

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MATERIAIS DE REGENERAÇÃO ÓSSEA PARA DEFEITOS ÓSSEOS PÓS CIRÚRGICOS

Trabalho submetido por
Irina Paladi
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MATERIAIS DE REGENERAÇÃO ÓSSEA PARA DEFEITOS ÓSSEOS PÓS CIRÚRGICOS

Trabalho submetido por
Irina Paladi
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Mário Polido

e coorientado por
Professor Doutor António Mano Azul

julho de 2025

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expresso a minha sincera gratidão a Deus, fonte de força, sabedoria e resiliência ao longo de todo este percurso académico. Sem a Sua presença constante, não teria sido possível ultrapassar os desafios e alcançar esta etapa tão significativa.

Agradeço profundamente ao meu orientador, Professor Doutor Mário Polido, pela valiosa contribuição, sugestões pertinentes e acompanhamento atento ao longo de todo o processo.

Ao meu coorientador, Professor Doutor António Mano Azul, manifesto igualmente o meu reconhecimento pela orientação rigorosa, apoio académico e disponibilidade constante. A sua exigência intelectual e incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, e em particular à Faculdade de Medicina Dentária, deixo o meu agradecimento pelo ambiente académico estimulante, pelas infraestruturas disponibilizadas e pelo corpo docente dedicado, que contribuíram de forma decisiva para a minha formação enquanto futura profissional de saúde oral.

À minha família, deixo uma palavra de gratidão profunda pelo amor incondicional, pelo apoio constante e pela compreensão nos momentos mais exigentes. O vosso encorajamento foi essencial para que pudesse persistir e alcançar os meus objetivos.

Aos meus colegas e amigos que fizeram parte desta jornada, agradeço pela partilha de conhecimentos, pela colaboração nas dificuldades e, sobretudo, pela amizade que tornou este percurso mais leve e significativo.

A todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu mais sincero obrigado.

RESUMO

A regeneração óssea tornou-se uma abordagem essencial na medicina dentária, especialmente no tratamento de defeitos resultantes de intervenções cirúrgicas, perdas dentárias ou condições patológicas. A crescente complexidade dos casos clínicos, aliada aos avanços científicos e tecnológicos, tem incentivado a utilização de biomateriais inovadores com o objetivo de restaurar a função mastigatória, a estética e a integridade óssea de forma previsível e segura.

O osso autólogo continua a ser considerado o *gold standard*, devido à sua biocompatibilidade e às propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras. No entanto, as limitações na sua disponibilidade e os riscos associados à colheita têm impulsionado o recurso a alternativas, como os enxertos alogênicos, xenogênicos e materiais sintéticos. Destacam-se entre estes a hidroxiapatite (HA) e o fosfato beta-tricálcico (β -TCP), frequentemente utilizados em associação com a fibrina rica em plaquetas (PRF), que estimula a cicatrização e a regeneração óssea.

A escolha do biomaterial mais adequado exige uma análise criteriosa de parâmetros como a origem, estrutura, composição química, propriedades mecânicas e resposta biológica. O desenvolvimento de *scaffolds* (andaimes) bioativos, através de técnicas como a impressão tridimensional (3D), tem permitido soluções mais personalizadas e eficazes, especialmente quando associados a células estaminais mesenquimais (CTMs) e moléculas sinalizadoras.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os materiais utilizados na regeneração óssea em defeitos pós-cirúrgicos, analisando as suas características, vantagens, limitações e aplicações clínicas, de forma clara e objetiva, facilitando a seleção do material mais apropriado a cada situação clínica.

Palavras Chaves: Bone Regeneration, Bone Grafts, Bone Substitutes, Biocompatible Materials.

ABSTRACT

Bone regeneration has become an essential approach in dental medicine, particularly in the treatment of defects resulting from surgical interventions, tooth loss, or pathological conditions. The increasing complexity of clinical cases, combined with scientific and technological advances, has encouraged the use of innovative biomaterials aimed at restoring masticatory function, aesthetics, and bone integrity in a predictable and safe manner.

Autologous bone continues to be considered the *gold standard* due to its biocompatibility and its osteogenic, osteoinductive, and osteoconductive activities. However, limitations in availability and the risks associated with harvesting have led to the adoption of alternatives such as allogeneic, xenogeneic, and synthetic grafts. Among these, hydroxyapatite (HA) and beta-tricalcium phosphate (β -TCP) stand out, often used in association with platelet-rich fibrin (PRF), which stimulates healing and bone regeneration.

The selection of the most appropriate biomaterial requires a careful analysis of parameters such as origin, structure, chemical composition, mechanical properties, and biological response. The development of bioactive scaffolds through techniques like 3D printing has enabled more personalized and effective solutions, especially when combined with mesenchymal stem cells (MSCs) and signaling molecules.

In this context, the aim of this work is to conduct a literature review on the materials used in bone regeneration for post-surgical defects, analysing their characteristics, advantages, limitations, and clinical applications in a clear and objective manner, in order to support clinicians in selecting the most suitable material for each specific clinical situation.

Keywords: Bone regeneration, Bone grafts, Bone substitutes, Biocompatible materials.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	15
1. Fundamentos Teóricos da Regeneração Óssea	15
<i>1.1. Fisiologia e anatomia óssea</i>	15
<i>1.1.1. Estrutura e composição do osso</i>	16
<i>1.1.2. Processos de remodelação e reparação óssea</i>	18
<i>1.1. Mecanismos de regeneração óssea</i>	20
<i>1.2.1. Resposta inflamatória e reparação tecidual</i>	22
<i>1.2.2. Papel dos fatores de crescimento e células-tronco</i>	22
2. Defeitos Ósseos Pós-Cirúrgicos	23
<i>2.1. Classificação e etiologia</i>	23
<i>2.1.1. Tipos de defeitos (críticos vs. não críticos)</i>	24
<i>2.1.2. Causas: traumas, extrações, cirurgias oncológicas, entre outros</i>	25
<i>2.2. Impacto clínico e desafios terapêuticos</i>	26
<i>2.2.1. Consequências funcionais e estéticas</i>	27
3. Materiais de Regeneração Óssea	28
<i>3.1. Materiais autógenos</i>	28
<i>3.1.1. Vantagens e limitações</i>	29
<i>3.2. Materiais alógenos</i>	30
<i>3.2.1. Processamento, segurança e eficácia clínica</i>	30
<i>3.3. Materiais Xenógenos</i>	31
<i>3.3.1. Fontes, biocompatibilidade e controvérsias</i>	32
<i>3.4. Materiais sintéticos</i>	33
<i>3.4.1. Tipos (cerâmicas, polímeros, compósitos) e propriedades</i>	33
<i>3.5. Materiais combinados e híbridos</i>	35
<i>3.5.1. Integração de diferentes abordagens para potenciar a regeneração</i>	36

4. Critérios de Seleção e Propriedades dos Materiais	36
<i>4.1. Biocompatibilidade e biodegradabilidade</i>	<i>36</i>
<i>4.2. Propriedades Mecânicas e Estruturais</i>	<i>37</i>
<i>4.3. Atividade osteocondutora e osteoindutora</i>	<i>38</i>
<i>4.4. Facilidade de manuseio e custo-benefício.....</i>	<i>38</i>
5. Técnicas e Métodos de Aplicação Clínica	39
<i>5.1. Regeneração óssea guiada: perspectiva histórica</i>	<i>39</i>
<i>5.2. Abordagens cirúrgicas na regeneração óssea</i>	<i>41</i>
<i>5.3. Engenharia tecidual e scaffoldings.....</i>	<i>42</i>
<i>5.4. Uso de fatores de crescimento e terapia celular.....</i>	<i>43</i>
6. Desafios, Limitações e Perspetivas Futuras.....	44
<i>6.1. Limitações dos estudos atuais.....</i>	<i>44</i>
<i>6.2. Desafios na tradução para a prática clínica.....</i>	<i>45</i>
<i>6.3. Inovações e linhas futuras de investigação</i>	<i>46</i>
III. CONCLUSÃO.....	49
IV. BIBLIOGRAFIA	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de remodelação óssea.....	17
Figura 2. Fases da reparação óssea e padrão temporal de expressão de citocinas e células imunitárias ao longo do processo de regeneração.....	20
Figura 3. Defeito ósseo em forma de “U”.....	28
Figura 4. Técnica de ROG com membrana reabsorvível.....	40
Figura 5. Técnica de ROG com membrana não reabsorvível fixada.....	41
Figura 6. Aplicação da engenharia tecidual na regeneração de defeitos ósseos críticos.....	43

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre defeitos ósseos críticos e não críticos segundo critérios clínicos e anatómicos.....	24
Tabela 2. Causas de defeitos ósseos e exemplos clínicos associados.....	26
Tabela 3. Comparação dos principais tipos de enxertos ósseos com base em suas propriedades biológicas, vantagens e limitações.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

3D | tridimensional

β -TCP | Beta-Tricálcio Fosfato

BB (rhPDGF) | fator de crescimento derivado de plaquetas-BB humano
recombinante

BMPs | proteínas morfogenéticas ósseas

CTMs | células estaminais mesenquimais

HA | hidroxiapatite

PBM | fotobiomodulação

PCL | policaprolactona

PGA | ácido poliglicólico

PLA | ácido polilático

PLGA | poli (ácido láctico-co-glicólico)

PRF | fibrina rica em plaquetas

PTFE | politetrafluoretileno

ROG | regeneração óssea guiada

I. INTRODUÇÃO

A regeneração óssea desempenha um papel central na medicina dentária, dada a frequência com que ocorrem defeitos ósseos associados a extrações dentárias, traumatismos ou ressecções tumorais. Nestas situações, a regeneração natural do osso revela-se muitas vezes insuficiente, sobretudo nos casos mais extensos e complexos, que requerem intervenção clínica para permitir a reabilitação funcional e estética, nomeadamente através da colocação de implantes. Para contornar essas limitações, têm sido desenvolvidas técnicas como a regeneração óssea guiada (ROG) e os enxertos ósseos, que permitem restaurar o volume e a morfologia óssea necessários para suportar próteses e implantes. Apesar de os enxertos autógenos, obtidos do próprio paciente, continuarem a ser considerados o *gold standard* graças às suas propriedades osteogénicas, osteoindutivas e osteocondutivas, o seu uso é limitado pela morbidade do local de colheita e pela disponibilidade reduzida. Como alternativas, têm sido amplamente utilizados materiais alogénicos (de origem humana), xenogénicos (provenientes de espécies animais) e sintéticos. Os alogénicos, devidamente processados para reduzir a imunogenicidade, apresentam boa osteocondutividade e alguma osteoindutividade, mas com riscos associados como a possibilidade de rejeição ou transmissão de doenças (Ferraz, 2023).

Os materiais sintéticos, por outro lado, como a hidroxiapatite (HA), o fosfato beta-tricálcico (β -TCP), os vidros bioativos e determinados polímeros, destacam-se pela sua elevada biocompatibilidade, segurança e capacidade de adaptação a diferentes contextos clínicos. No entanto, muitos destes biomateriais não possuem propriedades osteoindutivas naturais, o que limita a sua eficácia em certas situações. Como resposta, surgiram soluções híbridas e combinadas que integram diferentes classes de materiais e incorporam células-tronco mesenquimais (CTMs) e fatores de crescimento, procurando otimizar os resultados clínicos e acelerar o processo de regeneração (Rodríguez-Merchán, 2022).

Do ponto de vista biológico, a regeneração óssea decorre em três fases fundamentais: a inflamatória, que desencadeia o recrutamento celular e a libertação de citocinas; a fase de formação, caracterizada pela deposição da matriz osteóide e início da ossificação; e por fim, a fase de remodelação, durante a qual o osso imaturo é

gradualmente substituído por tecido lamelar maduro, assegurando a homeostase óssea e a resistência mecânica do tecido regenerado (Battafarano et al., 2021).

A classificação dos defeitos ósseos em críticos e não críticos tem implicações terapêuticas relevantes. Defeitos de grandes dimensões, considerados críticos, não se regeneram espontaneamente e exigem intervenção cirúrgica com recurso a enxertos ou biomateriais. Já os defeitos não críticos, geralmente de menor extensão, podem cicatrizar de forma natural, muitas vezes dispensando o uso de materiais de regeneração (Ferraz, 2023).

Nos últimos anos, os avanços tecnológicos têm alavancado significativamente o campo da regeneração óssea. A aplicação da engenharia tecidual, a incorporação de *scaffolds* bioativos e técnicas de impressão 3D têm permitido soluções mais precisas e individualizadas. A introdução de nanomateriais e a utilização controlada de fatores de crescimento também têm contribuído para melhorar os índices de sucesso clínico (Gugliandolo et al., 2021; Saberian et al., 2024).

Neste contexto, a escolha dos materiais e técnicas regenerativas deve basear-se numa análise cuidadosa da localização, extensão e natureza do defeito ósseo, bem como nas necessidades clínicas do paciente e nos dados da literatura científica atual (Elboraey et al., 2025; Ferraz, 2023).

Tendo em conta esta realidade, a presente dissertação tem como objetivo geral realizar uma revisão narrativa da literatura científica sobre os materiais utilizados na regeneração óssea de defeitos pós-cirúrgicos, com foco na sua composição, propriedades biológicas, aplicação clínica e perspectivas futuras na medicina dentária.

Os objetivos específicos incluem:

- Descrever os fundamentos biológicos e fisiológicos que sustentam o processo de regeneração óssea;
- Apresentar e classificar os diferentes tipos de defeitos ósseos e os desafios clínicos associados;
- Analisar criticamente os principais tipos de materiais de enxerto ósseo (autógenos, alógenos, xenogénos, sintéticos e híbridos), destacando as suas propriedades biomecânicas e biocompatibilidade;
- Discutir os critérios de seleção e métodos de aplicação clínica dos biomateriais;
- Identificar as limitações dos estudos existentes e apresentar as perspectivas futuras na área, com foco na engenharia tecidual e nas terapias celulares.

A pertinência deste trabalho justifica-se pela crescente complexidade dos casos clínicos e pela diversidade de biomateriais disponíveis, exigindo uma compreensão sólida das suas características, indicações e limitações. Ao reunir o conhecimento atual e identificar as lacunas existentes na literatura, esta dissertação visa apoiar a prática clínica baseada na evidência e incentivar o desenvolvimento de novas abordagens investigativas.

Para alcançar estes objetivos, foi adotada uma metodologia de revisão narrativa da literatura, de natureza exploratória e descritiva. Foram analisadas fontes científicas indexadas nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect e Google Scholar. Os critérios de inclusão abrangeram estudos teóricos e experimentais sobre biomateriais, enxertos ósseos, *scaffolds*, fatores de crescimento e terapias celulares aplicadas à medicina dentária. A opção por uma revisão narrativa — em detrimento de protocolos sistemáticos — visa permitir uma análise mais abrangente, integradora e crítica do tema em estudo.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Fundamentos Teóricos da Regeneração Óssea

1.1. Fisiologia e anatomia óssea

A fisiologia e a anatomia óssea envolvem processos essenciais que garantem a manutenção e a funcionalidade do esqueleto. Os ossos são estruturas dinâmicas que se adaptam continuamente a estímulos mecânicos, hormonais e metabólicos. Um dos principais processos fisiológicos é a remodelação óssea, que equilibra a reabsorção do tecido ósseo antigo, realizada pelos osteoclastos, e a formação de novo osso, conduzida pelos osteoblastos. Esse ciclo é fundamental para a homeostase mineral e a integridade estrutural do esqueleto (Le et al., 2017).

Fatores mecânicos desempenham um papel crucial na fisiologia óssea. A aplicação de carga e a atividade física estimulam a osteogênese, fortalecendo os ossos, enquanto a inatividade pode levar à redução da densidade mineral e aumentar o risco de patologias como a osteoporose. Além disso, a regulação hormonal influencia diretamente esse equilíbrio. A paratormona e a calcitonina controlam os níveis de cálcio no sangue, modulando a ação de osteoclastos e osteoblastos. Hormonas sexuais, como estrogênio e testosterona, também contribuem para a manutenção da massa óssea, especialmente com o avanço da idade (Kim et al., 2017).

Além de sua função estrutural, os ossos desempenham um papel essencial na hematopoiese, processo que ocorre na medula óssea e é responsável pela produção de células sanguíneas, incluindo glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Esses elementos são indispensáveis para o transporte de oxigênio, a defesa imunológica e a coagulação sanguínea (Le et al., 2017).

Anatomicamente, o tecido ósseo pode ser classificado em compacto e esponjoso. O osso compacto, localizado na camada externa, é denso e estruturado em unidades chamadas osteonas, que contêm canais de Havers, responsáveis pela passagem de vasos sanguíneos e nervos, garantindo a nutrição do tecido. O osso esponjoso, por sua vez, apresenta uma estrutura porosa formada por trabéculas, conferindo leveza ao esqueleto e melhorando sua resistência mecânica. Essa organização é particularmente importante para a absorção de impactos e distribuição de forças ao longo do esqueleto (Kim et al., 2017).

A regeneração óssea é um processo complexo que envolve interações celulares e moleculares coordenadas, fundamentais para a reparação de fraturas e para o desenvolvimento de terapias regenerativas. A interação entre células do sistema imunológico e circulatório desempenha um papel determinante na regeneração do tecido ósseo, o que tem implicações significativas para a medicina regenerativa (Lopes et al., 2018).

1.1.1. Estrutura e composição do osso

O osso é um tecido altamente organizado, fundamental para suas funções mecânicas e biológicas. A parte externa, conhecida como perióstio, é composta por uma camada fibrosa que oferece suporte estrutural, além de uma camada interna repleta de células osteoprogenitoras que são cruciais para o crescimento e a regeneração óssea. Internamente, o osso se distribui em duas categorias: o cortical, que é denso e resistente, e o esponjoso, que é mais leve e localizado nas extremidades dos ossos longos (Le et al., 2017).

No osso cortical, a estrutura é organizada em sistemas de Havers, que são formados por lamelas dispostas em camadas concêntricas ao redor de canais que contêm vasos sanguíneos e nervos, assegurando assim a nutrição e a comunicação entre as células. A constituição do osso é dividida em matriz orgânica, que representa cerca de 30 % do tecido e é composta principalmente por colágeno tipo I, conferindo flexibilidade e resistência; e matriz inorgânica, que corresponde a aproximadamente 70 % do osso e é dominada pela HA, um cristal de fosfato de cálcio que proporciona rigidez e capacidade de suportar compressão (Zhu et al., 2021).

As células que compõem o osso desempenham papéis cruciais na renovação e manutenção do tecido ósseo. Os osteoblastos são responsáveis pela produção e mineralização da matriz, enquanto os osteoclastos realizam a reabsorção óssea. Já os osteócitos atuam como sensores mecânicos, regulando a homeostase do osso (figura 1). A interação entre essas diferentes células e os componentes orgânicos e inorgânicos do osso é vital para sua resistência, proteção dos órgãos internos, armazenamento mineral e produção de células sanguíneas na medula óssea. O entendimento desta estrutura é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de regeneração óssea e tratamento de lesões (Le et al., 2017).

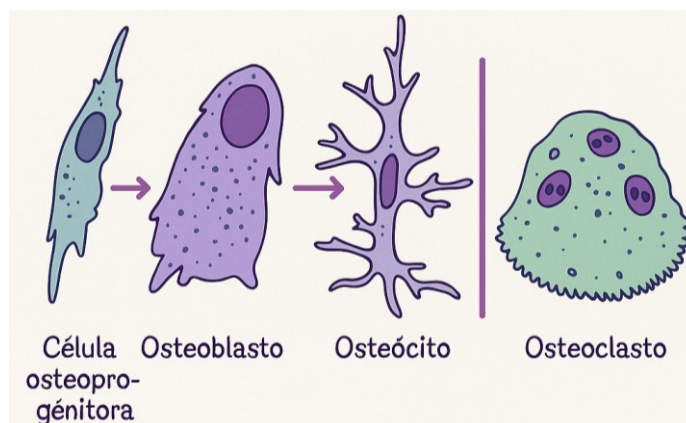


Figura 1. Ciclo de remodelação óssea.

Representação esquemática das principais células envolvidas no processo de remodelação óssea: as células osteoprogenitoras diferenciam-se em osteoblastos, que formam a matriz óssea; estes, por sua vez, podem tornar-se osteócitos, responsáveis pela manutenção do tecido ósseo; por fim, os osteoclastos realizam a reabsorção da matriz mineralizada, completando o ciclo de renovação óssea. Adaptado de (Junqueira & Carneiro, 2013)

A estrutura óssea possui uma organização hierárquica que afeta diretamente suas propriedades funcionais. No nível microscópico, a unidade funcional do osso, o osteon ou sistema haversiano consiste em lamelas organizadas em torno de um canal central que abriga vasos e nervos, garantindo a nutrição e a transmissão de forças. Em escala nanométrica, os cristais de HA variam em dimensão, influenciando a adesão, migração e diferenciação das células osteogênicas. Essa complexidade estrutural assegura não apenas o suporte mecânico, mas também regula a homeostase mineral e as respostas a estímulos bioquímicos e mecânicos (Zhu et al., 2021).

Portanto, a organização hierárquica do osso é essencial tanto para seu papel de suporte quanto para a proteção de órgãos vitais. Os ossos são divididos em cortical e esponjoso, cada um com sua própria estrutura. O osso cortical, ou compacto, é denso e forma a camada exterior, composta por unidades chamadas osteons, que consistem em camadas concêntricas de matriz mineralizada em torno de um canal central que contém vasos sanguíneos e nervos. Esta configuração proporciona um suporte robusto e adequada nutrição aos osteócitos, que estão integrados na matriz mineral (Le et al., 2017).

Já o osso esponjoso, que possui uma estrutura leve e porosa semelhante a uma rede, está localizado internamente e preenche-se com medula óssea, mantendo a resistência necessária para sustentar o corpo enquanto reduz o peso do esqueleto. Além de sua composição e estrutura, o osso é vascularizado e inervado, o que é vital para sua funcionalidade. A vascularização garante a entrega de nutrientes e oxigênio às células

ósseas, enquanto a inervação facilita a comunicação entre estas células e o sistema nervoso, impactando na regulação da formação e reabsorção do osso. Assim, a hierarquia estrutural do osso não apenas proporciona suporte e proteção, mas também ilustra a complexidade e adaptabilidade deste tecido, crucial para suas funções vitais e manutenção da integridade estrutural e homeostase (Armiento et al., 2020).

1.1.2. Processos de remodelação e reparação óssea

A reparação óssea é um processo complexo que envolve a restauração do tecido ósseo após uma fratura, podendo ocorrer de duas formas principais: a reparação primária (ou direta) e a secundária. A reparação primária ocorre quando os fragmentos ósseos estão perfeitamente alinhados e fixados sob compressão, sem movimento na área da fratura. Nesse caso, o lume do osso é restaurada por meio de uma remodelação direto do osso lamelar e dos canais de Havers, onde os cones de corte se formam nas extremidades dos osteons, promovendo a união óssea e a restauração da continuidade física e mecânica (ElHawary et al., 2021).

Por outro lado, a reparação secundária, mais comum, envolve várias etapas inter-relacionadas: a fase inflamatória, a fase de reparo e a fase de remodelação. Imediatamente após a fratura, inicia-se a fase inflamatória, caracterizada pela formação de um hematoma decorrente da ruptura dos vasos sanguíneos no local da lesão. Esse hematoma cria um microambiente rico em citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , que recrutam e ativam células imunes, como macrófagos e neutrófilos (ElHawary et al., 2021).

Essas células são responsáveis pela remoção de resíduos celulares e pela libertação de fatores de crescimento, que iniciam as etapas subsequentes de reparação (Maruyama et al., 2020).

Na fase de reparo, o hematoma é gradualmente substituído por um calo mole, no qual CTMs se diferenciam em condrócitos. Esses condrócitos segregam uma matriz cartilaginosa, que serve como molde para a ossificação. À medida que os condrócitos sofrem hipertrofia e a matriz cartilaginosa mineraliza, forma-se um calo ósseo duro. Durante essa fase, a regulação das citocinas pró-inflamatórias é crucial para a reabsorção da cartilagem mineralizada e para a promoção da vascularização, processos essenciais para a formação de um tecido ósseo funcional (figura 2) (Maruyama et al., 2020).

A fase de remodelação, que pode durar de meses a anos, é marcada pela transformação do osso recém-formado em um tecido maduro e resistente. Nessa etapa, ocorre um equilíbrio dinâmico entre a atividade dos osteoblastos, responsáveis pela formação óssea, e dos osteoclastos, encarregados da reabsorção. O osso é gradualmente remodelado em um osso lamelar, mais forte e capaz de suportar as forças mecânicas. Durante essa fase, as citocinas que atuaram nas etapas anteriores continuam a ser expressas, mas sua regulação é ajustada para promover a reparação e a resiliência do tecido ósseo (Maruyama et al., 2020).

A inflamação desempenha um papel crucial nesse processo. Embora a inflamação inicial seja necessária para iniciar a reparação, uma resposta inflamatória excessiva pode prejudicar a recuperação óssea. Estudos demonstram que o aumento da atividade pró-inflamatória pode levar a uma reparação óssea comprometida, enquanto a administração de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, pode melhorar o processo de reparação. Outros fatores que podem impactar a reparação incluem a adequação do suprimento sanguíneo, a estabilidade biomecânica, a imunossupressão e hábitos como o tabagismo (ElHawary et al., 2021).

A regulação desses processos envolve uma complexa interação de fatores hormonais, sinais mecânicos e mediadores locais, que modulam a atividade de osteoclastos e osteoblastos. A compreensão detalhada dos mecanismos de remodelação e reparação óssea é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras. Pesquisas recentes têm explorado estratégias como a modulação da resposta inflamatória, o uso de CTMs e a aplicação de fatores de crescimento, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), para otimizar a regeneração óssea em casos de fraturas complexas ou defeitos críticos (Battafarano et al., 2021).

Além disso, fatores sistêmicos, como a diabetes, a osteoporose e o envelhecimento, podem comprometer a eficácia da reparação óssea, enquanto fatores locais, como a vascularização inadequada ou infecções, podem levar a complicações, como a não união óssea nas fraturas. A intervenção precoce, que inclui o controle da inflamação e a estabilização mecânica da fratura, é fundamental para garantir uma recuperação bem-sucedida (Maruyama et al., 2020).

Em síntese, a reparação e remodelação óssea são processos altamente regulados que dependem de uma cascata de eventos moleculares e celulares. A comunicação entre células imunes, osteoblastos e osteoclastos, mediada por citocinas e fatores de crescimento, é essencial para a restauração da integridade óssea. O avanço no

entendimento desses mecanismos tem impulsionado o desenvolvimento de terapias regenerativas, como a engenharia de tecidos e a terapia celular, que prometem revolucionar o tratamento de lesões ósseas complexas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (ElHawary et al., 2021).

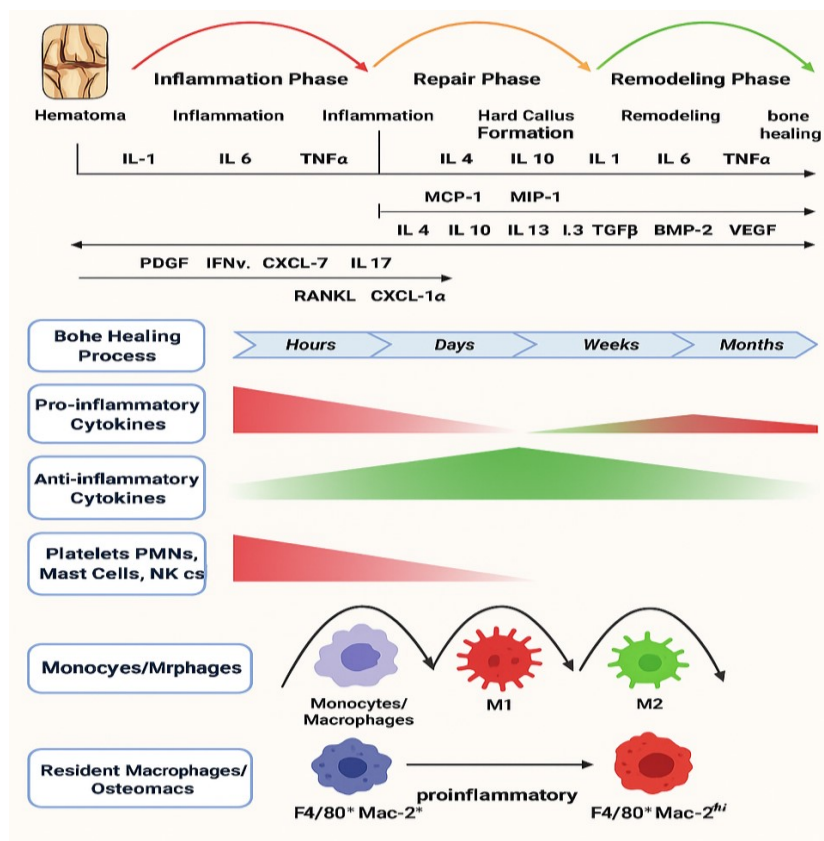


Figura 2. Fases da reparação óssea e padrão temporal de expressão de citocinas e células imunitárias ao longo do processo de regeneração.

O esquema ilustra as fases inflamatória, de reparo e de remodelação, destacando a participação celular e a variação de media. Adaptado de (Maruyama et al., 2020).

1.1. Mecanismos de regeneração óssea

A regeneração óssea é um processo complicado e necessário para corrigir falhas ósseas e preservar a saúde do esqueleto. Várias estratégias têm sido realizadas para intensificar esse processo, incluindo a utilização de células-tronco, biomateriais e protocolos de regeneração guiada, cada uma com suas particularidades e vantagens distintas. As CTMs têm uma função crucial na regeneração óssea, graças à sua capacidade de se transformar em osteoblastos e libertar fatores tróficos que estimulam a reparação tecidual. Contudo, obstáculos como a preservação da viabilidade das células e a

complexidade em regular os microambientes restringem sua utilização clínica. Os exosomas originados de CTMs surgiram recentemente como uma opção promissora. Essas vesículas extracelulares demonstraram ser eficazes no tratamento de defeitos ósseos em animais, promovendo a formação de novo osso e estimulando a osteogênese, sem os problemas relacionados à utilização direta de células (Tan et al., 2020).

Os biomateriais, além das estratégias celulares, têm se destacado na regeneração óssea. Por exemplo, os modelos impressos em 3D (três dimensões) servem como orientações provisórias para a regeneração do tecido ósseo. Pesquisas apontam que a eficiência desses materiais é fortemente influenciada pela sua porosidade, sendo as cerâmicas e os compósitos os que oferecem os melhores resultados. Uma estrutura perfeita para modelos impressos em 3D possui porosidade superior a 50 % e diâmetro de poros entre 300 e 400 μm , atributos que promovem a vascularização e a movimentação das células (Hassan et al., 2019).

Uma tática frequentemente aplicada é a ROG, que utiliza membranas para eliminar tecidos não osteogênicos e estimular a formação de novo osso. Alterações nas características dessas membranas, como ampliação da porosidade e incorporação de bioatividade, têm sido investigadas para melhorar os resultados da regeneração. O papel ativo das membranas na estimulação de processos regenerativos, como a osteogênese, é uma área de estudo em evolução (Elgali et al., 2017).

A fotobiomodulação (PBM) utiliza luz em comprimentos de onda específicos, como vermelho e infravermelho, para estimular a regeneração óssea. Os mecanismos de ação da PBM envolvem a absorção de luz pelas mitocôndrias, aumentando a produção de adenosina trifosfato e, conseqüentemente, ativando a proliferação e diferenciação de células mesenquimatosas em osteoblastos. Além de promover a produção de fatores de crescimento, como fatores de crescimento do endotélio vascular e fator de crescimento transformador-beta, a PBM intensifica a vascularização e a mineralização do tecido ósseo. A terapia também possui um efeito anti-inflamatório, diminuindo a liberação de citocinas inflamatórias e controlando a atividade dos osteoclastos, que são encarregues da reabsorção óssea. Isso cria um ambiente propício para o crescimento ósseo e acelera a regeneração, o que torna a PBM um recurso promissor na medicina regenerativa para a recuperação de defeitos ósseos pós cirurgias e fraturas ósseas (Hosseinpour et al., 2019).

Os biomateriais que contêm estrôncio demonstraram ser eficazes no estímulo à formação e remodelação óssea em modelos animais. O estrôncio, um componente químico com características osteogênicas, parece estimular a atividade osteoblástica e

prevenir a reabsorção osteoclástica, sem apresentar efeitos colaterais significativos. O impacto positivo desses biomateriais se intensifica com o passar do tempo e é afetado pela quantidade de estrôncio aplicada (Neves et al., 2017).

1.2.1. Resposta inflamatória e reparação tecidual

A reação inflamatória é essencial no processo de regeneração óssea, uma vez que cria o cenário propício para a reparação dos tecidos. Quando uma lesão acontece, a inflamação auxilia na limpeza do local e no começo do processo de recuperação. Um exemplo relevante é a aplicação de PRF, que se mostrou eficiente na diminuição da inflamação e no controle da formação de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea. Isso contribui para estabelecer um ambiente mais propício à regeneração óssea (Strauss et al., 2020).

A reparação tecidual é o passo seguinte, no qual o organismo se empenha para reconstituir o tecido danificado. Neste contexto, a PBM tem se destacado. Este método utiliza luz para estimular as células, diminuindo a inflamação e promovendo a produção de compostos cruciais para a construção de ossos e vasos sanguíneos, como a osteocalcina e os fatores de crescimento. A inflamação e a reparação dos tecidos são etapas interligadas e importantes para a regeneração óssea. Enquanto a inflamação prepara o terreno, as técnicas como o PRF e a PBM podem ajudar a controlar esse processo e promover uma recuperação melhor (Hosseinpour et al., 2019).

1.2.2. Papel dos fatores de crescimento e células-tronco

Os fatores de crescimento e as células-tronco desempenham papéis essenciais na regeneração óssea, trabalhando em conjunto para estimular a formação de novo tecido e acelerar a cicatrização. A PRF, por exemplo, atua como um reservatório de moléculas bioativas, favorecendo o reparo ósseo e tecidual ao aumentar a expressão de fatores de crescimento em células mesenquimais, criando um ambiente propício para a regeneração (Strauss et al., 2020).

As CTMs são outro elemento-chave nesse processo. Com capacidade de diferenciação em células osteogênicas e influência na sinalização parácrina, elas contribuem para a formação de novo osso e melhoram as propriedades morfológicas e biomecânicas do tecido regenerado (Tan et al., 2020).

Entre as principais fontes de CTMs, destacam-se aquelas derivadas da medula óssea e do ligamento periodontal, amplamente estudadas por seu potencial na regeneração de tecidos periodontais e na restauração de estruturas ósseas danificadas (Li et al., 2020).

Além disso, avanços tecnológicos, como os *scaffolds* bioativos - estruturas tridimensionais de suporte celular - e biomiméticos, têm ampliado as possibilidades da engenharia tecidual. Quando combinados com células-tronco, esses materiais oferecem suporte estrutural e bioquímico, criando condições mais favoráveis para a regeneração óssea de maneira eficiente e previsível (Liu et al., 2019).

2. Defeitos Ósseos Pós-Cirúrgicos

2.1. Classificação e etiologia

Os defeitos ósseos pós-cirúrgicos podem ser classificados de diversas formas, em função das suas características, origem e impacto clínico (Nauth et al., 2018). Podem ser classificados de acordo com o seu tamanho, localização anatômica e natureza, sendo que cada categoria influencia diretamente na abordagem terapêutica adotada. Com base no tamanho os defeitos ósseos podem ser classificados em não críticos e críticos; na localização anatômica em diafisários, metafisários e articulares; e na natureza do defeito em segmentares e circunferenciais (Schemitsch, 2017).

Contudo, a definição exata pode variar devido à localização anatômica do defeito e ao estado dos tecidos moles circundantes (Nauth et al., 2018).

A etiologia dos defeitos ósseos pós-cirúrgicos é multifatorial, com diversas causas que podem comprometer a regeneração do tecido ósseo, incluindo trauma (fraturas de alta e baixa energia), excisões tumorais, infecções (por exemplo, osteomielite), condições metabólicas (como osteoporose) e complicações cirúrgicas (fixação inadequada, danos aos tecidos) (Armiento et al., 2020).

A classificação e a etiologia dos defeitos ósseos pós-cirúrgicos são aspectos cruciais na avaliação e planejamento do tratamento, que deve ser personalizado de acordo com as condições específicas de cada paciente e das características do defeito (Nauth et al., 2018).

2.1.1. Tipos de defeitos (críticos vs. não críticos)

Os defeitos ósseos críticos são aqueles cuja regeneração espontânea não é suficiente para restaurar completamente a área afetada, tornando necessária uma intervenção cirúrgica. Geralmente, são considerados críticos quando ultrapassam 2,5 cm, pois a capacidade natural de cicatrização é limitada e pode ser comprometida pela rápida infiltração de tecido mole no local (Schemitsch, 2017).

Em contrapartida, defeitos não críticos são menores e possuem maior potencial de regeneração devido à presença de estruturas ósseas adjacentes, que garantem um ambiente mais estável e propício para a cicatrização (tabela 1) (Sculean et al., 2019).

A integridade dos bordos ósseos, a estabilidade mecânica e a ausência de interrupções na estrutura óssea desempenham um papel fundamental na recuperação, influenciando diretamente a necessidade ou não de intervenções adicionais. No entanto, a falta de consenso sobre a definição exata e as melhores abordagens para o tratamento desses defeitos ainda representa um desafio clínico, resultando em taxas elevadas de complicações e reoperações (Nauth et al., 2018).

Tabela 1. Comparação entre defeitos ósseos críticos e não críticos segundo critérios clínicos e anatómicos.

Os defeitos críticos requerem intervenção terapêutica por não apresentarem potencial de cicatrização espontânea, ao contrário dos defeitos não críticos, cuja regeneração pode ocorrer naturalmente em condições favoráveis. Adaptado de (Nauth et al., 2018), (Schemitsch, 2017) e (Sculean et al., 2019).

Critério	Defeitos Críticos	Defeitos Não Críticos
Tamanho do defeito	Maior do que 2,5 cm	Menos ou igual a 2,5 cm
Regeneração espontânea	Insuficiente	Potencial de regeneração natural
Necessidade de enxerto	Necessária intervenção cirúrgica	Frequentemente dispensável
Estabilidade do ambiente ósseo	Comprometida	Estável
Tempo de cicatrização	Prolongado	Mais rápido
Complexidade do tratamento	Alta	Baixa
Risco de complicações	Elevado	Reduzido

2.1.2. Causas: traumas, extrações, cirurgias oncológicas, entre outros

Vários fatores podem causar defeitos ósseos, comprometendo a integridade estrutural do osso, o que dificulta sua recuperação e, frequentemente, requer intervenções para recuperar o volume perdido. As causas mais frequentes são traumas, extrações, cirurgias oncológicas, infecções e problemas metabólicos, cada um afetando a formação e o progresso desses defeitos de forma única (tabela 2):

Extrações Dentárias: A perda de volume ósseo é uma consequência comum da remoção de dentes, especialmente em extrações complexas que afetam a estrutura óssea adjacente (Urban et al., 2019).

Traumas: Lesões traumáticas, como fraturas e impactos severos, podem levar à perda óssea significativa, necessitando de procedimentos de aumento de crista para viabilizar a reabilitação funcional (Urban et al., 2019).

Cirurgias oncológicas: A ressecção de tumores orais pode causar grandes deficiências ósseas, exigindo técnicas de reconstrução para restabelecer a integridade óssea (Urban et al., 2019)

Infeções: Complicações como osteomielite podem resultar em reabsorção óssea, tornando necessária uma abordagem cirúrgica para recuperação do volume ósseo. Condições como periodontite, peri-implantite e infecções endodônticas podem levar à perda óssea. (Urban et al., 2019).

Fatores iatrogênicos: Procedimentos cirúrgicos, como a remoção de quistos ou tumores, podem resultar em defeitos ósseos (Hämmerle & Tarnow, 2018).

Condições metabólicas: Doenças como osteoporose comprometem a qualidade óssea e reduzem sua capacidade de regeneração, influenciando diretamente o processo de cicatrização (Armiento et al., 2020).

Tabela 2. Causas de defeitos ósseos e exemplos clínicos associados.

As principais etiologias dos defeitos ósseos incluem eventos traumáticos, procedimentos cirúrgicos, condições infecciosas e doenças metabólicas. Cada uma destas causas compromete a integridade estrutural do osso de forma distinta, influenciando diretamente a necessidade de intervenção regenerativa.

Adaptado de (Armiento et al., 2020), (Hämmerle & Tarnow 2018) e (Urban et al., 2019).

Causa	Exemplo clínico / Descrição
Extrações dentárias	Perda de volume ósseo após remoção dentária, especialmente em extrações complexas.
Traumas	Fraturas ou impactos que causam perda significativa de osso; podem requerer aumento de crista.
Cirurgias oncológicas	Ressecção de tumores orais que resultam em grandes falhas ósseas a reconstruir.
Infeções	Osteomielite ou infeções ósseas que provocam reabsorção e perda de volume ósseo. Periodontite, peri - implantite e infeções endodônticas associadas à destruição óssea.
Fatores iatrogénicos	Remoção de quistos, tumores ou erros cirúrgicos que geram defeitos ósseos.
Condições metabólicas	Osteoporose e outras doenças que reduzem a qualidade e capacidade de regeneração óssea.

2.2. Impacto clínico e desafios terapêuticos

A intervenção nos defeitos ósseos é um grande desafio clínico, afetando diretamente a funcionalidade, a estética e o bem-estar dos pacientes. A recuperação óssea nem sempre ocorre de forma previsível, e elementos como a localização do defeito, o estado geral do paciente e a existência de tecidos moles têm um impacto direto no processo de regeneração. A reação ao tratamento não é igual, e a variação dos resultados continua a ser um obstáculo, tornando difícil prever ganhos objetivos de osso novo, especialmente quando se utilizem materiais de enxerto que podem ser confundidos com o tecido ósseo recém-formado. Um outro desafio é a ausência de estudos controlados e metodologias padronizadas, o que restringe a evidência existente sobre a efetividade dos tratamentos disponíveis. Complementariamente, muitos estudos se concentram apenas

nos resultados clínicos e radiográficos, omitindo a vivência do paciente, que também é um elemento crucial na recuperação (Tomasi et al., 2019).

Na perspectiva terapêutica, o processo de reparação óssea é dinâmico e fortemente influenciado por estímulos mecânicos. No entanto, ainda existe uma compreensão limitada de como esses estímulos influenciam cada etapa da regeneração óssea. Isso complica a elaboração de estratégias universalmente eficientes e torna crucial a criação de biomateriais que, além de oferecerem suporte estrutural, possam interagir de maneira positiva com o osso ao redor. A incorporação de modelos digitais para prever respostas ósseas em tempo real também se mostra um desafio, restringindo a habilidade de adaptar os tratamentos e antecipar resultados com maior precisão (Paul et al., 2022).

A seleção da técnica de reconstrução requer uma análise rigorosa. Opções como enxertos ósseos, biomateriais e outras técnicas são possíveis, contudo, sua efetividade varia de acordo com o perfil do paciente e as particularidades do defeito ósseo. As infecções permanecem uma constante preocupação, pois podem prejudicar a recuperação e resultar em falha do enxerto. Isso torna o planejamento multidisciplinar crucial para reduzir riscos e melhorar os resultados clínicos (Nauth et al., 2018).

2.2.1. Consequências funcionais e estéticas

Os defeitos ósseos pós-cirúrgicos podem ter um impacto significativo tanto na função como na estética dos pacientes. Do ponto de vista funcional, a perda óssea pode comprometer a mastigação, a fala e a deglutição, afetando diretamente a qualidade de vida. Estudos indicam que pacientes submetidos a reconstrução mandibular com implantes osseointegrados apresentam uma função mastigatória mais eficiente e uma melhor percepção da sua qualidade de vida quando comparados com aqueles que não recebem implantes (Pappalardo et al., 2018).

No que diz respeito à estética, a perda óssea pode levar a alterações faciais marcantes, como o colapso dos tecidos moles, afetando a simetria e a harmonia do rosto. Técnicas de reconstrução com enxertos ósseos vascularizados e outras técnicas de reconstrução têm mostrado melhorias significativas na restauração dos contornos faciais e da estética do sorriso (Futran & Mendez, 2006).

No entanto, defeitos ósseos mais complexos, como os em forma de U (figura 3) e Ultra - U, estão frequentemente associados a uma maior recessão gengival e a resultados estéticos menos previsíveis (Kan et al., 2007).

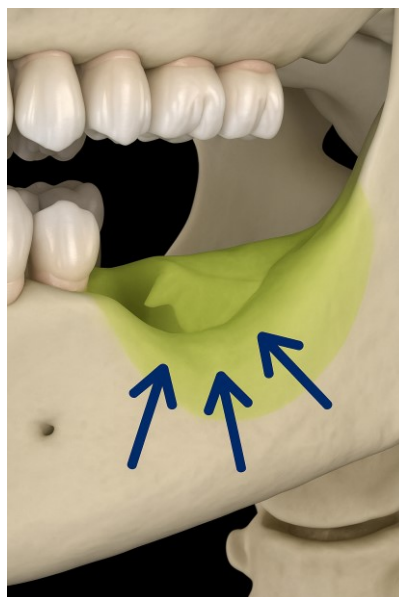


Figura 3. Defeito ósseo em forma de “U”.

Imagem ilustrativa de um defeito ósseo complexo caracterizado por perda óssea vertical e horizontal, com preservação das paredes laterais e da parede basal, formando um perfil em “U”. Este tipo de defeito está associado a maior dificuldade de regeneração e a resultados estéticos menos previsíveis, especialmente em zonas posteriores da mandíbula (Open AI, 2025a).

3. Materiais de Regeneração Óssea

3.1. Materiais autógenos

Os materiais autógenos são amplamente reconhecidos como *gold standard* na regeneração óssea, sendo obtidos diretamente do próprio paciente. Estes enxertos são frequentemente retirados de locais como a mandíbula, a crista ilíaca ou a tíbia, e são valorizados pela sua biocompatibilidade, capacidade osteogénica e elevada taxa de sucesso na integração óssea (Schmidt, 2021).

Os enxertos ósseos autógenos podem ser classificados em corticais e esponjosos. Os enxertos corticais são mais densos e fornecem uma excelente estrutura de suporte, enquanto os enxertos esponjosos são mais porosos e ricos em células osteoprogenitoras, promovendo uma rápida vascularização e remodelação óssea (Urban et al., 2019).

Novas técnicas têm sido desenvolvidas para minimizar a morbidade no local doador. O sistema Reamer - Irrigator - Aspirator permite a obtenção de enxertos autógenos com menos impacto para o paciente, demonstrando bons resultados em termos de taxa de união óssea e complicações reduzidas em comparação com a técnica tradicional da crista ilíaca (Urban et al., 2019).

Para potenciar a eficiência dos enxertos autógenos, a sua combinação com compostos biológicos, como BMPs e concentrados de aspirado de medula óssea, tem sido explorada. Além disso, a adição de biomateriais sintéticos ou alógenos pode melhorar a estrutura física do enxerto, favorecendo a atividade osteocondutora e vascularização (Armiento et al., 2020).

Na prática clínica, a seleção do enxerto ósseo deve ser baseada numa avaliação individualizada do paciente. Fatores como localização do defeito, quantidade de osso disponível para doação e a presença de comorbidades devem ser considerados para garantir o melhor resultado. Embora os enxertos autógenos permaneçam a escolha ideal em muitos casos, a investigação sobre materiais alternativos continua a evoluir, permitindo abordagens mais versáteis e menos invasivas para a regeneração óssea (Nauth et al., 2018).

3.1.1. Vantagens e limitações

Os enxertos autógenos são preferidos devido à sua histocompatibilidade, eliminando riscos de rejeição ou reações imunológicas adversas. Possuem propriedades osteogénicas, osteoindutora e osteocondutora, facilitando a diferenciação celular, a migração de células progenitoras e a formação de novo osso (Battafarano et al., 2021). Ensaio clínico demonstraram que procedimentos com enxertos autógenos resultam num ganho ósseo vertical significativo, o que reforça a sua eficácia na reabilitação de defeitos ósseos (Armiento et al., 2020).

Apesar das suas vantagens, o uso de enxertos autógenos apresenta algumas limitações. A necessidade de uma área doadora pode levar a complicações como dor, hematomas, infeções e aumento do tempo de recuperação. Além disso, a quantidade de osso disponível é limitada, o que pode ser um problema em casos de grandes defeitos ósseos (tabela 3) (Nauth et al., 2018).

Situações clínicas específicas, como a presença de tumores ósseos ou doenças sistémicas, também podem comprometer a viabilidade deste tipo de enxerto (Armiento et al., 2020).

3.2. Materiais alógenos

Os materiais alogénicos são frequentemente usados para reparar defeitos ósseos após cirurgias, sendo originários de doadores humanos. A sua aplicação é principalmente motivada pela disponibilidade e pela habilidade de estimular os três processos essenciais da regeneração óssea: osteogénese, osteocondução e osteoindução. Os enxertos ósseos descelularizados, blocos ósseos esponjosos e corticais, assim como as CTMs alogénicas, são os principais tipos de materiais alogénicos (Ciszyński et al., 2023).

Os enxertos ósseos descelularizados passam por um tratamento específico para remover células e antigénios, reduzindo assim a reação imunológica e mantendo a matriz extracelular, que tem um papel crucial no auxílio à regeneração óssea. A investigação sugere que sua efetividade pode ser potencializada quando combinadas com CTMs, estimulando a criação de um novo tecido ósseo (Ciszyński et al., 2023; Elgali et al., 2017).

Por outro lado, os blocos ósseos esponjosos e corticais são comumente usados para reconstruir cristas alveolares e corrigir defeitos ósseos mais complexos. Esses blocos, além de oferecerem suporte estrutural, criam condições propícias para o desenvolvimento ósseo. O estudo revela que a neoformação óssea acontece em estreita conexão com esses materiais, mesmo na presença de restos orgânicos do doador (Lorenz et al., 2018).

No que diz respeito às CTMs alogénicas, estas podem ser obtidas da medula óssea ou do tecido adiposo e incorporadas aos enxertos para acelerar a regeneração óssea. Pesquisas realizadas em modelos animais e humanos indicam que essas células desempenham um papel significativo na formação de novo tecido ósseo sem causar uma resposta imune significativa (Berner et al., 2013).

Os materiais alogénicos representam uma alternativa viável aos enxertos autólogos, evitando a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica para a colheita do enxerto e reduzindo a morbidade associada ao procedimento (Berner et al., 2013).

3.2.1. Processamento, segurança e eficácia clínica

Os enxertos ósseos alogénicos são amplamente utilizados em medicina dentária, especialmente em procedimentos de reconstrução da crista alveolar e do maxilar, tendo a sua segurança e eficácia sido amplamente estudadas. O seu processamento envolve técnicas como a descelularização química e a esterilização por radiação, que visam

remover componentes celulares e imunogênicos enquanto preservam as propriedades osteocondutoras e osteoindutoras do material (tabela 3). Contudo, a eficácia da descelularização pode variar, o que influencia diretamente a biocompatibilidade e o comportamento das células-tronco mesenquimais (Rasch et al., 2019).

Em termos de segurança, a literatura demonstra que estes enxertos possuem um perfil clínico favorável, com reduzida ocorrência de complicações locais. Aproximadamente 48 % dos pacientes desenvolvem sensibilização imunológica após o procedimento. É importante evidenciar que, apesar desta taxa significativa, a resposta imune desencadeada tende a ser clinicamente limitada (Moraschini et al., 2020).

Quanto à eficácia clínica, os resultados são comparáveis aos dos enxertos autógenos, promovendo a formação de osso novo e uma boa integração com o tecido existente. Tanto os blocos cortico-esponjosos como os grânulos ósseos esponjosos, quando fixados com parafusos de titânio, têm demonstrado sucesso na reconstrução de defeitos maxilares e mandibulares (Stopa et al., 2018).

3.3. Materiais Xenógenos

Os materiais xenogênicos utilizados em medicina dentária consistem em enxertos ósseos de origem animal, aplicados na reconstrução de defeitos ósseos humanos. São uma opção comum em procedimentos de regeneração óssea, como o aumento da crista alveolar, os enxertos para elevação do pavimento do seio maxila ou a preservação do alvéolo dentário após extrações (Ferraz, 2023).

O osso bovino desproteínizado, como o Bio-Oss® ou similares, é amplamente utilizado em procedimentos de regeneração óssea. Este material destaca-se pelas suas propriedades osteocondutoras, podendo ser aplicado isoladamente ou em combinação com outros biomateriais em cirurgias reconstrutivas. Uma das suas principais vantagens é a sua semelhança com o osso cortical humano, apresentando uma estrutura altamente porosa e uma composição próxima da HA natural do tecido ósseo. Além disso, um fator essencial para a sua eficácia é a preservação da estrutura mineral, que se mantém inalterada mesmo após os processos de tratamento químico, contribuindo para a sua estabilidade e funcionalidade no processo de regeneração óssea (tabela 3) (Correia et al., 2012).

3.3.1. Fontes, biocompatibilidade e controvérsias

Entre os materiais mais utilizados destacam-se os de origem bovina, suína e equina, que são submetidos a processos rigorosos de eliminação de componentes celulares e imunogénicos. O objetivo é preservar a sua estrutura mineral e colagénica, semelhante à do osso humano, garantindo biocompatibilidade (Rombouts et al., 2016).

A biocompatibilidade dos materiais xenógenos é um fator crucial, e pesquisas indicam que esses materiais podem exibir alta biocompatibilidade quando processados adequadamente. No estudo de Valencia-Llano et al., 2022, foi observado que tanto o InterOss quanto o InterOss Collagen apresentaram boa estabilidade e integração em modelos animais. No entanto, o InterOss Collagen demonstrou uma taxa de reabsorção mais avançada ao longo do tempo. Ademais, outro trabalho mencionado destacou que a matriz dentinária tratada de origem suína pode estimular a odontogénese e a biomineralização, mesmo que isso possa resultar em uma resposta inflamatória do tipo Th1 (Valencia-Llano et al., 2022).

O uso de materiais xenogénos na regeneração óssea levanta algumas controvérsias, especialmente no que diz respeito ao risco de resposta imunitária e à possibilidade de transmissão de doenças. No entanto, esses riscos podem ser reduzidos através de processos avançados de desproteinização e da remoção dos epítomos α -gal, que são conhecidos por desencadear reações imunes no organismo (Sun et al., 2019).

Muçulmanos e judeus tendem a rejeitar o uso de produtos de origem suína, como medicamentos, curativos e implantes derivados do porco. No caso dos judeus, há ainda a possibilidade de recusa de materiais provenientes de animais que não tenham sido abatidos segundo as normas kosher. Já os hindus e os sikhs costumam evitar produtos de origem bovina e, no caso dos hindus, é comum recusarem qualquer substância de origem animal, em respeito ao princípio da não-violência (ahimsa). Por sua vez, cristãos, budistas e fiéis de algumas outras religiões, em geral, aceitam a utilização de derivados animais, embora possam ter preocupações éticas ou preferências pessoais específicas (Eriksson et al., 2013).

Outro ponto de debate é a variabilidade na resposta inflamatória e na taxa de reabsorção desses materiais, fatores que podem influenciar os resultados clínicos. Por isso, a escolha do biomaterial adequado deve ser feita com base numa avaliação criteriosa, considerando as características de cada paciente e o tipo de defeito ósseo a ser tratado (Valencia-Llano et al., 2022).

3.4. Materiais sintéticos

O uso de materiais sintéticos para enxertos ósseos ganhou importância significativa na saúde oral, principalmente devido às limitações associadas aos enxertos autólogos, como disponibilidade limitada e aumento da morbidade do local doador (Fukuba et al., 2021). Entre as opções sintéticas disponíveis, as cerâmicas à base de fosfato de cálcio, particularmente a HA e o fosfato beta-tricálcico (β -TCP), são amplamente utilizadas devido à sua biocompatibilidade e propriedades osteocondutoras (Cheah et al., 2021; Fukuba et al., 2021).

Os cimentos de fosfato de cálcio e as suas variantes, como as cerâmicas de β -TCP e os fosfatos de cálcio bifásicos (associação de HA e β -TCP), são amplamente investigados devido à sua composição semelhante à do tecido ósseo humano (Cheah et al., 2021; Ferraz, 2023). Para além destes, também se estudam o sulfato de cálcio e os vidros bioativos, que apresentam potencial para a regeneração óssea, mas cujo uso na medicina dentária ainda se encontra em fase experimental (Cheah et al., 2021).

Outra abordagem inovadora envolve o uso de polímeros biodegradáveis, como o poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e a policaprolactona (PCL). Quando combinados com cerâmicas, esses polímeros permitem o desenvolvimento de compósitos com propriedades mecânicas ajustáveis, que podem ser moldados de acordo com as necessidades clínicas, facilitando sua aplicação em defeitos ósseos de diferentes tamanhos (Cheah et al., 2021; Garimella et al., 2025; Jose et al., 2020).

Uma solução particularmente promissora é a combinação de sulfato de cálcio com β -TCP, o que melhora a manipulação do material, elimina a necessidade de uma membrana tradicional na ROG e favorece a angiogénese no local do enxerto (Cheah et al., 2021).

Os materiais sintéticos baseados em compostos de cálcio surgem como uma alternativa promissora aos enxertos autólogos e xenogénicos, contribuindo para o avanço das técnicas de regeneração óssea na medicina dentária e melhorando os resultados clínicos (Cheah et al., 2021; Fukuba et al., 2021).

3.4.1. Tipos (cerâmicas, polímeros, compósitos) e propriedades

Cerâmicas, como a HA e o β -TCP, são amplamente utilizados devido à sua semelhança com a fase mineral do osso natural (Cheah et al., 2021) e osteocondutividade,

que promove a adesão e proliferação celular. Essas cerâmicas são gradualmente reabsorvidas à medida que novos ossos se formam (Garimella et al., 2025). A HA e o β -TCP possuem bioatividade semelhante à do osso humano natural e biocompatibilidade superior, tendo uma estrutura mineral comparável à do tecido duro (Garimella et al., 2025). O β -TCP cerâmico permite uma rápida regeneração do tecido ósseo devido à estrutura porosa interconectada, e o HA tem uma excelente capacidade de se ligar diretamente ao osso hospedeiro (Cheah et al., 2021).

Polímeros sintéticos, como ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA) e PCL (Rodríguez-Merchán, 2022), são utilizados devido às suas propriedades biodegradáveis e à capacidade de ser moldado em várias formas (Garimella et al., 2025). Eles oferecem flexibilidade e podem ser projetados para degradam-se sincronizadamente com a formação de novo osso. Esses polímeros artificiais possuem vantagens como peso molecular controlado, variação mínima entre lotes e propriedades ajustáveis, sendo biocompatível e biodegradável (Garimella et al., 2025). O PCL, por exemplo, apresenta biodegradação lenta, tornando-o adequado para aplicações de longo prazo (Rodríguez-Merchán, 2022).

Os materiais compósitos combinam as vantagens da cerâmica e dos polímeros combina as vantagens da cerâmica e dos polímeros (Garimella et al., 2025). Por exemplo, compósitos polímero-cerâmicos como PCL e β -TCP, oferece uma combinação de resistência mecânica e flexibilidade, juntamente com propriedades osteocondutoras, melhorando integração do enxerto e regeneração óssea (Garimella et al., 2025; Rodríguez-Merchán, 2022). O osso humano natural é um composto de biopolímero-apatita-cerâmica, e sua imitação envolve o uso de uma matriz de biopolímero com reforço biocerâmico para melhorar as propriedades mecânicas e biológicas (Garimella et al., 2025).

A seleção desses materiais é baseada nas necessidades específicas do defeito ósseo a ser tratado, levando em consideração fatores como taxa de reabsorção, biocompatibilidade e propriedades mecânicas. A estrutura porosa, incluindo diâmetro dos poros, porosidade e interconectividade, também desempenha um papel crucial na aceitação de substitutos sintéticos pelos tecidos hospedeiros (tabela 3) (Rodríguez-Merchán, 2022).

Tabela 3. Comparação dos principais tipos de enxertos ósseos com base em suas propriedades biológicas, vantagens e limitações.

Critério	Autógeno	Alógeno	Xenógeno	Sintético
Origem	Do próprio paciente	De outro humano (dador)	De outra espécie (ex: bovina, suína)	Laboratorial (ex: cerâmicas, polímeros)
Propriedades	Osteogénico, osteoindutor, osteocondutor	Osteoindutor (moderado), osteocondutor	Osteocondutor	Osteocondutor (alguns com osteoindutividade modificada)
Vantagens	Alta compatibilidade, sem risco imunológico	Disponibilidade moderada, sem necessidade de colheita	Elevada disponibilidade, boa estrutura	Personalizável, sem risco de transmissão de doenças
Desvantagens	Morbilidade no local de colheita, disponibilidade limitada	Risco de transmissão de doenças, resposta imune	Risco de rejeição, origem animal controversa	Menor atividade biológica intrínseca
Custo	Elevado (associado à cirurgia)	Moderado	Moderado	Variável (alguns materiais acessíveis, outros mais caros)
Disponibilidade clínica	Limitada pela quantidade colhida	Moderada	Alta	Alta (comercialização ampla e produção controlada)

3.5. Materiais combinados e híbridos

Os materiais combinados resultam da mistura de dois ou mais biomateriais, permitindo tirar partido das vantagens de cada um. Um exemplo é a associação de sulfato de cálcio com β -TCP, que facilita o manuseamento do enxerto e elimina a necessidade de uma membrana convencional em procedimentos de ROG. Outra combinação comum é a HA com polímeros, como a PCL, que reforça as propriedades mecânicas e a biocompatibilidade do material (Cheah et al., 2021).

Já os materiais híbridos unem componentes orgânicos e inorgânicos numa estrutura única, frequentemente produzida através de técnicas avançadas, como a impressão 3D. Um exemplo são os *scaffolds* – andaimes de gelatina reforçados com partículas de vidro bioativo, que se mostraram eficazes na promoção da proliferação celular e na formação de HA. Outro caso é a combinação de PCL com cerâmicas osteocondutoras, como HA e β -TCP, que produz estruturas porosas e interligadas, ideais para o crescimento celular e a atividade de fosfatase alcalina (Houaoui et al., 2021; Jeong et al., 2020).

Estes materiais são desenvolvidos para oferecer suporte mecânico e, ao mesmo tempo, estimular a regeneração óssea graças às suas propriedades osteocondutoras e osteoindutoras. Ao combinar diferentes componentes, é possível compensar as limitações individuais, como a fragilidade das cerâmicas ou a fraca bioatividade dos polímeros, criando *scaffolds* – andaimes mais eficientes (Houaoui et al., 2021; Jeong et al., 2020).

3.5.1. Integração de diferentes abordagens para potenciar a regeneração

Os biomateriais à base de fosfato de cálcio, como a HA e o β -TCP, são frequentemente utilizados em medicina regenerativa devido à sua composição semelhante à do osso humano e às suas excelentes propriedades osteocondutoras (Ferraz, 2023). Quando combinados com CTMs – que podem ser obtidas a partir de tecidos dentários, como a polpa do dente ou o ligamento periodontal – estes materiais revelam um grande potencial para estimular a formação de novo tecido ósseo (Ercal & Pekozer, 2020).

Para melhorar ainda mais os resultados, têm sido desenvolvidos *scaffolds* - andaimes 3D produzidos por impressão 3D, que incorporam partículas osteocondutoras. Estas estruturas não só favorecem a proliferação celular e a formação de osso, como também ajudam a reduzir o tempo e os custos associados aos tratamentos (Jeong et al., 2020). Além disso, a inclusão de fatores de crescimento, como os concentrados de plaquetas, pode acelerar o processo de cicatrização e otimizar os resultados clínicos (Inchingolo et al., 2022).

4. Critérios de Seleção e Propriedades dos Materiais

4.1. Biocompatibilidade e biodegradabilidade

A biocompatibilidade diz respeito à capacidade que um material tem de ser aceito pelo organismo, sem desencadear uma resposta imunitária adversa. Materiais como as cerâmicas de fosfato de cálcio, HA e o β -TCP, são amplamente utilizados precisamente pela sua excelente propriedade de biocompatibilidade. Também os polímeros biodegradáveis, como o PLGA, apresentam uma elevada biocompatibilidade e são frequentemente aplicados em membranas utilizadas na ROG (Hoornaert et al., 2016).

Já a biodegradabilidade refere-se à capacidade de um material se degradar e ser reabsorvido pelo corpo ao longo do tempo, permitindo que o tecido ósseo novo se forme no seu lugar. Os cimentos de fosfato de cálcio, por exemplo, são conhecidos pela sua

bioatividade, mas colocam alguns desafios no que diz respeito à sua taxa de degradação. Por isso, têm sido desenvolvidas várias estratégias para aumentar a macroporosidade destes materiais, de forma a melhorar a sua reabsorção. No caso dos polímeros como o PLGA, estes são concebidos para se degradarem de forma controlada, promovendo a regeneração óssea sem necessidade de intervenção cirúrgica para remoção (Lodoso-Torrecilla et al., 2021).

4.2. Propriedades Mecânicas e Estruturais

Os enxertos ósseos autógenos continuam a ser considerados o *gold standard* em regeneração óssea, uma vez que apresentam propriedades osteogénicas, osteoindutoras e osteocondutoras. No entanto, a sua utilização é limitada devido à escassez de material disponível e à morbilidade associada à zona doadora. Por outro lado, os enxertos alógenos — provenientes de dadores humanos — são submetidos a processos específicos para reduzir a resposta imunitária, sendo amplamente utilizados pela sua boa disponibilidade e pelas suas propriedades osteocondutoras (Ferraz, 2023).

No campo dos materiais sintéticos, destacam-se as cerâmicas à base de fosfato de cálcio, como a HA e o β -TCP, que se tornaram populares pela sua semelhança na composição com o osso natural e pelas suas características osteocondutoras (Cheah et al., 2021). No entanto, estes materiais podem apresentar limitações, nomeadamente a ausência de propriedades osteoindutoras e alguma dificuldade em se adaptarem a defeitos ósseos de maior dimensão, devido à sua reduzida moldabilidade (Cheah et al., 2021; Ferraz, 2023).

Outras alternativas, como os biovidros e os polímeros (por exemplo, o PLGA, ou PCL), têm demonstrado potencial em aplicações dentárias, sobretudo pela sua boa biocompatibilidade e pela capacidade de favorecer a angiogénese e a osteogénese (Cheah et al., 2021). Os biocompósitos, que combinam elementos orgânicos e inorgânicos, oferecem uma boa conjugação entre resistência mecânica e bioatividade, o que os torna especialmente promissores para a regeneração óssea (Kaur et al., 2019).

Uma abordagem recente que tem vindo a ganhar relevância é a utilização de hidrogéis bioativos 3D, que proporcionam suporte estrutural ao tecido em regeneração e permitem uma libertação controlada de moléculas sinalizadoras, promovendo assim a diferenciação das CTMs em osteoblastos (Sordi et al., 2021).

4.3. Atividade osteocondutora e osteoindutora

A atividade osteocondutora diz respeito à capacidade que um material de enxerto ósseo tem de funcionar como uma estrutura de suporte 3D, permitindo que o novo osso cresça ao longo da sua superfície. Esta é uma propriedade comum a todos os tipos de enxertos ósseos — sejam eles autógenos, alógenos, xenógenos ou sintéticos. Um bom exemplo são as cerâmicas à base de fosfato de cálcio, especialmente a HA, que são amplamente utilizadas devido à sua semelhança com a composição do osso natural (Ferraz, 2023).

Já a atividade osteoindutora refere-se à capacidade do enxerto de estimular a transformação de células indiferenciadas em osteoblastos, promovendo assim a formação de novo tecido ósseo. Esta propriedade é menos comum e está presente apenas em alguns enxertos ósseos comerciais aprovados pela Agência para a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América, como é o caso dos aloenxertos desmineralizados e liofilizados e das matrizes que incorporam BMPs. De forma interessante, estudos mais recentes mostraram que certos enxertos sintéticos de fosfato de cálcio bifásico também conseguem induzir a formação de osso ectópico — mesmo sem a presença de fatores de crescimento (Miron et al., 2016a; Miron et al., 2016b).

4.4. Facilidade de manuseio e custo-benefício

Os enxertos autógenos continuam a ser considerados o *gold standard* na regeneração óssea, graças às suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras. Contudo, apresentam algumas limitações, nomeadamente a disponibilidade reduzida e a necessidade de uma intervenção cirúrgica para colheita na própria pessoa, o que pode aumentar tanto o custo como a morbidade associada ao procedimento (Ferraz, 2023; Miron, 2024).

Já os enxertos alógenos, provenientes de doadores humanos, são amplamente utilizados devido à sua boa disponibilidade e facilidade de utilização em contexto clínico. No entanto, estão associados a riscos como a possível transmissão de doenças e a variabilidade biológica entre os doadores, o que pode afetar o desempenho do enxerto (Ferraz, 2023).

No caso dos enxertos xenógenos geralmente obtidos a partir de osso bovino, estes apresentam uma composição química semelhante à do osso humano e são bastante

utilizados, sobretudo pela sua elevada disponibilidade e propriedades osteocondutoras. Ainda assim, a sua reabsorção tende a ser mais lenta, o que, consoante o tipo de intervenção, pode ser tanto benéfico como prejudicial (Miron, 2024).

Quanto aos materiais sintéticos, como as cerâmicas à base de fosfato de cálcio (por exemplo, a HA), destacam-se pela boa biocompatibilidade e pela facilidade no manuseamento. No entanto, apresentam algumas limitações, nomeadamente a falta de propriedades osteoindutoras e a reduzida moldabilidade, o que pode comprometer a sua eficácia em defeitos ósseos de maior dimensão (Fukuba et al., 2021).

Do ponto de vista do custo-benefício, tanto os materiais sintéticos como os enxertos xenógenos tendem a ser opções mais económicas e de fácil acesso quando comparados com os enxertos autógenos e alógenos, cujo custo é geralmente superior devido aos processos envolvidos na sua obtenção e preparação (Ferraz, 2023; Fukuba et al., 2021).

5. Técnicas e Métodos de Aplicação Clínica

5.1. Regeneração óssea guiada: perspetiva histórica

A ROG é uma técnica cirúrgica desenvolvida com o objetivo de estimular a formação de osso novo em áreas com defeitos ósseos, sendo frequentemente aplicada em conjunto com a colocação de implantes dentários. O princípio da ROG assenta na utilização de membranas de barreira, que impedem a invasão de tecidos que não contribuem para a formação óssea, permitindo assim que células osteogénicas cheguem ao local do defeito e promovam a regeneração óssea (figura 4) (Retzepi & Donos, 2010).

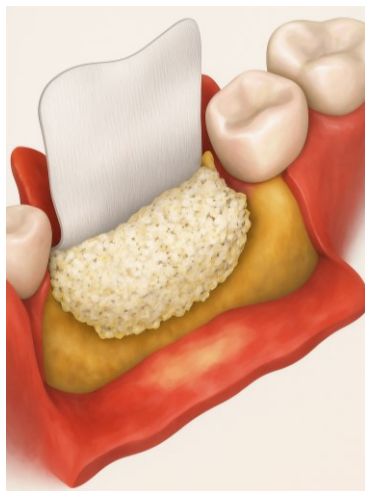


Figura 4. Técnica de ROG com membrana reabsorvível.

Representação esquemática de um enxerto ósseo particulado colocado em defeito alveolar, coberto por uma membrana de colagénio reabsorvível, usada para impedir a invasão de tecidos moles e permitir a ROG (Open AI, 2025c).

Esta abordagem tem as suas raízes na regeneração tecidual guiada, inicialmente utilizada no tratamento de lesões periodontais causadas por doenças gengivais (Nyman, 1991). Com o tempo, o conceito foi adaptado à regeneração óssea, recorrendo ao uso de membranas para criar um espaço protegido onde o osso pode regenerar-se, ao mesmo tempo que se evita a invasão de tecidos moles (Retzepi & Donos, 2010).

Durante a década de 1990, a ROG foi amplamente estudada e desenvolvida, tendo sido definidas as suas principais indicações, bem como os diferentes tipos de membranas de barreira utilizadas — reabsorvíveis e não reabsorvíveis — e os materiais de enxerto ósseo associados. De forma geral, as membranas reabsorvíveis, como as de colagénio, são preferidas em casos de regeneração horizontal, enquanto as membranas não reabsorvíveis, como as de politetrafluoretileno (PTFE), são mais indicadas para regeneração vertical da crista alveolar (figura 5) (Buser et al., 2023).

A ROG tem demonstrado ser uma técnica fiável e eficaz na regeneração de defeitos ósseos de maior dimensão, na formação de novo osso e na reconstrução de cristas alveolares atroficas, seja antes ou em simultâneo com a colocação de implantes dentários (Retzepi & Donos, 2010).

A sua evolução tem passado também por melhorias no sentido de reduzir o trauma cirúrgico e a morbilidade do paciente, bem como por avanços no conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos no processo regenerativo (Turri et al., 2016).

Em suma, a ROG é hoje uma técnica bem estabelecida e amplamente aplicada em implantologia, com um percurso de desenvolvimento sólido ao longo das últimas décadas (Buser et al., 2023; Turri et al., 2016).



Figura 5. Técnica de ROG com membrana não reabsorvível fixada. Ilustração tridimensional de regeneração óssea com biomaterial de enxerto e cobertura por membrana não reabsorvível (ex. PTFE), fixada com parafusos de titânio. Indicada para regenerações verticais, requer remoção cirúrgica posterior (Open AI, 2025b).

5.2. Abordagens cirúrgicas na regeneração óssea

A ROG é amplamente utilizada em diversas situações clínicas, como na preservação do alvéolo após extrações dentárias, no levantamento do seio maxilar e nos aumentos horizontal e vertical da crista alveolar. De forma geral, utilizam-se membranas biodegradáveis de colagénio para os casos de aumento horizontal, enquanto para aumentos verticais mais exigentes, são preferidas as membranas bioinertes de PTFE, pela sua maior estabilidade. Para acelerar a formação de osso novo, é comum recorrer a enxertos compostos que incluem fragmentos de osso autógeno, combinados com materiais de preenchimento com baixa taxa de reabsorção, o que ajuda a manter o volume ósseo ao longo do tempo (Buser et al., 2023).

Os materiais de enxerto ósseo podem ser classificados como autógenos, alógenos, xenógenos ou sintéticos. Os enxertos autógenos — recolhidos do próprio paciente — continuam a ser considerados o *gold standard*, sobretudo pelas suas propriedades biológicas únicas. No entanto, apresentam algumas desvantagens, como a disponibilidade limitada e a morbilidade associada à zona doadora. Como alternativa, os enxertos

alógenos e xenógenos, bem como os materiais sintéticos (como cerâmicas e biovidros), são frequentemente utilizados, especialmente em defeitos de pequena ou média dimensão (Ferraz, 2023).

Por fim, a engenharia de tecidos tem mostrado resultados promissores em estudos experimentais. A utilização de CTMs combinadas com biomateriais representa uma linha de investigação com grande potencial para melhorar a regeneração óssea em contextos clínicos no futuro (Gugliandolo et al., 2021).

5.3. Engenharia tecidual e scaffoldings

A engenharia de tecidos, aliada à utilização de *scaffolds*, tem vindo a revelar-se uma abordagem promissora na medicina dentária para a regeneração de tecidos dentários, orais e craniofaciais. Esta área baseia-se em três componentes fundamentais: a utilização de células apropriadas, de estruturas 3D e de fatores de crescimento. Os *scaffolds* funcionam como um suporte tridimensional, tanto a nível estrutural como biológico, criando um ambiente favorável para a ativação celular, a comunicação entre as células e a sua organização funcional. Para que cumpram eficazmente este papel, os *scaffolds* devem ser seguros, biodegradáveis, biocompatíveis, com baixa imunogenicidade, além de conseguirem suportar e promover o crescimento celular. Elementos como o grau de porosidade, o tamanho dos poros e a interconectividade entre eles são cruciais, pois influenciam diretamente o comportamento celular e o sucesso na formação do novo tecido (Sugiaman et al., 2023).

Na medicina regenerativa dentária, são utilizados diversos materiais poliméricos, tanto de origem natural como sintética, na produção destes *scaffolds*. Entre os polímeros naturais, destacam-se o alginato, a celulose, a quitosana, a seda, o colagénio, a gelatina, a fibrina, a laminina, a matriz extracelular descelularizada e o ácido hialurónico. Já entre os polímeros sintéticos, são comuns o PLA, o PGA, a PCL e o polietilenoglicol, todos explorados pelo seu potencial na regeneração de tecidos dentários (Wu et al., 2021).

A combinação de *scaffolds* com CTMs tem demonstrado um elevado potencial na regeneração de diferentes estruturas dentárias, como o complexo dentina-polpa, os tecidos periodontais, tecido ósseo e até na bioengenharia de dentes completos (Sugiaman et al., 2023). Para além disso, o avanço da impressão 3D permite hoje criar *scaffolds* personalizados, adaptados às necessidades anatómicas de cada paciente, aumentando assim a precisão e a eficácia dos tratamentos regenerativos (figura 6) (Mohd et al., 2023).

A engenharia de tecidos e a aplicação de *scaffolds* representam uma estratégia promissora para a regeneração de tecidos dentários e orais, com desenvolvimentos contínuos tanto nos materiais como nas técnicas, contribuindo para melhores resultados clínicos (Mohd et al., 2023; Wu et al., 2021).

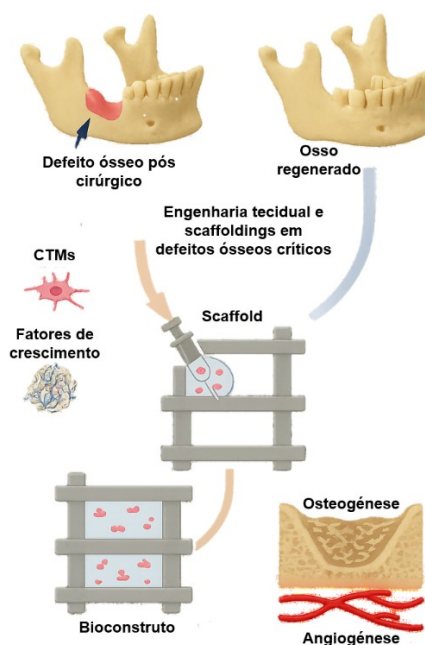


Figura 6. Aplicação da engenharia de tecidos na regeneração de defeitos ósseos críticos.

Representação esquemática de um processo de regeneração óssea para defeito pós-cirúrgico. CTMs e fatores de crescimento são combinados com *scaffolds* 3D para formar um bioconstruto. Este é implantado na área do defeito, promovendo a osteogênese e angiogênese, fundamentais para a formação de novo tecido ósseo e a recuperação funcional da estrutura mandibular. Adaptado do (Costa et al., 2023).

5.4. Uso de fatores de crescimento e terapia celular

Os fatores de crescimento e a terapia celular têm sido amplamente estudados e aplicados na área da regeneração óssea, nomeadamente em contextos de enxertos dentários. Os fatores de crescimento recombinantes humanos, como o fator de crescimento derivado de plaquetas - BB humano recombinante BB (rhPDGF) e as BMPs, desempenham um papel fundamental na estimulação de diversos processos celulares importantes para a regeneração, como a diferenciação, migração, recrutamento e proliferação celular nas zonas enxertadas (Galarraga-Vinueza et al., 2024; Li et al., 2019).

O BB (rhPDGF) tem demonstrado resultados consistentes e positivos em procedimentos de regeneração periodontal e no tratamento de recessões gengivais, promovendo tanto a cicatrização como a formação de osso novo. No entanto, a sua eficácia em áreas desdentadas ou de colocação de implantes ainda carece de evidência

científica robusta (Galarraga-Vinueza et al., 2024). A concentração habitualmente recomendada para promover a cicatrização de alvéolos após extração dentária é de 0,3 mg/ml, embora os estudos até agora não tenham demonstrado uma diferença estatisticamente significativa nos resultados (Li et al., 2019).

Quanto às rhBMPs, a rhBMP-2 são as mais utilizadas, com bons resultados na criação de novos leitos para implantes e em procedimentos de aumento ósseo. Esta proteína tem a capacidade de estimular a formação de osso novo e acelerar o processo de cicatrização, sendo particularmente útil em pacientes com capacidade de regeneração comprometida ou com limitações quanto à colheita de enxertos autógenos (Galarraga-Vinueza et al., 2024; Li et al., 2019). Apesar disso, a evidência clínica disponível ainda não permite afirmar, com certeza, que os resultados sejam superiores aos das terapias convencionais (Galarraga-Vinueza et al., 2024).

Para além dos fatores de crescimento, a terapia celular tem-se revelado promissora, nomeadamente através da aplicação de CTMs em combinação com *scaffolds*. Estudos recentes indicam que a integração de CTMs com *scaffolds* de fibrina e fatores de crescimento como o fator de crescimento concentrado pode potenciar significativamente a osteogénese e a angiogénese, contribuindo para uma regeneração óssea mais eficaz (Chen et al., 2018).

6. Desafios, Limitações e Perspetivas Futuras

6.1. Limitações dos estudos atuais

Os materiais utilizados na regeneração óssea para tratar defeitos resultantes de cirurgias em medicina dentária ainda apresentam várias limitações relevantes. Uma das principais é que grande parte da investigação disponível é feita em modelos animais, o que pode não traduzir com exatidão a forma como o organismo humano reage a esses materiais (Shiu et al., 2021).

Além disso, existe uma grande diversidade no desenho dos estudos — desde os tipos de defeitos ósseos analisados, aos materiais de enxerto utilizados e até aos métodos de avaliação aplicados. Esta variabilidade torna difícil a comparação direta entre os resultados de diferentes investigações (Ferraz, 2023).

Outra questão importante prende-se com a escassez de estudos clínicos com seguimento a longo prazo. A maioria das publicações centra-se em períodos de

acompanhamento curtos, o que não permite avaliar de forma adequada a integração e a durabilidade dos materiais ao longo do tempo. Há também uma carência de ensaios clínicos randomizados e controlados, fundamentais para gerar evidência científica mais robusta sobre a eficácia comparativa entre os diversos materiais (Calciolari et al., 2023).

A personalização dos enxertos ósseos é outro desafio. Muitos dos materiais sintéticos e biocompósitos ainda não conseguem reproduzir de forma fiel as características biológicas e mecânicas do osso natural, o que pode limitar o seu sucesso em defeitos mais complexos (Alavi et al., 2023). Além disso, embora a incorporação de fatores de crescimento e células-tronco nos enxertos esteja a ser estudada, estas estratégias continuam numa fase experimental e requerem mais investigação para que possam ser otimizadas (Gugliandolo et al., 2021).

Por fim, a falta de uniformidade nas técnicas de fabrico e nos processos de esterilização destes materiais pode afetar negativamente a sua qualidade e, conseqüentemente, o seu desempenho em contexto clínico (Cheah et al., 2021).

6.2. Desafios na tradução para a prática clínica

Uma das principais limitações na regeneração óssea é a disponibilidade reduzida de enxertos autólogos, que continuam a ser considerados o *gold standard*. Este tipo de enxerto, embora biologicamente ideal, está associado a morbilidade no local doador e é limitado pela quantidade de osso que se pode recolher do próprio paciente. Por outro lado, os enxertos alogénicos e xenogénicos — provenientes de doadores humanos ou de origem animal, apesar de constituírem alternativas viáveis, levantam preocupações como o risco de transmissão de doenças e possíveis reações imunológicas adversas, o que pode comprometer a aceitação do enxerto pelo organismo do paciente (Ferraz, 2023).

Os materiais sintéticos, como as cerâmicas e os vidros bioativos, apresentam ainda limitações em termos de osteocondutividade e capacidade de adaptação ao defeito (moldabilidade). Embora funcionem bem em defeitos menores, muitas vezes não possuem propriedades osteoindutoras suficientes para estimular uma regeneração óssea completa e funcional (Zhao et al., 2021).

A personalização dos materiais para se adaptarem às particularidades de cada defeito ósseo é outro desafio importante. Tecnologias emergentes, como a impressão 3D e a bioimpressão, têm vindo a ser estudadas para produzir *scaffolds* que imitam a estrutura

do osso natural, mas ainda existem obstáculos na sua aplicação clínica em larga escala (Nicolae et al., 2024).

Por fim, a libertação controlada de fatores de crescimento e a integração de células-tronco nos *scaffolds* são áreas que continuam em intensa investigação. No entanto, estas abordagens ainda não estão totalmente otimizadas para uma utilização clínica ampla e eficaz (Rodríguez-Merchán, 2022).

6.3. Inovações e linhas futuras de investigação

A regeneração óssea em defeitos resultantes de cirurgias na medicina dentária tem evoluído de forma significativa, graças ao desenvolvimento de novos materiais e tecnologias inovadoras. Os enxertos ósseos convencionais como os autólogos, alogénicos e xenogénicos, embora amplamente utilizados, continuam a apresentar limitações importantes, nomeadamente a disponibilidade reduzida, o risco de transmissão de doenças e a falta de adaptação personalizada ao defeito ósseo (Ferraz, 2023).

Em resposta a esses desafios, têm sido intensamente investigados e aplicados materiais sintéticos, como as cerâmicas à base de fosfato de cálcio (ex: HA e β -TCP), os vidros bioativos e diversos polímeros, devido à sua biocompatibilidade e à capacidade de orientar o crescimento ósseo (Cheah et al., 2021).

A combinação destes materiais com fatores de crescimento, células-tronco e nanomateriais tem revelado um enorme potencial, na medida em que procura replicar com maior fidelidade o processo natural de cicatrização óssea. Além disso, o avanço de tecnologias emergentes como a impressão 3D e a bioimpressão 3D tem permitido criar *scaffolds* personalizados, que podem ser enriquecidos com CTMs e fatores bioativos, promovendo uma regeneração mais eficaz e específica. A utilização do secretoma de CTMs — que inclui vesículas extracelulares e o meio condicionado — também tem mostrado resultados promissores em estudos experimentais (Gugliandolo et al., 2021).

Outra abordagem inovadora é o uso de biocompósitos, que combinam diferentes tipos de materiais de forma a otimizar tanto as propriedades mecânicas quanto biológicas dos enxertos, ultrapassando muitas das limitações dos métodos convencionais (Alavi et al., 2023). Além disso, estão a ser estudadas formas de estimulação biofísica, como o uso de campos magnéticos ou terapia laser, com o objetivo de potenciar a regeneração óssea (Saberian et al., 2024).

As inovações mais recentes na área da regeneração óssea em medicina dentária envolvem o uso de materiais sintéticos avançados, tecnologias de impressão 3D, bioimpressão, bem como a integração de células-tronco e fatores de crescimento. Estas estratégias mostram um enorme potencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes (Gugliandolo et al., 2021).

III. CONCLUSÃO

A regeneração óssea em medicina dentária tem registado avanços significativos, impulsionados pela constante evolução dos biomateriais, técnicas cirúrgicas e estratégias de engenharia tecidual. Apesar de os enxertos autógenos continuarem a ser o padrão de referência, as limitações associadas à sua colheita justificam o crescente interesse por alternativas alógenas, xenógenas e sintéticas. Cada tipo de material apresenta vantagens e desvantagens específicas, sendo a sua seleção dependente de fatores como a extensão do defeito, o estado geral do paciente e os objetivos terapêuticos.

As abordagens modernas, como os *scaffolds* personalizados, a bioimpressão e a aplicação de fatores de crescimento e células-tronco, têm vindo a mostrar resultados promissores, embora ainda careçam de validação clínica robusta a longo prazo. Além disso, permanece a necessidade de estudos mais uniformes e metodologicamente rigorosos que permitam comparar resultados e guiar a prática clínica baseada na evidência.

Assim, a investigação contínua e multidisciplinar será essencial para ultrapassar os atuais desafios e alcançar soluções regenerativas cada vez mais eficazes, seguras e adaptadas às necessidades individuais dos pacientes.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Alavi, S. E., Alavi, S. Z., Gholami, M., Sharma, A., Sharma, L. A., & Ebrahimi Shahmabadi, H. (2023). Biocomposite-based strategies for dental bone regeneration. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *136*(5), 554–568. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.04.015>
- Armiento, A. R., Hatt, L. P., Sanchez Rosenberg, G., Thompson, K., & Stoddart, M. J. (2020). Functional Biomaterials for Bone Regeneration: A Lesson in Complex Biology. *Advanced Functional Materials*, *30*(44), 1909874. <https://doi.org/10.1002/adfm.201909874>
- Battafarano, G., Rossi, M., De Martino, V., Marampon, F., Borro, L., Secinaro, A., & Del Fattore, A. (2021). Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1128. <https://doi.org/10.3390/ijms22031128>
- Berner, A., Reichert, J. C., Woodruff, M. A., Saifzadeh, S., Morris, A. J., Epari, D. R., Nerlich, M., Schuetz, M. A., & Hutmacher, D. W. (2013). Autologous vs. Allogenic mesenchymal progenitor cells for the reconstruction of critical sized segmental tibial bone defects in aged sheep. *Acta Biomaterialia*, *9*(8), 7874–7884. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.035>
- Buser, D., Urban, I., Monje, A., Kunrath, M. F., & Dahlin, C. (2023). Guided bone regeneration in implant dentistry: Basic principle, progress over 35 years, and recent research activities. *Periodontology 2000*, *93*(1), 9–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12539>
- Calciolari, E., Corbella, S., Gkraniyas, N., Viganó, M., Sculean, A., & Donos, N. (2023). Efficacy of biomaterials for lateral bone augmentation performed with guided bone regeneration. A network meta-analysis. *Periodontology 2000*, *93*(1), 77–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12531>
- Cheah, C. W., Al-Namnam, N. M., Lau, M. N., Lim, G. S., Raman, R., Fairbairn, P., & Ngeow, W. C. (2021). Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials*, *14*(20), 6123. <https://doi.org/10.3390/ma14206123>
- Chen, X., Wang, J., Yu, L., Zhou, J., Zheng, D., & Zhang, B. (2018). Effect of Concentrated Growth Factor (CGF) on the Promotion of Osteogenesis in Bone

- Marrow Stromal Cells (BMSC) in vivo. *Scientific Reports*, 8(1), 5876. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24364-5>
- Ciszyński, M., Dominiak, S., Dominiak, M., Gedrange, T., & Hadzik, J. (2023). Allogenic Bone Graft in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16598. <https://doi.org/10.3390/ijms242316598>
- Correia, F., Faria Almeida, R., Lemos Costa, A., Carvalho, J., & Felino, A. (2012). Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: Tipos enxertos. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 53(3), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2012.03.003>
- Costa, A. C., Alves, P. M., Monteiro, F. J., & Salgado, C. (2023). Interactions between Dental MSCs and Biomimetic Composite Scaffold during Bone Remodeling Followed by In Vivo Real-Time Bioimaging. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1827. <https://doi.org/10.3390/ijms24031827>
- Elboraey, M. O., Alqutaibi, A. Y., Aboalrejal, A. N., Borzangy, S., Zafar, M. S., Al-Gabri, R., Alghauli, M. A., & Ramalingam, S. (2025). Regenerative approaches in alveolar bone augmentation for dental implant placement: Techniques, biomaterials, and clinical decision-making: A comprehensive review. *Journal of Dentistry*, 154, 105612. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105612>
- 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>
- ElHawary, H., Baradaran, A., Abi-Rafeh, J., Vorstenbosch, J., Xu, L., & Efanov, J. I. (2021). Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(03), 198–203. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732334>
- Ercal, P., & Pekozer, G. G. (2020). A Current Overview of Scaffold-Based Bone Regeneration Strategies with Dental Stem Cells. Em K. Turksen (Ed.), *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 9* (Vol. 1288, pp. 61–85). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/5584_2020_505
- Eriksson, A., Burcharth, J., & Rosenberg, J. (2013). Animal derived products may conflict with religious patients' beliefs. *BMC Medical Ethics*, 14(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-48>

- Ferraz, M. P. (2023). Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials. *Materials*, 16(11), 4117. <https://doi.org/10.3390/ma16114117>
- Fukuba, S., Okada, M., Nohara, K., & Iwata, T. (2021). Alloplastic Bone Substitutes for Periodontal and Bone Regeneration in Dentistry: Current Status and Prospects. *Materials*, 14(5), 1096. <https://doi.org/10.3390/ma14051096>
- Futran, N. D., & Mendez, E. (2006). Developments in reconstruction of midface and maxilla. *The Lancet Oncology*, 7(3), 249–258. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70616-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70616-7)
- Galarraga-Vinueza, M. E., Barootchi, S., Nevins, M. L., Nevins, M., Miron, R. J., & Tavelli, L. (2024). Twenty-five years of recombinant human growth factors rhPDGF-BB and rhBMP-2 in oral hard and soft tissue regeneration. *Periodontology 2000*, 94(1), 483–509. <https://doi.org/10.1111/prd.12522>
- Garimella, A., Ghosh, S. B., & Bandyopadhyay-Ghosh, S. (2025). Biomaterials for bone tissue engineering: Achievements to date and future directions. *Biomedical Materials*, 20(1), 012001. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ad967c>
- Gugliandolo, A., Fonticoli, L., Trubiani, O., Rajan, T. S., Marconi, G. D., Bramanti, P., Mazzon, E., Pizzicannella, J., & Diomedede, F. (2021). Oral Bone Tissue Regeneration: Mesenchymal Stem Cells, Secretome, and Biomaterials. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5236. <https://doi.org/10.3390/ijms22105236>
- Hämmerle, C. H. F., & Tarnow, D. (2018). The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12955>
- Hassan, M. N., Yassin, M. A., Suliman, S., Lie, S. A., Gjengedal, H., & Mustafa, K. (2019). The bone regeneration capacity of 3D-printed templates in calvarial defect models: A systematic review and meta-analysis. *Acta Biomaterialia*, 91, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.04.017>
- Hoornaert, A., d'Arros, C., Heymann, M.-F., & Layrolle, P. (2016). Biocompatibility, resorption and biofunctionality of a new synthetic biodegradable membrane for guided bone regeneration. *Biomedical Materials*, 11(4), 045012. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/11/4/045012>
- Hosseinpour, S., Fekrazad, R., Arany, P. R., & Ye, Q. (2019). Molecular impacts of photobiomodulation on bone regeneration: A systematic review. *Progress in*

- Biophysics and Molecular Biology*, 149, 147–159.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.04.005>
- Houaoui, A., Szczodra, A., Lallukka, M., El-Guermah, L., Agniel, R., Pauthe, E., Massera, J., & Boissiere, M. (2021). New Generation of Hybrid Materials Based on Gelatin and Bioactive Glass Particles for Bone Tissue Regeneration. *Biomolecules*, 11(3), 444. <https://doi.org/10.3390/biom11030444>
- Inchingolo, F., Hazballa, D., Inchingolo, A. D., Malcangi, G., Marinelli, G., Mancini, A., Maggiore, M. E., Bordea, I. R., Scarano, A., Farronato, M., Tartaglia, G. M., Lorusso, F., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2022). Innovative Concepts and Recent Breakthrough for Engineered Graft and Constructs for Bone Regeneration: A Literature Systematic Review. *Materials*, 15(3), 1120. <https://doi.org/10.3390/ma15031120>
- Jeong, H.-J., Gwak, S.-J., Seo, K. D., Lee, S., Yun, J.-H., Cho, Y.-S., & Lee, S.-J. (2020). Fabrication of Three-Dimensional Composite Scaffold for Simultaneous Alveolar Bone Regeneration in Dental Implant Installation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1863. <https://doi.org/10.3390/ijms21051863>
- Jose, G., Shalumon, K. T., Liao, H.-T., Kuo, C.-Y., & Chen, J.-P. (2020). Preparation and Characterization of Surface Heat Sintered Nanohydroxyapatite and Nanowhitlockite Embedded Poly (Lactic-co-glycolic Acid) Microsphere Bone Graft Scaffolds: In Vitro and in Vivo Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 528. <https://doi.org/10.3390/ijms21020528>
- Junqueira, L. C. U., & Carneiro, J. (2013). *Histologia básica I* (12^a).
- Kan, J. Y. K., Rungcharassaeng, K., Sclar, A., & Lozada, J. L. (2007). Effects of the Facial Osseous Defect Morphology on Gingival Dynamics After Immediate Tooth Replacement and Guided Bone Regeneration: 1-Year Results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(7), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.04.006>
- Kaur, G., Kumar, V., Bairo, F., Mauro, J. C., Pickrell, G., Evans, I., & Bretcanu, O. (2019). Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges. *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109895. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109895>
- Kim, H. D., Jang, H. L., Ahn, H.-Y., Lee, H. K., Park, J., Lee, E., Lee, E. A., Jeong, Y.-H., Kim, D.-G., Nam, K. T., & Hwang, N. S. (2017). Biomimetic whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration. *Biomaterials*, 112, 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.10.009>

- Le, B., Nurcombe, V., Cool, S., Van Blitterswijk, C., De Boer, J., & LaPointe, V. (2017). The Components of Bone and What They Can Teach Us about Regeneration. *Materials*, *11*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/ma11010014>
- Li, F., Yu, F., Liao, X., Wu, C., Wang, Y., Li, C., Lou, F., Li, B., Yin, B., Wang, C., & Ye, L. (2019). Efficacy of Recombinant Human BMP2 and PDGF-BB in Orofacial Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*(1), 8073. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44368-z>
- Li, Q., Yang, G., Li, J., Ding, M., Zhou, N., Dong, H., & Mou, Y. (2020). Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: A network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, *11*(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01938-7>
- Liu, J., Ruan, J., Weir, M. D., Ren, K., Schneider, A., Wang, P., Oates, T. W., Chang, X., & Xu, H. H. K. (2019). Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*, *8*(6), 537. <https://doi.org/10.3390/cells8060537>
- Lodoso-Torrecilla, I., Van Den Beucken, J. J. J. P., & Jansen, J. A. (2021). Calcium phosphate cements: Optimization toward biodegradability. *Acta Biomaterialia*, *119*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.013>
- Lopes, D., Martins-Cruz, C., Oliveira, M. B., & Mano, J. F. (2018). Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*, *185*, 240–275. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.028>
- Lorenz, J., Kubesch, A., Al-Maawi, S., Schwarz, F., Sader, R. A., Schlee, M., & Ghanaati, S. (2018). Allogeneic bone block for challenging augmentation—A clinical, histological, and histomorphometrical investigation of tissue reaction and new bone formation. *Clinical Oral Investigations*, *22*(9), 3159–3169. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2407-0>
- Maruyama, M., Rhee, C., Utsunomiya, T., Zhang, N., Ueno, M., Yao, Z., & Goodman, S. B. (2020). Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 386. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00386>
- Miron, R. J. (2024). Optimized bone grafting. *Periodontology 2000*, *94*(1), 143–160. <https://doi.org/10.1111/prd.12517>
- Miron, R. J., Sculean, A., Shuang, Y., Bosshardt, D. D., Gruber, R., Buser, D., Chandad, F., & Zhang, Y. (2016). Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autografts, xenografts, and DFDBA.

- Clinical Oral Implants Research*, 27(6), 668–675.
<https://doi.org/10.1111/clr.12647>
- Miron, R. J., Zhang, Q., Sculean, A., Buser, D., Pippenger, B. E., Dard, M., Shirakata, Y., Chandad, F., & Zhang, Y. (2016). Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. *Clinical Oral Investigations*, 20(8), 2259–2265.
<https://doi.org/10.1007/s00784-016-1724-4>
- Mohd, N., Razali, M., Fauzi, M. B., & Abu Kasim, N. H. (2023). In Vitro and In Vivo Biological Assessments of 3D-Bioprinted Scaffolds for Dental Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12881.
<https://doi.org/10.3390/ijms241612881>
- Moraschini, V., De Almeida, D. C. F., Calasans-Maia, M. D., Kischinhevsky, I. C. C., Louro, R. S., & Granjeiro, J. M. (2020). Immunological response of allogeneic bone grafting: A systematic review of prospective studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(5), 395–403. <https://doi.org/10.1111/jop.12998>
- Nauth, A., Schemitsch, E., Norris, B., Nollin, Z., & Watson, J. T. (2018). Critical-Size Bone Defects: Is There a Consensus for Diagnosis and Treatment? *Journal of Orthopaedic Trauma*, 32(3), S7–S11.
<https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001115>
- Neves, N., Linhares, D., Costa, G., Ribeiro, C. C., & Barbosa, M. A. (2017). In vivo and clinical application of strontium-enriched biomaterials for bone regeneration: A systematic review. *Bone & Joint Research*, 6(6), 366–375.
<https://doi.org/10.1302/2046-3758.66.BJR-2016-0311.R1>
- Nicolae, C.-L., Pîrvulescu, D.-C., Niculescu, A.-G., Epistatu, D., Mihaiescu, D. E., Antohi, A. M., Grumezescu, A. M., & Croitoru, G.-A. (2024). An Up-to-Date Review of Materials Science Advances in Bone Grafting for Oral and Maxillofacial Pathology. *Materials*, 17(19), 4782.
<https://doi.org/10.3390/ma17194782>
- Nyman, S. (1991). Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(6), 494–498.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb02322.x>
- Open AI. (2025a, maio 29). *Representação de defeito ósseo mandibular em forma de U [Imagem gerada por inteligência artificial]. ChatGPT.*
- Open AI. (2025b, maio 29). *Técnica de ROG com membrana não reabsorvível fixada [Imagem gerada por inteligência artificial]. ChatGPT.*

- Open AI. (2025c, maio 29). *Técnica de ROG com membrana reabsorvível. [Imagem gerada por inteligência artificial]. ChatGPT.*
- Pappalardo, M., Tsao, C.-K., Tsang, M. L., Zheng, J., Chang, Y.-M., & Tsai, C.-Y. (2018). Long-term outcome of patients with or without osseointegrated implants after resection of mandibular ameloblastoma and reconstruction with vascularized bone graft: Functional assessment and quality of life. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, *71*(7), 1076–1085. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.03.008>
- Paul, G. R., Vallaster, P., Rüegg, M., Scheuren, A. C., Tourolle, D. C., Kuhn, G. A., Wehrle, E., & Müller, R. (2022). Tissue-Level Regeneration and Remodeling Dynamics are Driven by Mechanical Stimuli in the Microenvironment in a Post-Bridging Loaded Femur Defect Healing Model in Mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 856204. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856204>
- Rasch, A., Naujokat, H., Wang, F., Seekamp, A., Fuchs, S., & Klüter, T. (2019). Evaluation of bone allograft processing methods: Impact on decellularization efficacy, biocompatibility and mesenchymal stem cell functionality. *PLOS ONE*, *14*(6), e0218404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218404>
- Retzeppi, M., & Donos, N. (2010). Guided Bone Regeneration: Biological principle and therapeutic applications. *Clinical Oral Implants Research*, *21*(6), 567–576. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01922.x>
- Rodríguez-Merchán, E. C. (2022). Bone Healing Materials in the Treatment of Recalcitrant Nonunions and Bone Defects. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(6), 3352. <https://doi.org/10.3390/ijms23063352>
- Rombouts, C., Jeanneau, C., Camilleri, J., Laurent, P., & About, I. (2016). Characterization and angiogenic potential of xenogeneic bone grafting materials: Role of periodontal ligament cells. *Dental Materials Journal*, *35*(6), 900–907. <https://doi.org/10.4012/dmj.2016-005>
- Saberian, E., Jenča, A., Zafari, Y., Jenča, A., Petrášová, A., Zare-Zardini, H., & Jenčová, J. (2024). Scaffold Application for Bone Regeneration with Stem Cells in Dentistry: Literature Review. *Cells*, *13*(12), 1065. <https://doi.org/10.3390/cells13121065>
- Schemitsch, E. H. (2017). Size Matters: Defining Critical in Bone Defect Size! *Journal of Orthopaedic Trauma*, *31*(5), S20–S22. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000978>

- Schmidt, A. H. (2021). Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury*, 52, S18–S22. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.043>
- Sculean, A., Stavropoulos, A., & Bosshardt, D. D. (2019). Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 70–81. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13075>
- Shiu, S.-T., Lee, W.-F., Chen, S.-M., Hao, L.-T., Hung, Y.-T., Lai, P.-C., & Feng, S.-W. (2021). Effect of Different Bone Grafting Materials and Mesenchymal Stem Cells on Bone Regeneration: A Micro-Computed Tomography and Histomorphometric Study in a Rabbit Calvarial Defect Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8101. <https://doi.org/10.3390/ijms22158101>
- Sordi, M. B., Cruz, A., Fredel, M. C., Magini, R., & Sharpe, P. T. (2021). Three-dimensional bioactive hydrogel-based scaffolds for bone regeneration in implant dentistry. *Materials Science and Engineering: C*, 124, 112055. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112055>
- Stopa, Z., Siewert-Gutowska, M., Abed, K., Szubińska-Lelonkiewicz, D., Kamiński, A., & Fiedor, P. (2018). Evaluation of the Safety and Clinical Efficacy of Allogeneic Bone Grafts in the Reconstruction of the Maxilla and Mandible. *Transplantation Proceedings*, 50(7), 2199–2201. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.122>
- Strauss, F.-J., Nasirzade, J., Kargarpoor, Z., Stähli, A., & Gruber, R. (2020). Effect of platelet-rich fibrin on cell proliferation, migration, differentiation, inflammation, and osteoclastogenesis: A systematic review of in vitro studies. *Clinical Oral Investigations*, 24(2), 569–584. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03156-9>
- Sugiaman, V. K., Jeffrey, Naliani, S., Pranata, N., Djuanda, R., & Saputri, R. I. (2023). Polymeric Scaffolds Used in Dental Pulp Regeneration by Tissue Engineering Approach. *Polymers*, 15(5), 1082. <https://doi.org/10.3390/polym15051082>
- Sun, X., Liu, C., Shi, Y., Li, C., Sun, L., Hou, L., & Wang, X. (2019). The assessment of xenogeneic bone immunotoxicity and risk management study. *BioMedical Engineering OnLine*, 18(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0729-z>
- Tan, S. H. S., Wong, J. R. Y., Sim, S. J. Y., Tjio, C. K. E., Wong, K. L., Chew, J. R. J., Hui, J. H. P., & Toh, W. S. (2020). Mesenchymal stem cell exosomes in bone regenerative strategies—A systematic review of preclinical studies. *Materials Today Bio*, 7, 100067. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100067>

- Tomasi, C., Regidor, E., Ortiz-Vigón, A., & Derks, J. (2019). Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, *46*(S21), 340–356. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13070>
- Turri, A., Elgali, I., Vazirisani, F., Johansson, A., Emanuelsson, L., Dahlin, C., Thomsen, P., & Omar, O. (2016). Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment. *Biomaterials*, *84*, 167–183. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.034>
- Urban, I. A., Montero, E., Monje, A., & Sanz-Sánchez, I. (2019). Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, *46*(S21), 319–339. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13061>
- Valencia-Llano, C. H., López-Tenorio, D., & Grande-Tovar, C. D. (2022). Biocompatibility Assessment of Two Commercial Bone Xenografts by In Vitro and In Vivo Methods. *Polymers*, *14*(13), 2672. <https://doi.org/10.3390/polym14132672>
- Wu, D. T., Munguia-Lopez, J. G., Cho, Y. W., Ma, X., Song, V., Zhu, Z., & Tran, S. D. (2021). Polymeric Scaffolds for Dental, Oral, and Craniofacial Regenerative Medicine. *Molecules*, *26*(22), 7043. <https://doi.org/10.3390/molecules26227043>
- Zhao, R., Yang, R., Cooper, P. R., Khurshid, Z., Shavandi, A., & Ratnayake, J. (2021). Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*, *26*(10), 3007. <https://doi.org/10.3390/molecules26103007>
- Zhu, G., Zhang, T., Chen, M., Yao, K., Huang, X., Zhang, B., Li, Y., Liu, J., Wang, Y., & Zhao, Z. (2021). Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone-tissue engineering scaffolds. *Bioactive Materials*, *6*(11), 4110–4140. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.043>