contacto direto entre novo osso e dentina. Esta percentagem foi $69.1 \pm 22.8\%$, em média (Artzi et al., 2022).

3.3.3. Resultados relacionados com os implantes colocados

Santos et al. (2021) não verificaram nenhum resultado significativo quanto à largura da gengiva queratinizada nem quanto à ocorrência de mucosite ou peri-implantite. A estabilidade primária ($p=0.807$), secundária ($p=0.054$) e qualquer mudança na estabilidade ($p=0.108$) entre os dois grupos de estudo não demonstraram diferenças significativas. Foram verificadas diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao comprimento dos implantes colocados: no grupo de MDM a média de comprimento dos implantes colocados foi de $11.1 \pm 0.8\text{mm}$ e no grupo de controlo foi de $11.6 \pm 0.8\text{mm}$ ($p=0.004$). A radiodensidade foi maior no grupo de controlo ($p<0.001$) (Santos et al., 2021).

No estudo de Artzi et al. (2022), todos os implantes colocados apresentaram excelente estabilidade primária ou pelo menos um torque de 30Ncm. Num dos *follow-up* realizados foi verificada a função apropriada dos implantes colocados e a sua saúde peri-implantar (Artzi et al., 2022).

3.4. Conclusões dos estudos incluídos

Andrade et al. (2020) concluíram que o enxerto de dentina mineralizada foi capaz de promover formação óssea sem desencadear uma reação imunológica do hospedeiro. A relação entre a reabsorção da dentina e a formação óssea foi favorável. Todos os pacientes incluídos demonstraram uma quantidade e qualidade adequada de osso para a colocação de implante dentário (Andrade et al., 2020).

Santos et al. (2021) concluíram que os implantes colocados nos locais preservados com dentina mineralizada tinham uma estabilidade semelhante aos implantes colocados no grupo de controlo, preservados com xeno-enxerto. Os locais preservados com dentina demonstraram uma quantidade maior de novo osso formado e menor quantidade de enxerto remanescente, com resultados clínicos e resultados relacionados com o paciente semelhantes (Santos et al., 2021).

Artzi et al. (2022) concluíram que o enxerto de dentina mineralizada pode ser utilizado como um biomaterial em procedimentos de PCA. O enxerto demonstrou biocompatibilidade e apresentou excelente osteocondução. Os alvéolos preservados com dentina mineralizada apresentavam uma crista óssea preparada para a colocação de implante dentário após 6 meses de cicatrização (Artzi et al., 2022).

3.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

As ferramentas utilizadas para a avaliação do risco de viés permitem o uso de uma escala precisa para uma análise correta do possível enviesamento dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

Os resultados são apresentados de duas maneiras: através de uma tabela de dupla entrada (*Traffic light plot*) (**Figura 3 e 5**) e através de um gráfico de barras empilhadas (*Summary plot*) (**Figura 4**).

A tabela de dupla entrada com as respostas às perguntas da ferramenta *ROBINS-I: The Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Interventions* (Sterne et al., 2016) para os estudos não randomizados encontra-se representada na **Figura 3**.

O gráfico que reúne o enviesamento de cada domínio de ambos os estudos não randomizados está representado na **Figura 4**.

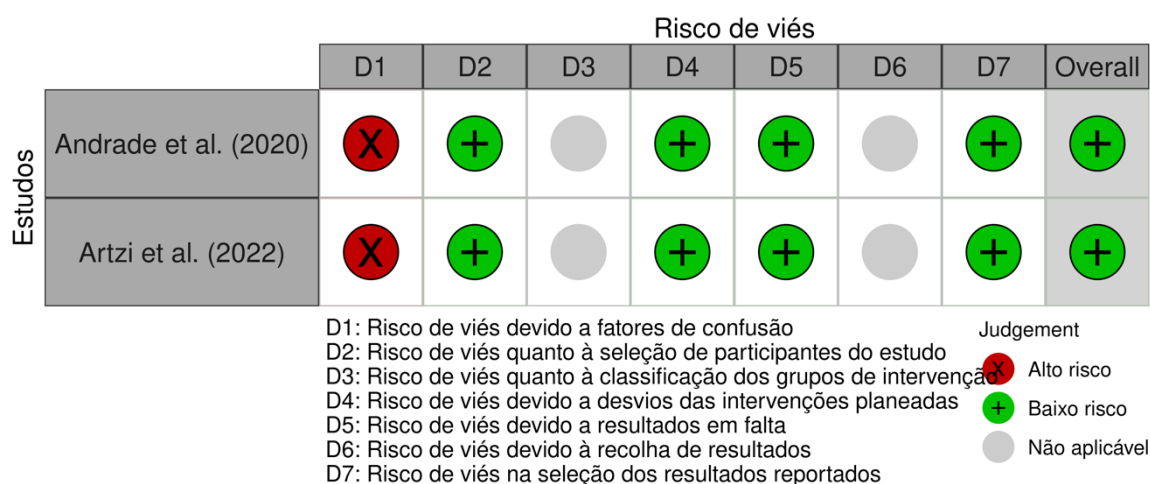


Figura 3. *Traffic light plot* da análise do risco de enviesamento dos estudos não randomizados.

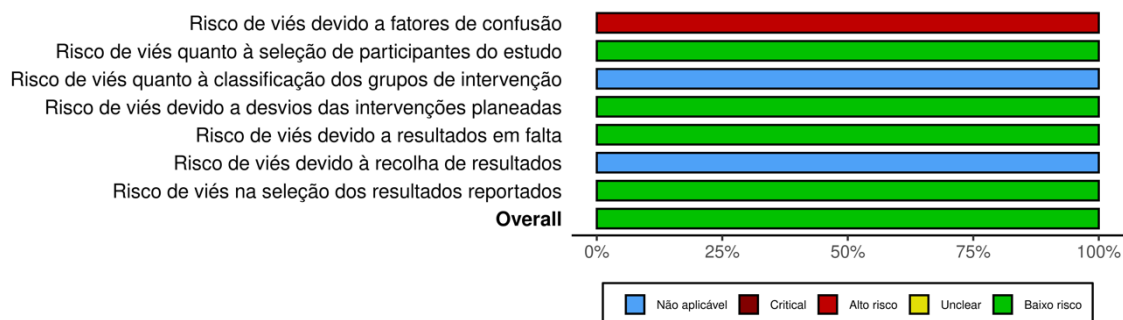


Figura 4. *Summary plot* da análise do risco de enviesamento dos estudos não randomizados.

Ambos os estudos não randomizados não referiram possíveis fatores de confusão que pudessem alterar os resultados nem as maneiras como os controlaram, daí ambos receberem a classificação de “Alto risco” no domínio 1.

A tabela de dupla entrada com as respostas às perguntas da ferramenta *JBIR Checklist for Randomized Controlled Trials* (Barker et al., 2023) para o RCT encontra-se representada na **Figura 5**.

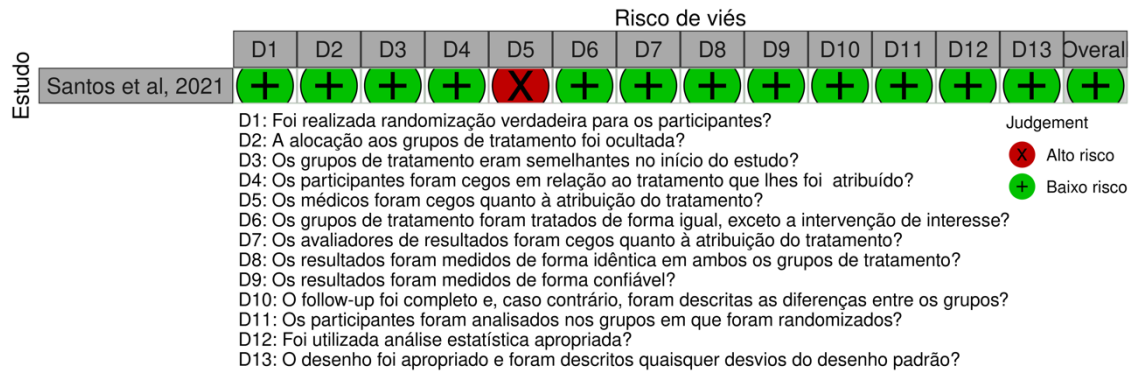


Figura 5. *Traffic light plot* da análise do risco de enviesamento do estudo clínico controlado randomizado.

Santos et al. (2021) obtiveram “Alto risco” na pergunta D5 (“Os médicos foram cegos quanto à atribuição do tratamento?”) porque o médico dentista tinha conhecimento da intervenção (tipo de enxerto ósseo utilizado) aplicada a cada paciente.

Todos os estudos incluídos apresentaram um baixo risco de enviesamento no geral.

3.6. Síntese quantitativa de evidência

Foram realizadas duas meta-análises, uma de modo a estudar o novo osso formado (% média) no *follow-up* e outra meta-análise com o intuito de estudar a dentina remanescente no *follow-up* (% média).

Todos os estudos incluídos na revisão sistemática foram incluídos na meta-análise (Andrade et al., 2020; Artzi et al., 2022; Santos et al., 2021).

3.6.1. Meta-análise do novo osso formado

O gráfico obtido da primeira meta-análise encontra-se representado na **Figura 6**.

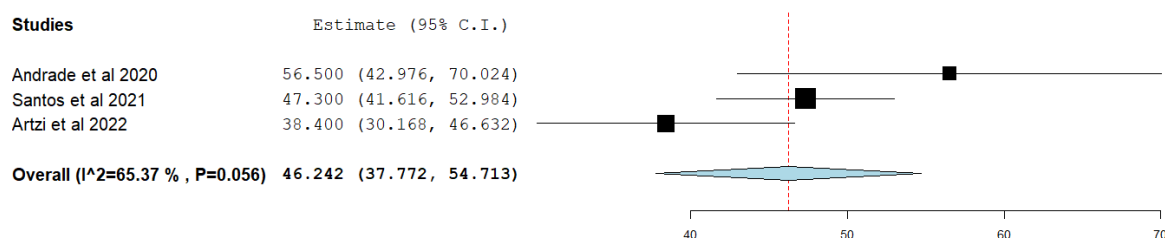


Figura 6. Gráfico *Forest Plot* da meta-análise do novo osso formado (% média) no *follow-up*.

O valor meta-analítico global sugere que o enxerto de MDM resulta numa percentagem média de novo osso formado de 46.2% com o intervalo de confiança de 95% a variar entre 37.8% e 54.7%.

O estudo de Artzi et al. (2022) foi o único que apresentou valores abaixo da média meta-analítica, mas dentro do intervalo de confiança (38.4%). Os estudos de Andrade et al. (2020) e de Santos et al. (2021) apresentaram valores acima da média meta-analítica (56.5% e 47.3%, respetivamente), com Andrade et al. (2020) a ser o estudo mais discordante quanto à média desta primeira meta-análise.

A heterogeneidade dos resultados (I^2) foi de 65.4%, mas não foi significativa (Teste Q de *Cochran*, $p=0.056$), no entanto encontra-se no limiar do valor de referência. Este valor indica que não existe evidência suficiente para rejeitar a hipótese nula. O intervalo de confiança de 95% não inclui o “0” o que normalmente é indicativo de um resultado significativo positivo, mas não podemos afirmar com certezas.

Concluindo, apesar do intervalo de confiança nos indicar que pode existir um efeito positivo da dentina mineralizada na percentagem de formação de novo osso, o valor da significância associado a esta meta-análise indica-nos que a evidência não é suficientemente forte para rejeitar totalmente a hipótese nula. Sendo assim, podemos apenas afirmar que existe uma tendência para um resultado positivo, mas sem conclusões precisas.

O estudo de Santos et al. (2021) foi o estudo com maior contribuição na meta-análise, seguido pelo estudo de Artzi et al. (2022) e por fim, pelo estudo de Andrade et

al. (2020). As contribuições percentuais de cada estudo nesta meta-análise encontram-se na **Tabela 2**.

Tabela 2. Contribuições dos estudos incluídos na primeira meta-análise.

Estudos	Pesos
Santos et al. (2021)	42.5%
Artzi et al. (2022)	35.1%
Andrade et al. (2020)	22.5%

Devido à elevada heterogeneidade, foi realizado um estudo de meta-regressões para avaliar as diferentes covariáveis que podiam ter influenciado os resultados. Estas variáveis foram a idade média e a proporção entre sexos.

Nestes gráficos, cada círculo representa um estudo incluído sendo que as dimensões dos círculos refletem as contribuições de cada estudo. A linha azul demonstra a relação entre os dois eixos: a covariável no eixo X e, neste caso, a percentagem média de formação de novo osso no eixo Y.

A primeira meta-regressão estudou o efeito da idade média, representada na **Figura 7**. A segunda meta-regressão estudou o efeito do rácio entre os sexos, representada na **Figura 8**.

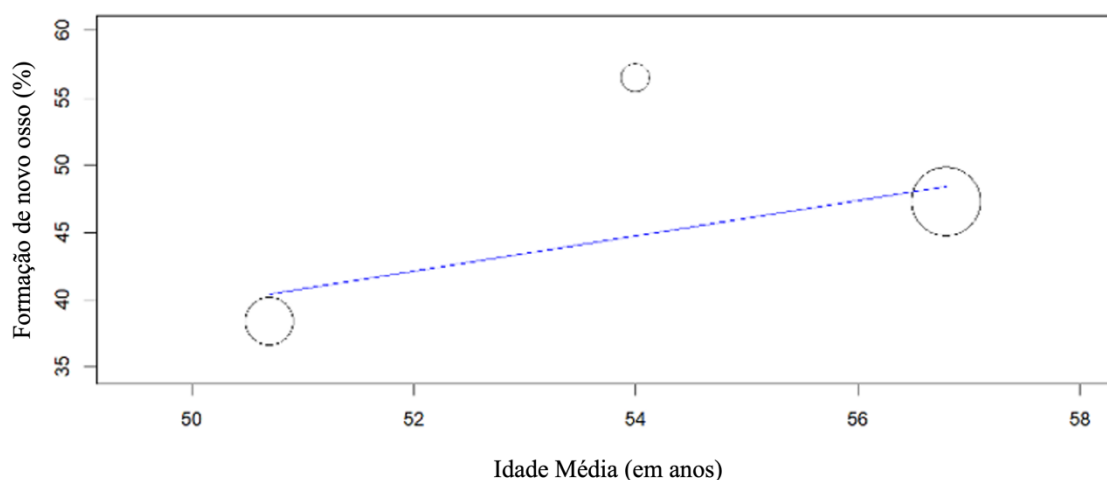


Figura 7. Meta-regressão do efeito da idade média dos pacientes na percentagem média de novo osso formado.

A meta-regressão representada na **Figura 7** indica que com o aumento da idade média, há uma tendência para o aumento da quantidade de novo osso formado (% média), no entanto, esta meta-regressão não obteve um resultado estatisticamente significativo (teste *Wald*, $p=0.114$), indicando que não há evidência suficiente para confirmar esta relação.

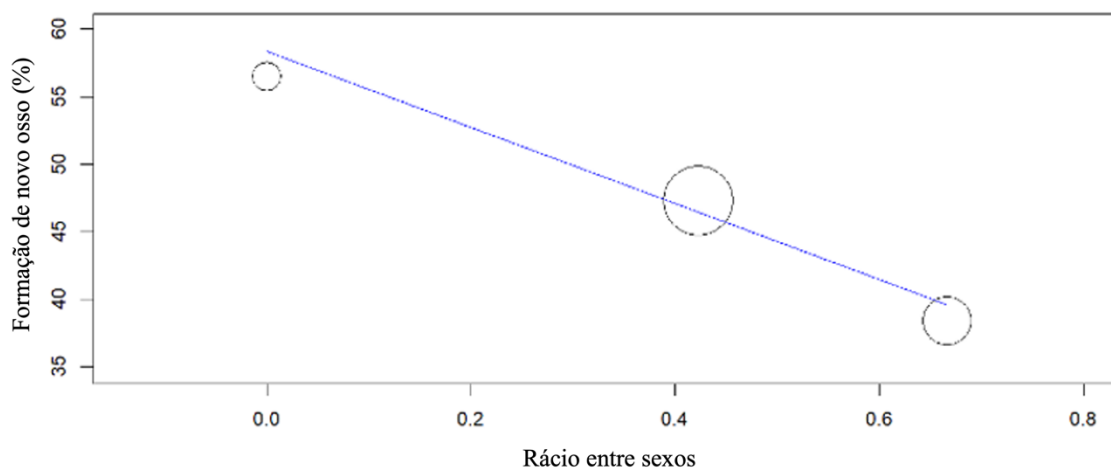


Figura 8. Meta-regressão do efeito do rácio entre sexos na percentagem média de novo osso formado.

A meta-regressão observada na **Figura 8**, indica-nos uma relação negativa entre a proporção entre os sexos e a formação de novo osso (% média), ou seja, quantos mais pacientes do sexo masculino incluídos nos estudos, menor a quantidade de novo osso formado (% média). Esta relação é estatisticamente significativa (teste *Wald*, $p=0.019$), indicando que o aumento da proporção de pacientes do sexo masculino influenciou significativamente os resultados da formação de novo osso (% média).

A meta-análise de exclusão da percentagem média de novo osso formado encontra-se representada na **Figura 9**.

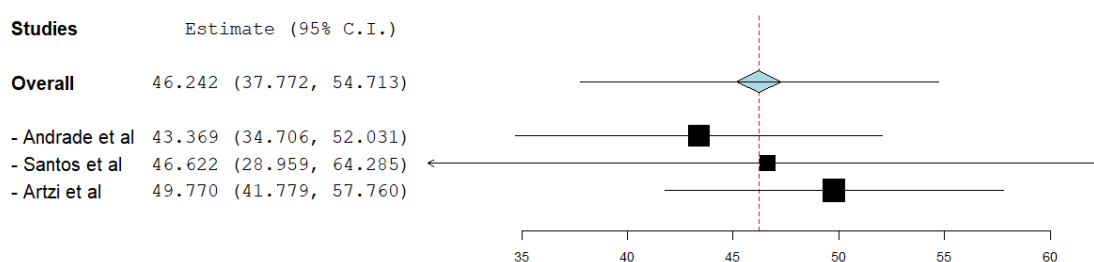


Figura 9. Meta-análise de exclusão da percentagem média de novo osso formado.

Através da **Figura 9**, conseguimos verificar que quando um estudo é excluído, o intervalo de 95% inclui sempre o resultado da média meta-analítica, sugerindo que nenhum estudo altera os resultados de maneira desproporcional. Os resultados nas três meta-análises de exclusão foram todos significativos com valores de $p < 0.001$, no entanto há uma diminuição da precisão quando o estudo de Santos et al. (2021) é removido.

3.6.2. Meta-análise da dentina remanescente

O gráfico obtido da segunda meta-análise encontra-se representado na **Figura 10**.

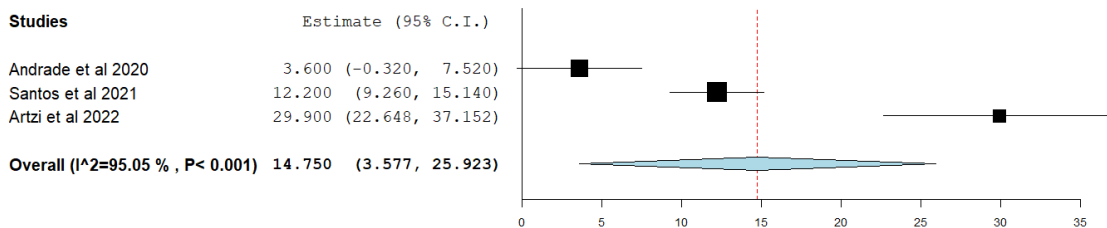


Figura 10. Gráfico *Forest Plot* da meta-análise da dentina remanescente (% média) no *follow-up*.

A média do valor meta-analítico global da dentina remanescente foi de 14.8%, com um intervalo de confiança de 95% a variar entre 3.6% e 25.9%.

Andrade et al. (2020) e Santos et al. (2021) apresentaram valores abaixo da média meta-analítica (3.6% e 12.2%, respetivamente) mas dentro do intervalo de confiança enquanto o estudo de Artzi et al. (2022) foi o único que apresentou resultados com valores acima da média meta-analítica (29.9%) e fora do intervalo de confiança, sendo este o estudo mais discordante desta meta-análise.

Santos et al. (2021) foi o estudo que mais se aproximou da média meta-analítica, como na primeira meta-análise.

A heterogeneidade dos resultados (I^2) teve o valor de 95.1%, o que demonstra uma heterogeneidade muito elevada, demonstrando a alta discordância e variabilidade entre os resultados dos estudos.

Nesta segunda meta-análise, o estudo de Santos et al. (2021) foi o que apresentou a maior contribuição na meta-análise, seguido pelo estudo de Andrade et al. (2020) e por fim, pelo estudo de Artzi et al. (2022). As contribuições de cada estudo nesta meta-análise encontram-se na **Tabela 3**.

Tabela 3. Contribuições dos estudos incluídos na segunda meta-análise.

Estudos	Pesos
Santos et al. (2021)	34.8%
Andrade et al. (2020)	34.2%
Artzi et al. (2022)	31.0%

Devido à elevada heterogeneidade, foram realizadas meta-regressões de modo a avaliar as covariáveis que podiam ter influenciado os resultados. As covariáveis mantiveram-se a idade média e a rácio entre sexos, como na primeira meta-análise.

A primeira meta-regressão estudou o efeito da idade média, representada na **Figura 11**. A segunda meta-regressão estudou o efeito do rácio entre os sexos, representada na **Figura 12**.

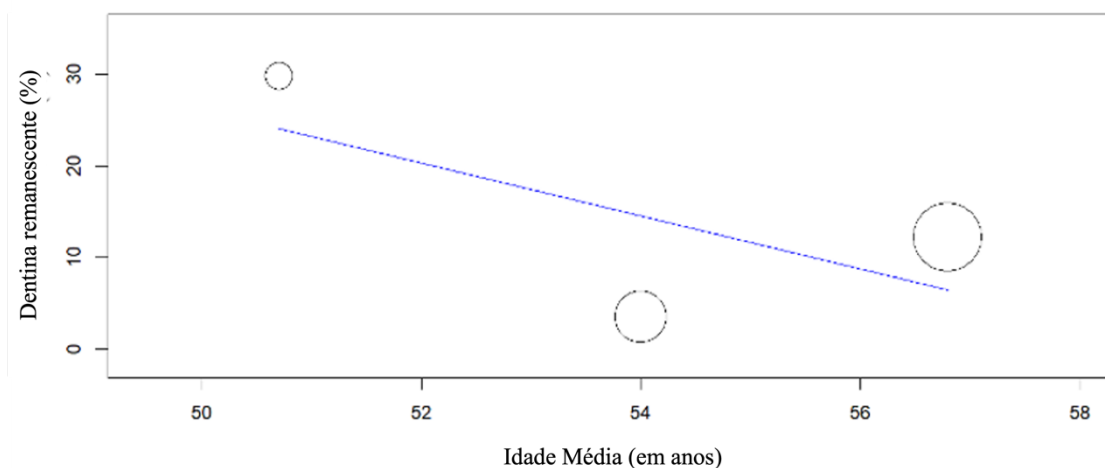


Figura 11. Meta-regressão do efeito da idade média dos pacientes na percentagem média de dentina remanescente.

Segundo a meta-regressão representada na **Figura 11**, com o aumento da idade média há uma diminuição da quantidade de dentina remanescente (% média). Contudo esta relação não se demonstrou estatisticamente significativa (teste *Wald*, $p=0.125$).

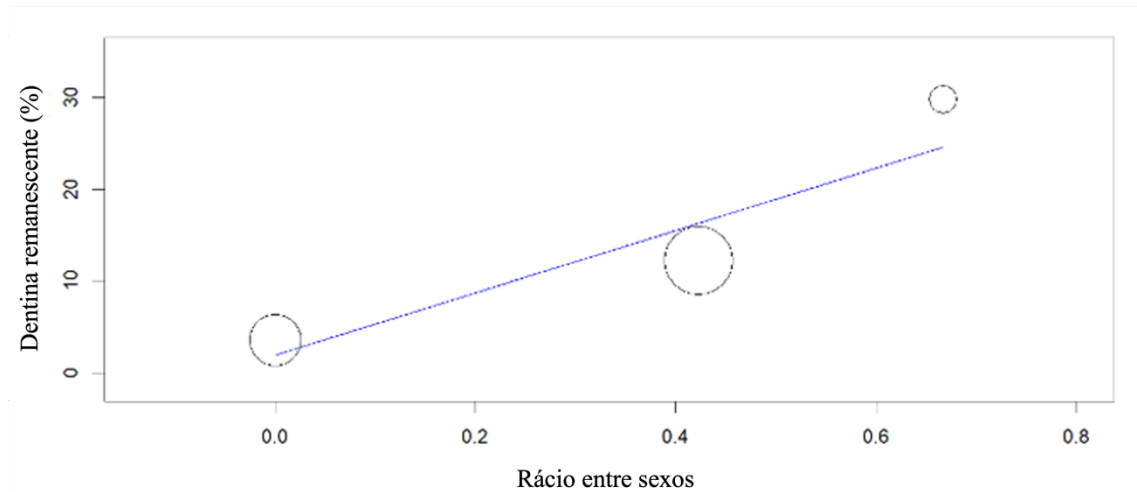


Figura 12. Meta-regressão do efeito do rácio entre sexos na percentagem média de dentina remanescente.

Na meta-regressão da **Figura 12**, com o aumento de pacientes do sexo masculino incluídos nos estudos, houve um aumento da dentina remanescente (% média) no *follow-up*. Este resultado demonstrou-se estatisticamente significativo (teste *Wald*, $p<0.001$).

Este resultado é concordante com o resultado da **Figura 8**, ou seja, com o aumento do número de indivíduos do sexo masculino, há uma menor percentagem média de novo osso formado e uma maior percentagem média de dentina remanescente.

A meta-análise de exclusão da percentagem média de dentina remanescente encontra-se representada na **Figura 13**.

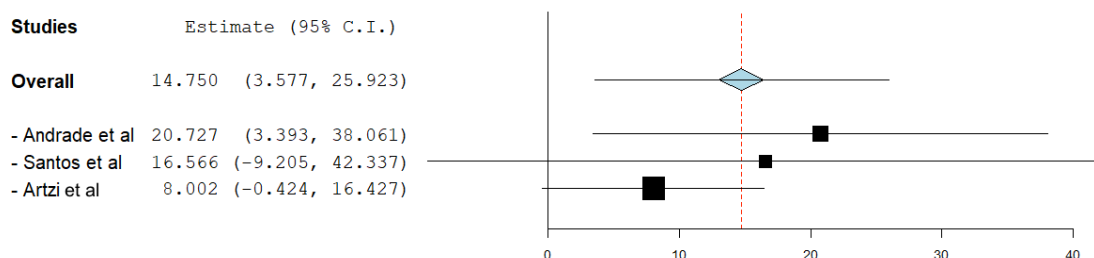


Figura 13. Meta-análise de exclusão da percentagem média de dentina remanescente.

Esta meta-análise demonstra uma mudança ligeira na média meta-analítica quando estudos específicos são excluídos. Ao observar a meta-análise da dentina remanescente (% média), o valor da significância é $p < 0.001$, no entanto, quando o estudo de Santos et al. (2021) ou de Artzi et al. (2022) são removidos, o intervalo de confiança de 95% aumenta a sua amplitude e inclui valores negativos, existindo também uma alteração dos valores da significância para $p = 0.063$ e 0.208 , respetivamente, valores estes que não são estatisticamente significativos.

Estes resultados indicam que, apesar da média meta-analítica ser estatisticamente significativa (teste *Wald*, $p < 0.001$), a sua significância é sensível à inclusão de certos estudos, particularmente do estudo de Santos et al. (2021) e Artzi et al. (2022).

4. DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática e meta-análise, foram incluídos 3 artigos, com um total de 45 pacientes sujeitos ao procedimento de PCA com enxerto de dentina mineralizada com colocação de implante dentário após pelo menos 4 meses de cicatrização.

A utilização de enxertos ósseos em alvéolos pós-extração com diversos materiais e com o possível uso de membranas têm sido propostos de modo a prevenir ou minimizar a reabsorção da crista alveolar óssea, consequência da modelação óssea. Têm sido realizados diversos estudos de modo a analisar os resultados destes procedimentos (Araújo et al., 2015). Os dentes extraídos podem ser transformados em enxertos de dentina mineralizada autógena prontos a serem utilizados apenas 15 minutos após extração (Binderman et al., 2014).

De modo a avaliar as características do enxerto de dentina mineralizada, foram adotadas diferentes metodologias. Todos os estudos recorreram ao protocolo da *Smart Dentin Grinder Device (KometaBio)* para a preparação da dentina. No entanto, nos estudos de Santos et al. (2021) e Artzi et al. (2022), foi utilizada apenas a dentina mineralizada e uma membrana reabsorvível de colagénio enquanto que no estudo de Andrade et al. (2020), para além da dentina mineralizada, foi também utilizado fibrinogénio líquido e uma membrana de L-PRF (Andrade et al., 2020; Artzi et al., 2022; Santos et al., 2021).

No estudo de Castro et al. (2019), a combinação de fibrinogénio líquido com uma membrana de L-PRF demonstrou uma libertação contínua de fatores de crescimento até 14 dias após a aplicação destes biomateriais, destacando o potencial desses biomateriais como agentes bioativos (Castro et al., 2019). Paralelamente, a conjugação desses biomateriais revelou uma forte atividade bactericida, mostrando-se potencialmente eficaz no combate a infeções pós-operatórias (Moojen et al., 2008). No estudo de Dohan Ehrenfest et al. (2009) foram analisados os efeitos de uma membrana de fibrina rica em plaquetas (PRF) e concluiu-se que esta liberta fatores de crescimento de forma gradual durante pelo menos 1 semana, estimulando o ambiente durante um período significativo da remodelação (Dohan Ehrenfest et al., 2009). Este estudo avaliou também os efeitos

dos leucócitos, que ao produzirem quantidades significativas de TGF β -1 e VEGF, podem ser considerados uma fonte ativa de fatores de crescimento (Dohan Ehrenfest et al., 2009). O VEGF produzido pelos leucócitos auxilia no processo de cicatrização e promove a angiogénese (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

Estas características podem ajudar a explicar o facto de Andrade et al. (2020) ter sido o estudo com melhores resultados, tendo a maior percentagem de novo osso formado e a menor percentagem de dentina remanescente.

Os estudos de Andrade et al. (2020) e Artzi et al. (2022) não tinham grupo de controlo, focando-se apenas no estudo da dentina mineralizada (Andrade et al., 2020; Artzi et al., 2022). No RCT de Santos et al. (2021), a dentina mineralizada foi comparada a um grupo de controlo onde foi usado um xeno-enxerto (*Bio-Oss® Geistlich, Switzerland*) (Santos et al., 2021).

No estudo de Santos et al. (2021) o alvéolo foi recoberto por um enxerto gengival livre, enquanto no estudo de Artzi et al. (2022), foi utilizado um retalho lateralmente reposicionado do palato (Artzi et al., 2022; Santos et al., 2021). No estudo de Andrade et al. (2020) apenas se suturou o alvéolo com fio de seda (Andrade et al., 2020).

Andrade et al. (2020) realizaram *follow-ups* a partir dos 4 meses e até aos 6 meses de cicatrização, colocando o implante dentário nessa mesma consulta (Andrade et al., 2020). Nos estudos de Santos et al. (2021) e Artzi et al. (2022) a colocação do implante dentário foi realizada na consulta de *follow-up* de 6 meses (Artzi et al., 2022; Santos et al., 2021).

Os estudos apresentam protocolos semelhantes, no entanto com algumas diferenças entre eles. Estas variações no desenho do estudo, nas metodologias ou no procedimento em si podem introduzir uma heterogeneidade substancial que complica a interpretação dos resultados e dificulta a obtenção de conclusões mais robustas. As diferenças nos critérios de seleção dos pacientes podem levar a variações nas características iniciais, tais como na idade ou na distribuição por sexo, daí terem sido essas as co-variáveis seleccionadas para as meta-regressões realizadas.

Da mesma forma, discrepâncias na preparação do enxerto da dentina mineralizada podem conduzir a efeitos diferentes, complicando a comparação direta dos resultados entre estudos. O momento do *follow-up* é outro fator crucial. O estudo de Andrade et al. (2020) que avaliou pacientes aos 4 meses, aos 5 meses e aos 6 meses após extração, podem ter observado efeitos variados devido a essa diferença, adicionando uma complexidade maior à comparação entre estudos.

Estas diferenças sublinham a importância de uma consideração cuidadosa ao comparar e interpretar resultados de estudos com procedimentos semelhantes, mas não idênticos.

Na meta-análise associada aos resultados da percentagem média de formação de novo osso, concluiu-se que apesar do intervalo de confiança nos indicar a possível existência de um efeito positivo da dentina mineralizada (teste *Wald*, $p=0.056$), devido ao valor da significância ligeiramente acima do valor de referência, não podemos rejeitar com certeza a hipótese nula. Assim sendo, podemos apenas verificar que existe uma tendência para um resultado positivo, mas sem conclusões precisas.

Na meta-análise associada aos resultados da percentagem média da dentina remanescente, concluiu-se que no *follow-up*, existia em média, 14.75% de dentina remanescente no local onde tinha sido colocado o enxerto, sendo estes resultados estatísticos significativos ($p<0.001$). Artzi et al. (2022) apresentou o resultado mais discrepante e foi o único estudo acima da média meta-analítica, pelo que despertou interesse em serem realizadas meta-regressões de modo a tentar entender possíveis variáveis que influenciassem os resultados. Foram realizadas então meta-regressões com as co-variáveis idade média e rácio entre os sexos.

Verificou-se que existia uma relação negativa entre a percentagem média de novo osso formado e a proporção entre sexos, ou seja, quantos mais homens eram incluídos nos estudos, mais reduzida era a formação de novo osso (teste *Wald*, $p=0.019$). Ao mesmo tempo, existia uma relação positiva entre a percentagem média de dentina remanescente e a proporção entre sexos, ou seja, quantos mais homens incluídos no estudo, maior era a percentagem média de dentina remanescente (teste *Wald*, $p<0.001$), existindo uma

concordância entre as duas meta-análises. Concluiu-se então que o número de pacientes do sexo masculino influenciou os resultados deste estudo.

As implicações clínicas destes resultados são importantes. A capacidade da MDM de promover nova formação óssea e permitir a colocação de implantes dentários após 6 meses de cicatrização sem complicações e sem induzir uma reação imunológica sugere o seu potencial como biomaterial para PCA.

A descoberta do efeito do rácio entre sexos nos resultados requer uma investigação mais aprofundada para compreender os fatores subjacentes que possam contribuir para esta relação.

Apesar dos resultados promissores, é necessário reconhecer diversas limitações. A elevada heterogeneidade observada em ambas as meta-análises sugerem uma grande variabilidade entre os estudos incluídos. Esta variabilidade limita a generalização dos resultados. Além disso, os curtos *follow-ups* não permitem uma avaliação da eficácia da MDM a longo prazo. O número reduzido de estudos incluídos é também uma limitação desta revisão sistemática e meta-análise, no entanto, no sentido de manter um bom nível de evidência, excluíram-se estudos tais como relatos de caso e séries de caso.

O *software* utilizado para a meta-análise, o *OpenMetaAnalyst for Windows 10*, tem também limitações. O facto de não permitir o ajuste do intervalo de confiança, tornando-o assimétrico ou não permitindo o “0” é algo a ter em conta na análise dos gráficos.

Recentemente, realizaram-se revisões sistemáticas com o objetivo de estudar a eficácia de enxertos de dentina mineralizada e/ou desmineralizada em alvéolos pós-extração com a colocação de implante dentário no entanto, nenhuma se focou apenas na dentina mineralizada como a presente revisão sistemática (Peceliunaite et al., 2023; Sánchez-Labrador et al., 2023; Solyom et al., 2023).

Este estudo é pioneiro por ser a primeira revisão sistemática e meta-análise que incluiu exclusivamente dentina mineralizada. Até ao momento, não existiam estudos que se concentrassem especificamente nesta área, o que torna esta pesquisa única e inovadora.

Outro aspecto a ter em conta é que apesar da abundância de estudos realizados com o intuito de avaliar diferentes enxertos ósseos para PCA, a escolha do enxerto a usar por parte dos clínicos depende muitas vezes de preferência pessoal em vez de evidência clínica visto que a eficácia clínica e os procedimentos de PCA ainda são controversos (Atieh et al., 2021).

Será necessário realizar mais estudos randomizados e controlados (RCTs) com amostras maiores de pacientes, com dados demográficos diversos, de modo a validar a eficácia deste enxerto para a PCA. Devem ser estabelecidos protocolos padronizados e detalhados que definam a preparação e aplicação da MDM, com períodos de *follow-up* maiores, de modo a minimizar a variabilidade entre estudos, melhorar o potencial de comparação e permitir afirmar os resultados com maior precisão.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise teve como principal objetivo avaliar se o enxerto de dentina mineralizada permitia a preservação da crista alveolar para colocação de implantes dentários após pelo menos 4 meses de cicatrização.

Dentro das limitações da presente revisão e devido à escassez de estudos neste tema, o enxerto de matriz de dentina mineralizada evidencia uma tendência positiva quanto à formação de novo osso, para além de ser eficaz e seguro, demonstrando que pode ser uma alternativa a outros enxertos ósseos em procedimentos de PCA prévios à colocação de implante dentário. No entanto, a elevada heterogeneidade entre estudos permite sublinhar a sensibilidade destes resultados.

6. PERSPETIVAS FUTURAS

Os presentes resultados são promissores e relevam a necessidade de existirem ensaios clínicos randomizados e controlados adicionais, com uma amostra populacional maior e períodos de seguimento mais longos, para confirmar a eficácia clínica da MDM e a sua utilização para procedimentos de PCA com posterior colocação de implantes dentários com sucesso.

O efeito do rácio entre sexos nos resultados requer uma investigação mais aprofundada de modo a perceber se existem fatores biológicos, hormonais ou comportamentais que possam ter influenciado os resultados na regeneração óssea.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amler, M. H., Johnson, P. L., & Salman, I. (1960). Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *The Journal of the American Dental Association*, 61(1), 32–44. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1960.0152>

Andrade, C., Camino, J., Nally, M., Quirynen, M., Martínez, B., & Pinto, N. (2020). Combining autologous particulate dentin, L-PRF, and fibrinogen to create a matrix for predictable ridge preservation: A pilot clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 24(3), 1151–1160. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02922-z>

Araújo, M. G., & Lindhe, J. (2005). Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(2), 212–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>

Araújo, M. G., Silva, C. O., Misawa, M., & Sukekava, F. (2015). Alveolar socket healing: What can we learn? *Periodontology 2000*, 68(1), 122–134. <https://doi.org/10.1111/prd.12082>

Artzi, Z., Netanel, E., & Renert, U. (2022). Autogenous Particulate Dentin in Socket Site Preservation Procedures: Histologic and Histomorphometric Observations. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 37(2), 373–380. <https://doi.org/10.11607/jomi.9216>

Ashman, A. (2000). Postextraction Ridge Preservation Using a Synthetic Alloplast: *Implant Dentistry*, 9(2), 168–176. <https://doi.org/10.1097/00008505-200009020-00011>

Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Payne, A. G., Ali, S., Faggion, C. M. J., & Esposito, M. (2021). Interventions for replacing missing teeth: Alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010176.pub3>

Bach, N., Baylard, J.-F., & Voyer, R. (2004). Orthodontic extrusion: Periodontal considerations and applications. *Journal (Canadian Dental Association)*, 70(11), 775–780.

Barker, T. H., Stone, J. C., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Leonardi-Bee, J., Aromataris, E., & Munn, Z. (2023). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBIC Evidence Synthesis*, 21(3), 494–506. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00430>

Barone, A., Aldini, N. N., Fini, M., Giardino, R., Calvo Guirado, J. L., & Covani, U. (2008). Xenograft Versus Extraction Alone for Ridge Preservation After Tooth Removal: A Clinical and Histomorphometric Study. *Journal of Periodontology*, 79(8), 1370–1377. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070628>

Barootchi, S., Tavelli, L., Majzoub, J., Stefanini, M., Wang, H., & Avila-Ortiz, G. (2023). Alveolar ridge preservation: Complications and cost-effectiveness. *Periodontology 2000*, 92(1), 235–262. <https://doi.org/10.1111/prd.12469>

Barootchi, S., Wang, H.-L., Ravida, A., Ben Amor, F., Riccitiello, F., Rengo, C., Paz, A., Laino, L., Marenzi, G., Gasparro, R., & Sammartino, G. (2019). Ridge preservation techniques to avoid invasive bone reconstruction: A systematic review and meta-analysis: Naples Consensus Report Working Group C. *International Journal of Oral Implantology (Berlin, Germany)*, 12(4), 399–416. <https://doi.org/10.7302/2387>

Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>

Bauer, T. W., & Muschler, G. F. (2000). Bone Graft Materials: An Overview of the Basic Science. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 371, 10–27.

Bessho, K., Tanaka, N., Matsumoto, J., Tagawa, T., & Murata, M. (1991). Human Dentin-matrix-derived Bone Morphogenetic Protein. *Journal of Dental Research*, 70(3), 171–175. <https://doi.org/10.1177/00220345910700030301>

Binderman, I., Hallel, G., Nardy, C., Yaffe, A., & Sapoznikov, L. (2014). A Novel Procedure to Process Extracted Teeth for Immediate Grafting of Autogenous Dentin. *JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science*, 02. <https://doi.org/10.4172/2376-032X.1000154>

Brånemark, P.-I., Breine, U., Adell, R., Hansson, B. O., Lindström, J., & Ohlsson, Å. (1969). Intra-Osseous Anchorage of Dental Prostheses: *I. Experimental Studies*. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 3(2), 81–100. <https://doi.org/10.3109/02844316909036699>

Buser, D., Sennerby, L., & De Bruyn, H. (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontology 2000*, 73(1), 7–21. <https://doi.org/10.1111/prd.12185>

Canto-Diaz, A., De Elio-Oliveros, J., Del Canto-Diaz, M., Alobera-Gracia, M., Del Canto-Pingarron, M., & Martinez-Gonzalez, J. (2018). Use of autologous tooth-derived graft material in the post-extraction dental socket. Pilot study. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.22536>

Castro, A., Cortellini, S., Temmerman, A., Li, X., Pinto, N., Teughels, W., & Quirynen, M. (2019). Characterization of the Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Block: Release of Growth Factors, Cellular Content, and Structure. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 34(4), 855–864. <https://doi.org/10.11607/jomi.7275>

Cawood, J. I., & Howell, R. A. (1988). A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(4), 232–236. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(88\)80047-X](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(88)80047-X)

Cervera-Maillo, J. M., Morales-Schwarz, D., Morales-Melendez, H., Mahesh, L., & Calvo-Guirado, J. L. (2021). Autologous Tooth Dentin Graft: A Retrospective Study in Humans. *Medicina*, 58(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/medicina58010056>

Chappuis, V., Engel, O., Reyes, M., Shahim, K., Nolte, L.-P., & Buser, D. (2013). Ridge Alterations Post-extraction in the Esthetic Zone: A 3D Analysis with CBCT. *Journal of Dental Research*, 92(12_suppl), 195S-201S. <https://doi.org/10.1177/0022034513506713>

Chen, S. T., & Buser, D. (2009). Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(suppl), 186–217.

Darby, I., Chen, S., & De Poi, R. (2008). Ridge preservation: What is it and when should it be considered. *Australian Dental Journal*, 53(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.00008.x>

Dave, M., Tattar, R., & Patel, N. (2024). Medical considerations in the ageing implant patient. *Oral Surgery*, 17(1), 59–66. <https://doi.org/10.1111/ors.12821>

Dohan Ehrenfest, D. M., De Peppo, G. M., Doglioli, P., & Sammartino, G. (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27(1), 63–69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>

Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., & Thomsen, P. (2017). Guided bone regeneration: Materials and biological mechanisms revisited. *European Journal of Oral Sciences*, 125(5), 315–337. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>

Enright, S. (2007). Treatment of edentulous patients using implant supported mandibular overdentures improves quality of life. *Trinity Student Medical Journal*, 8(1), 65–69.

Esquivel-Chirino, C., Vargas-Romero, V., Rodríguez-Torres, G., Villatoro-Ugalde, V., Rivas-Fonseca, M. G., Montes-Sánchez, D. G., Ruiz, D. C., Princet, Y. V., & Márquez-Correa, C. (2021). Alveolar Ridge Preservation Using Autogenous Dentin Graft versus Demineralized Freeze-dried Bone Allograft (DFDBA): A Case Report. *European Journal of Dental and Oral Health*, 2(2), Article 2. <https://doi.org/10.24018/ejdent.2021.2.2.45>

Evian, C. I., Emling, R., Rosenberg, E. S., Waasdorp, J. A., Halpern, W., Shah, S., & Garcia, M. (2004). Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(3), 393–398.

Gallucci, G. O., Hamilton, A., Zhou, W., Buser, D., & Chen, S. (2018). Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 29(S16), 106–134. <https://doi.org/10.1111/clr.13276>

Glowacki, J. (2015). Demineralized Bone and BMPs: Basic Science and Clinical Utility. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(12, Supplement), S126–S131. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.04.009>

Gomes, P. D. S., Daugela, P., Poskevicius, L., Mariano, L., & Fernandes, M. H. (2019). Molecular and Cellular Aspects of Socket Healing in the Absence and Presence of Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: A Focused Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 10(3). <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10302>

González-Martín, O., Solano-Hernandez, B., Torres, A., González-Martín, S., & Avila-Ortiz, G. (2020). Orthodontic Extrusion: Guidelines for Contemporary Clinical Practice. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 40(5), 667–676. <https://doi.org/10.11607/prd.4789>

Gottlow, J. (1993). Guided Tissue Regeneration Using Bioresorbable and Non-Resorbable Devices: Initial Healing and Long-Term Results. *Journal of Periodontology*, 64(11S), 1157–1165. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.11s.1157>

Gupta, R., Gupta, N., & Weber, D. D. S. (2024). Dental Implants. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470448/>

Hämmerle, C. H. F., Araújo, M. G., Simion, M., & On Behalf of the Osteology Consensus Group 2011. (2012). Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*, 23(s5), 80–82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02370.x>

Hämmerle, C. H. F., Chen, S. T., & Wilson Jr, T. G. (2004). Consensus Statements and Recommended Clinical Procedures Regarding the Placement of Implants in Extraction Sockets. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(suppl), 26–28.

Hämmerle, C. H. F., & Jung, R. E. (2003). Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontology* 2000, 33(1), 36–53. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2003.03304.x>

Horowitz, R., Holtzclaw, D., & Rosen, P. S. (2012). A Review on Alveolar Ridge Preservation Following Tooth Extraction. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 149–160. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70029-5](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70029-5)

Hürzeler, M. B., Zuhr, O., Schupbach, P., Rebele, S. F., Emmanouilidis, N., & Fickl, S. (2010). The socket-shield technique: A proof-of-principle report. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(9), 855–862. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01595.x>

Jahangiri, L., Devlin, H., Ting, K., & Nishimura, I. (1998). Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: A review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 80(2), 224–237. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(98\)70116-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(98)70116-7)

Jeong, K.-I., Kim, S.-G., Kim, Y.-K., Oh, J.-S., Jeong, M.-A., & Park, J.-J. (2011). Clinical Study of Graft Materials Using Autogenous Teeth in Maxillary Sinus Augmentation. *Implant Dentistry*, 20(6), 471. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182386d74>

Joshi, C., D’Lima, C., Samat, U., Karde, P., Patil, A., & Dani, N. (2017). Comparative alveolar ridge preservation using allogeneous tooth graft versus free-dried bone allograft: A randomized, controlled, prospective, clinical pilot study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(2), 211. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_147_17

Kim, Y., Nowzari, H., & Rich, S. K. (2013). Risk of Prion Disease Transmission through Bovine-Derived Bone Substitutes: A Systematic Review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 15(5), 645–653. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2011.00407.x>

Kim, Y.-K., Kim, S.-G., Byeon, J.-H., Lee, H.-J., Um, I.-U., Lim, S.-C., & Kim, S.-Y. (2010). Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(4), 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.017>

Kim, Y.-K., Kim, S.-G., Yun, P.-Y., Yeo, I.-S., Jin, S.-C., Oh, J.-S., Kim, H.-J., Yu, S.-K., Lee, S.-Y., Kim, J.-S., Um, I.-W., Jeong, M.-A., & Kim, G.-W. (2014). Autogenous teeth used for bone grafting: A comparison with traditional grafting materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(1), e39–e45. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.018>

Koga, T., Minamizato, T., Kawai, Y., Miura, K., I, T., Nakatani, Y., Sumita, Y., & Asahina, I. (2016). Bone Regeneration Using Dentin Matrix Depends on the Degree of Demineralization and Particle Size. *PLOS ONE*, 11(1), e0147235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147235>

Koh, R. U., Rudek, I., & Wang, H.-L. (2010). Immediate Implant Placement: Positives and Negatives. *Implant Dentistry*, 19(2), 98–108. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181d47eaf>

Lam, R. V. (1960). Contour changes of the alveolar processes following extractions. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 10(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(60\)90083-4](https://doi.org/10.1016/0022-3913(60)90083-4)

Lee, J.-H., Kim, S.-G., Moon, S.-Y., Oh, J.-S., & Kim, Y.-K. (2011). Clinical Effectiveness of Bone Grafting Material Using Autogenous Tooth: Preliminary Report. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 33(2), 144–148.

Lekovic, V., Camargo, P. M., Klokkevold, P. R., Weinlaender, M., Kenney, E. B., Dimitrijevic, B., & Nedic, M. (1998). Preservation of Alveolar Bone in Extraction Sockets Using Bioabsorbable Membranes. *Journal of Periodontology*, 69(9), 1044–1049. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.9.1044>

Lekovic, V., Kenney, E. B., Weinlaender, M., Han, T., Klokkevold, P., Nedic, M., & Orsini, M. (1997). A Bone Regenerative Approach to Alveolar Ridge Maintenance

Following Tooth Extraction. Report of 10 Cases. *Journal of Periodontology*, 68(6), 563–570. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.6.563>

Liu, J., & Kerns, D. G. (2014). Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *The Open Dentistry Journal*, 8(1), 56–65. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010056>

Mardas, N., Chadha, V., & Donos, N. (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), 688–698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x>

McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2021). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*, 12(1), 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

Minetti, E., Palermo, A., Savadori, P., Patano, A., Inchingolo, A. D., Rapone, B., Malcangi, G., Inchingolo, F., Dipalma, G., Tartaglia, F. C., & Inchingolo, A. M. (2023). Socket Preservation Using Dentin Mixed with Xenograft Materials: A Pilot Study. *Materials - Novel Biomaterials and Technology for Dental Clinical Applications (Second Volume)*, 16(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/ma16144945>

Moojen, D. J. F., Everts, P. A. M., Schure, R., Overdevest, E. P., Van Zundert, A., Knape, J. T. A., Castelein, R. M., Creemers, L. B., & Dhert, W. J. A. (2008). Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Orthopaedic Research*, 26(3), 404–410. <https://doi.org/10.1002/jor.20519>

Murata, M. (2003). Autogenous demineralized dentin matrix for maxillary sinus augmentation in humans: The first clinical report. *Journal of Dental Research*, 82, B243–B243.

Murata, M., Akazawa, T., Mitsugi, M., Kabir, M. A., Um, I.-W., Minamida, Y., Kim, K.-W., Kim, Y.-K., Sun, Y., Qin, C., Murata, M., Akazawa, T., Mitsugi, M., Kabir, M. A., Um, I.-W., Minamida, Y., Kim, K.-W., Kim, Y.-K., Sun, Y., & Qin, C. (2013). Autograft

of Dentin Materials for Bone Regeneration. In *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/53665>

Nampo, T., Watahiki, J., Enomoto, A., Taguchi, T., Ono, M., Nakano, H., Yamamoto, G., Irie, T., Tachikawa, T., & Maki, K. (2010). A New Method for Alveolar Bone Repair Using Extracted Teeth for the Graft Material. *Journal of Periodontology*, 81(9), 1264–1272. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100016>

Nanci, A. (2017). *Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function* (9th ed.). Elsevier. <https://dl.konkur.in/post/Book/Dentistry/Ten-Cate-Oral-Histology-Development-Structure-and-Function-9th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>

Oguić, M., Čandrlić, M., Tomas, M., Vidaković, B., Blašković, M., Jerbić Radetić, A. T., Zoričić Cvek, S., Kuiš, D., & Cvijanović Peloza, O. (2023). Osteogenic Potential of Autologous Dentin Graft Compared with Bovine Xenograft Mixed with Autologous Bone in the Esthetic Zone: Radiographic, Histologic and Immunohistochemical Evaluation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijms24076440>

Pang, K.-M., Um, I.-W., Kim, Y.-K., Woo, J.-M., Kim, S.-M., & Lee, J.-H. (2017). Autogenous demineralized dentin matrix from extracted tooth for the augmentation of alveolar bone defect: A prospective randomized clinical trial in comparison with anorganic bovine bone. *Clinical Oral Implants Research*, 28(7), 809–815. <https://doi.org/10.1111/clr.12885>

Paolantonio, M., Dolci, M., Scarano, A., d'Archivio, D., di Placido, G., Tumini, V., & Piattelli, A. (2001). Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *Journal of Periodontology*, 72(11), 1560–1571. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.11.1560>

Passarelli, P. C., Pagnoni, S., Piccirillo, G. B., Desantis, V., Benegiamo, M., Liguori, A., Papa, R., Papi, P., Pompa, G., & D'Addona, A. (2020). Reasons for Tooth Extractions and Related Risk Factors in Adult Patients: A Cohort Study. *International Journal of*

Environmental Research and Public Health, 17(7), 2575.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17072575>

Peceliunaite, G., Pliavga, V., & Juodzbalsys, G. (2023). The Use of Autogenous Teeth Tissues Grafts for Alveolar Bone Reconstruction: A Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 14(4). <https://doi.org/10.5037/jomr.2023.14402>

Qin, C., Brunn, J. C., Cadena, E., Ridall, A., Tsujigiwa, H., Nagatsuka, H., Nagai, N., & Butler, W. T. (2002). The Expression of Dentin Sialophosphoprotein Gene in Bone. *Journal of Dental Research*, 81(6), 392–394.
<https://doi.org/10.1177/154405910208100607>

Sánchez-Labrador, L., Bazal-Bonelli, S., Pérez-González, F., Sáez-Alcaide, L. M., Cortés-Bretón Brinkmann, J., & Martínez-González, J. M. (2023). Autogenous particulated dentin for alveolar ridge preservation. A systematic review. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 246, 152024.
<https://doi.org/10.1016/j.aanat.2022.152024>

Santos, A., Botelho, J., Machado, V., Borrecho, G., Proença, L., Mendes, J. J., Mascarenhas, P., & Alcoforado, G. (2021). Autogenous Mineralized Dentin versus Xenograft granules in Ridge Preservation for Delayed Implantation in Post-extraction Sites: A Randomized controlled clinical trial with an 18 months follow-up. *Clinical Oral Implants Research*, 32(8), 905–915. <https://doi.org/10.1111/clr.13765>

Sargolzaie, N., Moeintaghavi, A., & Shojaie, H. (2017). Comparing the Quality of Life of Patients Requesting Dental Implants Before and After Implant. *The Open Dentistry Journal*, 11(1), 485–491. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010485>

Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L., & Karring, T. (2003). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 23(4), 313–323.

- Solyom, E., Szalai, E., Czumbel, M. L., Szabo, B., Váncsa, S., Mikulas, K., Radoczy-Drajko, Z., Varga, G., Hegyi, P., Molnar, B., & Fazekas, R. (2023). The use of autogenous tooth bone graft is an efficient method of alveolar ridge preservation – meta-analysis and systematic review. *BMC Oral Health*, 23(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02930-2>
- Staehler, P., Abraha, S. M., Bastos, J., Zuhr, O., & Hürzeler, M. (2020). The socket-shield technique: A step-by-step protocol after 12 years of experience. *The International Journal of Esthetic Dentistry*, 15(3), 288–305.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Trombelli, L., Farina, R., Marzola, A., Bozzi, L., Liljenberg, B., & Lindhe, J. (2008). Modeling and remodeling of human extraction sockets. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 630–639. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01246.x>
- Udeabor, S. E., Heselich, A., Al-Maawi, S., Alqahtani, A. F., Sader, R., & Ghanaati, S. (2023). Current Knowledge on the Healing of the Extraction Socket: A Narrative Review. *Bioengineering*, 10(10), 1145. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101145>
- Xhaferi, B., Petreska, M. P., Xheladini, A., & Papić, I. (2021). Use of mineralized dentin graft in augmentation of different indication areas in the jaw bones. *Stomatoloski Glasnik Srbije*, 68(3), 113–121.
- Xiao, Y.-T., Xiang, L.-X., & Shao, J.-Z. (2007). Bone morphogenetic protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362(3), 550–553. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.045>

Yeomans, J. D., & Urist, M. R. (1967). Bone induction by decalcified dentine implanted into oral, osseous and muscle tissues. *Archives of Oral Biology*, 12(8), 999-IN16. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(67\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0003-9969(67)90095-7)

Yoshida, T., Vivatbutsiri, P., Morriss-Kay, G., Saga, Y., & Iseki, S. (2008). Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mechanisms of Development*, 125(9–10), 797–808. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2008.06.007>