



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REGENERAÇÃO ÓSSEA EM ALVÉOLOS ATRÓFICOS PARA  
POSTERIOR REABILITAÇÃO DENTÁRIA COM IMPLANTES  
OSTEOINTEGRADOS**

Trabalho submetido por  
**Rui Miguel Santos Paixão**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REGENERAÇÃO ÓSSEA EM ALVÉOLOS ATRÓFICOS PARA  
POSTERIOR REABILITAÇÃO DENTÁRIA COM IMPLANTES  
OSTEOINTEGRADOS**

Trabalho submetido por  
**Rui Miguel Santos Paixão**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Mestre João Carvalho Gomes**

**Setembro 2019**



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Mestre João Carvalho Gomes, por ter aceitado o meu convite e participado ativamente na elaboração deste trabalho. Agradeço-lhe todo o apoio, paciência e incentivo ao longo destes meses, um sincero obrigado.

Em segundo lugar gostava de agradecer a todos os funcionários e professores que me ajudaram ao longo deste percurso académico. Em especial à Professora Doutora Maria Alzira Cavacas pelo apoio, conhecimento partilhado e amizade.

Aos meus amigos de Évora que sempre me fizeram companhia e desejaram o meu sucesso.

Ao grupo de amigos que fiz durante este percurso académico, obrigado por me ajudarem a ser uma pessoa melhor e partilharem momentos únicos comigo. Desejo-vos toda a sorte nesta nova etapa que se aproxima e que este grupo de amigos perdure, obrigado.

Por fim, mas não menos relevante, a minha família, aos meus pais pela oportunidade e sacrifícios realizados ao longo destes 5 anos, por todo o apoio, confiança e ajuda. Ao meu irmão, o meu ídolo, por toda a ajuda incondicional na realização deste trabalho. Nunca terei como agradecer por tudo, obrigado.



**Resumo:**

A extração dentária é um dos procedimentos mais frequentemente realizados em medicina dentária, tendo como consequências a perda óssea alveolar, bem como alterações do contorno dos tecidos moles sobrepostos ao alvéolo. Assim, a escolha de uma reabilitação com recurso a implantes osteointegrados, onde a quantidade e qualidade ósseas são tão importantes, implica antecipar a perda óssea pós-extração.

O uso de técnicas de regeneração óssea guiada em alvéolos pós-extração dentária permitem melhorar as condições do rebordo alveolar. Uma das formas de substituir tecido ósseo perdido é através do uso de enxertos de forma a promover a formação e regeneração óssea. A escolha do enxerto depende das dimensões do defeito ósseo associado, forma, volume e manipulação clínica. Os enxertos podem-se classificar consoante a sua proveniência em autoenxertos, aloenxertos ou homoenxertos, xenoenxertos, e aloplásticos. Os autoenxertos - ou enxertos autólogos - são obtidos a partir do mesmo indivíduo onde se vai colocar o enxerto; nos aloenxertos, o material é extraído de um indivíduo da mesma espécie mas diferente do recetor; no caso dos xenoenxertos, o material é proveniente de uma espécie diferente da humana; por fim, os materiais aloplásticos, materiais sintéticos.

O presente trabalho tem como objetivo descrever as várias técnicas e biomateriais referidos na literatura atual para a regeneração óssea de alvéolos atróficos.

**Palavras-chave:** osso alveolar, biomateriais, regeneração óssea, enxertos.



**Abstract:**

Tooth extraction is one of the most often performed procedures in dentistry, one that leads to socket bone loss and changes in the contour of soft tissue overlapping the socket. Thus, choosing osteointegrated implants rehabilitation, where bone quantity and quality are so important, implies anticipating post-extraction bone loss.

The use of guided bone regeneration techniques in the alveolus after a tooth extraction improves the conditions of the alveolar ridge. One of the ways to replace bone tissue is through the use of grafts to promote bone formation and regeneration. The choice of graft to apply depends on its shape, volume, clinical manipulation, and the dimensions of the associated bone defect. Grafts can be classified according to their origin in: autografts, allografts or homografts, xenografts, and alloplastics. Autografts - or autologous grafts - are obtained from the same individual where the graft will be placed; with allografts, the material is extracted from an individual of the same species but different from the receiver; in the case of xenografts, the material comes from a different species other than the human species; lastly, alloplastic materials, synthetic materials.

The present work aims to describe the various biomaterials and techniques referred in the current literature related to bone regeneration of atrophic sockets.

**Keywords:** alveolar bone, biomaterials, bone regeneration, grafts.



# Índice Geral

<b>I. Introdução</b> .....	11
<b>II. Desenvolvimento</b> .....	13
2.1. Periodonto.....	13
2.2. Estrutura do Tecido Ósseo.....	15
2.3. Crescimento Ósseo .....	17
2.4. Homeostase Óssea .....	18
2.5. Cicatrização Óssea.....	20
2.5.1. Fase Inflamatória .....	20
2.5.2. Fase Proliferativa .....	22
2.5.3. Fase de Remodelação .....	22
2.5.4. Cicatrização Óssea Primária e Secundária .....	23
2.5.5. Regeneração Óssea Alveolar Pós-Extração Dentária .....	23
2.5.6. Fatores que Influenciam a Cicatrização Óssea .....	24
2.5.6.1. Antirreabsortivos Ósseos e Antiangiogénicos.....	25
2.6. Doenças que Interferem na Regeneração Óssea.....	28
2.6.1. Osteoporose .....	28
2.6.2. Diabetes <i>Mellitus</i> .....	28
2.7. Fatores que Aceleram a Cicatrização .....	29
2.7.1 Fatores Biológicos .....	29
2.7.1.1. Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas.....	30
2.7.1.2. Fator de Crescimento Endotelial Vascular .....	31
2.7.1.3. Fator de Crescimento Transformador Beta .....	31
2.7.1.4. Proteínas Ósseas Morfogenéticas .....	31
2.7.1.5. Fator de Crescimento Fibroblasto .....	32
2.7.2. Técnicas usadas na cirurgia que aceleram a cicatrização .....	33
2.7.2.1. Plasma Rico em Plaquetas.....	33
2.7.2.2. O Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos .....	34
2.8. Biomateriais.....	35
2.9. Regeneração Óssea Guiada .....	36
2.10. Enxertos.....	37
2.10.1. Enxertos Autólogos .....	41
2.10.2. Aloenxertos.....	43
2.10.3. Xenoenxertos .....	45
2.10.4. Materiais Aloplásticos .....	46
2.10.4.1. Hidrogel.....	46

2.10.4.2. Cerâmicas .....	47
2.10.4.2.1. Hidroxiapatite .....	48
2.10.4.2.2. Sulfato de Cálcio .....	48
2.10.4.2.3. Fosfato de Tricálcio .....	49
2.10.4.2.4. Fosfato de Cálcio Bifásico.....	49
2.10.4.3. Biovidro ou Vidro Bioativo.....	49
2.10.4.4. Metais .....	50
2.10.4.5. Polímeros .....	50
2.10.4.6. Quitosano.....	500
2.10.4.7. Alginato .....	511
2.10.4.8. Ácido Hialurónico .....	511
2.10.4.9. Compósitos .....	522
2.11. Membranas .....	52
<b>III. Conclusão.....</b>	<b>55</b>
<b>IV. Bibliografia .....</b>	<b>57</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Células e processos biológicos envolvidos na cicatrização de fraturas ósseas.....	22
<b>Figura 2</b> - Esquema dos diferentes materiais de enxerto consoante a sua origem natural ou sintética.....	46

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> – Fases da cicatrização óssea: inflamatória, proliferativa e de remodelação.....	20
<b>Tabela 2</b> - Fatores de crescimento e a sua origem e função biológica.....	29
<b>Tabela 3</b> – Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de enxerto.....	40
<b>Tabela 4</b> - Materiais de enxerto e suas características.....	41
<b>Tabela 5</b> – Vantagens e desvantagens dos enxertos autólogos .....	42

## **Lista de Abreviaturas/Siglas**

**BMP** - Proteínas ósseas morfogenéticas

**CPC** - Cimentos de fosfato de cálcio

**DBBM** - Matriz de osso bovino desproteïnizada

**DMB** - Matriz de osso desmineralizada

**DFDBA** - Aloenxerto com osso liofilizado e desmineralizado

**ECM** - Matriz extracelular

**e-PTFE** - Politetrafluoretileno expandido

**FFB** - Osso fresco congelado

**FDBA** - Aloenxerto com osso liofilizado

**GBR** - Regeneração óssea guiada

**HA** - Hidroxiapatite

**HLA** - Ácido hialurônico

**PDGF** - Factor de crescimento derivado de plaquetas

**IGF** - Fator de crescimento semelhante à insulina

**IL** - Interleucina

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

**M-CSF** - Fator estimulante de colónias de macrófagos

**MEC** - Matriz extracelular

**MRONJ** - Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos

**MSCs** - Células estaminais mesenquimais

**n-PTFE** - Politetrafluoretileno expandido denso

**OPG** - Osteoprotegerina

**PGA** - Ácido poliglicólico

**PLA** - Ácido polilático

**PRP** - Plasma rico em plaquetas

**RANK** - Recetor ativador do fator nuclear kappa- $\beta$

**RANKL** - Recetor ativador do fator nuclear kappa- $\beta$  ligante

**TGF- $\beta$**  - Fator de crescimento transformador- $\beta$

**TNF- $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral- $\alpha$

**VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular**

## I. Introdução

Os egípcios foram um dos primeiros povos a recorrer à cirurgia dentária e à cirurgia óssea, havendo diversos relatos de cirurgias ortopédicas realizadas em várias partes do esqueleto, incluindo as regiões maxilar e mandibular (Leeuwenhoek, Blake, Tenon, & Cuvier, 2017).

Por outro lado, na Época Medieval encontramos a famosa pintura *O Milagre da Perna Negra*, que retrata o milagre de São Cosme e de São Damião, no qual se evidencia o transplante de um membro de um etíope (Donati, Zolezzi, Tomba, & Viganò, 2007).

Em 1668, o cirurgião holandês Job Van Meekeren realizou o primeiro enxerto ósseo documentado recorrendo a um xenoenxerto para tratar um defeito no crânio de um soldado ferido, usando o osso de um cão (Griffin et al., 2015).

Em 1861, Leopold Ollier estudou o processo da regeneração óssea e publicou o *Traité de la Régénération des Os*, documento que descreve o conceito de enxerto ósseo pela primeira vez (Donati, Zolezzi, Tomba, & Viganò, 2007).

Um dos objetivos da reabilitação oral é o tratamento do edentulismo de forma a devolver ao doente função e estética. Independentemente da necessidade de reabilitação oral, seja devido a trauma, infeção ou deformidade genética, o sucesso do tratamento baseia-se na regeneração previsível e duradoura do tecido perdido/danificado. A cavidade oral apresenta características únicas, sendo um sistema aberto que permite trocas entre o corpo e o ambiente externo, acolhendo uma flora vasta e variada (Calciolari & Donos, 2018)

No último século, o aparecimento dos implantes dentários revolucionou a abordagem da reabilitação oral. Após o trabalho de Branemark na década de setenta, surgiu o conceito de osteointegração, sendo descrito como uma conexão direta, estrutural e funcional entre osso vivo e a superfície de um implante. Histologicamente, assemelha-se a um processo de anquilose, havendo portanto ausência de tecido fibroso ou conjuntivo entre o osso e a superfície do implante (Calciolari & Donos, 2018).

Associado ao aumento da esperança média de vida e ao aparecimento de alternativas no tratamento dentário para dentes ausentes, tem sido observado nas últimas décadas um

aumento de procedimentos para regeneração/aumento ósseo, que permitem as referidas reabilitações. Paralelamente, assistiu-se a uma evolução tanto nos protocolos de carga de implantes como nos resultados estéticos, o que foi possível graças a estratégias de tratamento personalizadas e adaptadas a cada indivíduo (Calciolari & Donos, 2018).

Graças à introdução da engenharia de tecidos por Langer e Vacanti em 1993 e do conceito de regeneração guiada por Karring et al, no mesmo ano, tornou-se recorrente desde essa altura a utilização de biomateriais na regeneração tecidual guiada e na regeneração óssea guiada (Andreia, Dinischiotub, Didilescua, Ionitac, Demetrescu, 2018).

## II. Desenvolvimento

### 2.1. Periodonto

O periodonto compreende as estruturas que suportam o dente na mandíbula e na maxila. Consiste no osso alveolar, no cimento radicular, no ligamento periodontal e na gengiva, estando sujeito a alterações morfológicas devido ao envelhecimento ou a processos patológicos (Zhuang, Lin, & Yu, 2019).

Osso alveolar é um dos constituintes do periodonto, sendo responsável pelo suporte e pela proteção dos dentes. Tem uma composição semelhante a outros tecidos ósseos, apresentando 60% de material inorgânico, 25% de material orgânico e 15% de água (Danijela Menicanin, K. Hynes, J. Han, S. Gronthos, 2015).

O cimento radicular é um tecido avascular mineralizado que cobre a superfície da raiz, ligando o dente ao alvéolo ósseo através do ligamento periodontal. A sua composição é sobretudo inorgânica, contendo hidroxiapatite, fosfato de cálcio amorfo e uma matriz orgânica constituída por colagénio tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas e água. Em saúde periodontal este não é visível, mas em situações de recessão gengival acompanhada por perda óssea é possível a sua observação. Tem uma espessura máxima na região apical do dente e mínima ao nível da junção esmalte-cimento (Arzate, Zeichner-David, & Mercado-Celis, 2015).

Existem dois tipos de cimento: o cimento celular ou primário e o cimento acelular ou secundário, tendo diferentes funções e localizações. O cimento acelular envolve as fibras do ligamento periodontal e reveste a porção cervical da raiz, permitindo a fixação do dente. Por outro lado, o cimento celular envolve a porção apical da raiz e permite absorver/suportar cargas mecânicas (Leeuwenhoek et al., 2017).

Podemos descrever três configurações anatómicas diferentes entre o cimento e o esmalte: sobreposição, no qual o cimento cobre o esmalte; topo-a-topo, na qual o cimento e o

esmalte estão ao mesmo nível; e uma separação/fenda, onde existe um espaço entre os dois tecidos (Andreia, Dinischiotub, Didilescua, Ionitac, Demetrescu, 2018).

A gengiva é o tecido mole da cavidade oral que cobre o processo alveolar, sendo constituída por: epitélio gengival externo, epitélio do sulco, epitélio de união e tecido conjuntivo gengival. A sua função é proteger o dente e os tecidos circunjacentes da cavidade oral. Podemos classificar a gengiva como livre, interdentária ou aderida, consoante a sua localização (Kim et al., 2014).

A gengiva queratinizada (gengiva livre e aderida) estende-se da margem gengival à junção mucogengival sendo constituída por tecido conjuntivo denso e rico em colagénio, revestido por epitélio queratinizado ligado ao periósteo (Moraschini, Luz, Velloso, & Barboza, 2017).

O tecido queratinizado confere proteção aos dentes, ao formar uma barreira física entre o ambiente oral e os tecidos conjuntivos subjacentes do periodonto. Durante a higiene oral este tecido possibilita uma maior resistência as forças mastigatórias e de fricção. Por outro lado, uma quantidade insuficiente deste tecido pode levar a uma maior acumulação de placa, inflamação gengival, recessão e perda óssea (Moraschini et al., 2017).

O ligamento periodontal é constituído por células do tecido conjuntivo, mais especificamente fibroblastos que formam as fibras de colagénio e auxiliam o processo de remodelação. É responsável por proteger e prevenir que o dente seja danificado por sobrecarga mecânica e desgaste (Jong, Bakker, Everts, & Smit, 2017).

O ligamento periodontal possibilita a ligação da raiz do dente ao processo alveolar, unindo o cemento ao alvéolo através de tecido fibroso conjuntivo colagénio tipo I, designado *fibras de Sharpey* (Jiang et al., 2016).

Graças à permeabilidade do epitélio juncional, pode ocorrer a invasão de microrganismos e toxinas nos tecidos, o que pode levar a uma inflamação gengival. Durante o processo inflamatório, devido ao aumento de sangue na zona afetada, surge também um aumento do número de leucócitos e antitoxinas de forma a combater a invasão bacteriana. Esta inflamação gengival pode ser observada clinicamente por hemorragia à sondagem, com o uso de fio dentário ou através de uma simples escovagem (Andreia, Dinischiotub, Didilescua, Ionitac, Demetrescu, 2018).

Com a progressão da inflamação assiste-se a uma diminuição na espessura do epitélio juncional, sendo mais suscetível a traumatismos. Quando o ligamento periodontal é afetado, é diagnosticada periodontite, sendo a perda da inserção epitelial e a presença de bolsas alguns dos sinais clínicos mais relevantes (Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017).

A periodontite induz a migração de células inflamatórias que produzem mediadores químicos, como a interleucina 6 (IL-6) e o recetor ativador do fator nuclear kappa-β ligante (RANKL), que estimulam a migração dos osteoclastos e que, por sua vez, levam a uma maior reabsorção óssea no osso alveolar, contribuindo para a perda de inserção dos dentes e para a progressão da periodontite (Florencio-silva et al., 2015).

Com o avançar da periodontite, o osso alveolar é afetado, comprometendo o suporte do dente e aumentando a sua mobilidade. O tratamento periodontal, embora permita evitar a progressão da doença, não permite recuperar o tecido epitelial perdido inicialmente (Penoni et al., 2018).

## **2.2. Estrutura do Tecido Ósseo**

O osso apresenta várias funções cruciais para o nosso organismo, tais como: a homeostase de minerais, armazenando minerais como o fosfato e o cálcio; a locomoção, a capacidade de carga e a proteção de órgãos internos, tecidos moles e músculos do corpo. Estas capacidades devem-se à própria arquitetura do osso e à rigidez do tecido ósseo, que é influenciada diretamente pelo seu conteúdo mineral (W. Wang & Yeung, 2017).

Existem dois tipos de tecido ósseo: o osso esponjoso e o osso cortical. O osso esponjoso encontra-se nos ossos planos, cubóides e nas extremidades dos ossos longos, e o osso cortical está presente nas camadas externas dos ossos longos. Enquanto que os ossos planos e cubóides desempenham uma função protetora, os ossos longos são responsáveis pela sustentação do peso corpo, contribuindo para a sua estabilidade e para a função física (Riches et al., 2017).

O osso esponjoso é formado por uma rede trabecular e apresenta medula óssea a preencher o seu espaço interno. Por sua vez, o osso cortical é constituído, entre outros componentes, por minerais cristalinos inorgânicos. A idade, localização anatómica e

qualidade do osso influenciam as propriedades mecânicas do osso, sendo as mais importantes a força e a elasticidade (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

O osso é constituído por células, lípidos e uma matriz extracelular (MEC). Cerca de 20% da sua totalidade é água, enquanto que as substâncias inorgânicas representam 65-70% e as orgânicas constituem apenas 30-35% do osso (Oryan, Monazzah, & Bigham-sadegh, 2015).

A componente inorgânica é constituída principalmente por fosfato de cálcio (85 – 90%), carbonato de cálcio (8 – 10%), fosfato de magnésio (1,5%) e fluoreto de cálcio (0,3%) (Lichte, Pape, Pufe, Kobbe, & Fischer, 2011).

Os componentes celulares do osso são os osteócitos, os osteoblastos, os osteoclastos e as células precursoras osteogénicas, sendo os dois primeiros originados a partir do processo de diferenciação das células estaminais mesenquimais (MSCs) (Oryan et al., 2015).

Os osteócitos são as células mais abundantes no osso, compreendendo 90-95% do total das células ósseas. Encontram-se localizados dentro de lacunas rodeadas por matriz óssea mineralizada (Profile, 2018).

Os osteoblastos são células localizadas na superfície do osso responsáveis pela síntese, regulação, deposição e mineralização da MEC, e ainda pela produção de colagénio e homeostasia do cálcio (Bigham-sadegh & Oryan, 2014).

Por sua vez, os osteoclastos são provenientes da linha dos macrófagos e são responsáveis pela produção de enzimas proteolíticas, pelo auxílio na excreção de cálcio e fosfato, e também participam na remodelação e na reabsorção óssea (Bigham-sadegh & Oryan, 2014).

Os osteoclastos são células multinucleadas diferenciadas com origem nas células mononucleares da linhagem das células-tronco hematopoiéticas, sob a influência de vários fatores (Grabowski, 2015).

As MSCs são células multipotentes não hematopoiéticas capazes de se diferenciar em células de diversos tecidos mesenquimatosos (osso, cartilagem, músculo, ou tecido adiposo) (Rosset, Deschaseaux, & Layrolle, 2014).

Por outro lado, a matriz óssea é composta por uma componente orgânica e uma componente inorgânica (Ev & Uj, 2015).

A componente orgânica é formada por fibras de colagénio tipo I, III, V, proteoglicanos, glicoproteínas, fosfoproteínas, osteonectina, trombospondina, fibronectina, osteopontina, osteocalcina e fosfolípidios. Os componentes orgânicos conferem flexibilidade ao osso (Ev & Uj, 2015).

Contrariamente, a componente inorgânica é formada por sais minerais, particularmente o fosfato de cálcio, que se organiza em cristais de hidroxiapatite (HA), que representa o componente inorgânico principal no osso alveolar e se assemelha à HA encontrada no esmalte, na dentina e no cimento. Os componentes inorgânicos atribuem força e resistência ao osso (Ev & Uj, 2015).

A matriz óssea confere suporte e liberta várias moléculas que interferem na remodelação óssea. As integrinas são as moléculas de adesão envolvidas na interação entre as células ósseas e a matriz óssea (Profile, 2018).

Os osteoblastos interagem com matriz óssea através das integrinas, que reconhecem e se ligam a proteínas da matriz óssea, incluindo colagénio, osteopontina, fibronectina e sialoproteína óssea (Florencio-silva et al., 2015).

A reabsorção óssea ocorre apenas quando os osteoclastos se ligam à superfície óssea mineralizada. Desta forma, a matriz óssea desempenha um papel importante ao facilitar os processos biológicos que ocorrem entre as diferentes células presentes no osso (Capulli, Paone, & Rucci, 2014).

### **2.3. Crescimento Ósseo**

O crescimento ósseo ocorre em dois processos: na formação óssea intramembranosa e na endocondral. A diferença entre estes dois processos consiste na presença ou ausência da fase cartilaginosa. Na ossificação intramembranosa, as células mesenquimais diferenciam-se em osteoblastos e formam osso sem que haja a formação de cartilagem. Já na ossificação endocondral, as células mesenquimais diferenciam-se em condrócitos e secretam uma matriz cartilaginosa (Wubneh, Tsekoura, Ayranci, & Uludağ, 2018).

O tecido ósseo é altamente vascularizado, apresentando um processo de remodelação óssea contínuo ao longo da vida de um indivíduo, sendo a maioria das fraturas resolvidas pela elevada capacidade regenerativa do osso. Contudo, em casos de grande perda óssea ou de doenças que afetem o metabolismo ósseo, esta capacidade pode ser insuficiente. Dois dos fatores que limitam esta capacidade são, por exemplo, o tipo de tecido e as

hormonas necessários para os processos de diferenciação (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

## **2.4. Homeostase Óssea**

A homeostase óssea exige um conjunto de fatores, entre eles: a presença de fatores de crescimento, vascularização, estabilidade e células viáveis que incluam osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. É o equilíbrio entre os processos de reabsorção e formação óssea que permite a manutenção desta homeostase (Compton & Lee, 2014).

Os osteoblastos são responsáveis pela deposição da matriz óssea. Com o processo de amadurecimento, os osteoblastos transformam-se em osteócitos, que correspondem a 95% das células ósseas (Compton & Lee, 2014).

A síntese da matriz óssea pelos osteoblastos ocorre em duas etapas principais: na deposição do osteoide e na sua mineralização. Na primeira etapa, os osteoblastos secretam diferentes substâncias, como colagénio tipo I, proteínas e proteoglicanos, que se organizam e formam o osteoide (Capulli et al., 2014).

Posteriormente, sucede a mineralização do osteoide, também em duas fases: na fase vesicular e na fase fibrilar. A fase vesicular ocorre quando vesículas são libertadas da membrana dos osteoblastos para a matriz óssea, onde se ligam a proteoglicanos e a outros componentes orgânicos (Florencio-silva et al., 2015).

Os osteoblastos secretam enzimas que degradam os proteoglicanos, e estes, conseqüentemente, libertam iões de cálcio. Por outro lado, os osteoblastos degradam também compostos que contêm fosfato, que libertam, por sua vez, iões de fosfato dentro das vesículas da matriz (Florencio-silva et al., 2015).

Posteriormente, os iões de fosfato e os iões de cálcio dentro das vesículas sofrem um processo de nucleação, formando cristais de HA (Florencio-silva et al., 2015).

A fase fibrilar ocorre quando o excesso de iões cálcio e de iões fosfato dentro das vesículas da matriz leva à rutura das próprias vesículas, resultando na formação da matriz (Florencio-silva et al., 2015).

Por outro lado, os osteoclastos são células originadas a partir da fusão de múltiplos monócitos, sendo a sua função principal a reabsorção da matriz óssea através de enzimas proteolíticas. Os osteoblastos e os osteócitos atuam no processo de sinalização do osso

com a secreção de duas proteínas: o RANKL e a osteoprotegerina (OPG) (Grabowski, 2015).

O RANKL promove a maturação dos osteoclastos e aumenta a reabsorção da matriz óssea pelos mesmos. Por sua vez, a OPG desempenha funções antagonistas às do RANKL, ao ligar-se a ele e ao inviabilizar que o mesmo se ligue aos recetores celulares dos osteoclastos, impedindo assim a reabsorção óssea (Grabowski, 2015).

O fator estimulante de colónias de macrófagos (M-CSF) (enviado pelos osteócitos e pelas *bone lining cells*) liga-se ao recetor ativador do fator nuclear kappa- $\beta$  (RANK) presente nos precursores dos osteoclastos (monócitos), o que estimula a sua proliferação e inibe a sua apoptose. Por outro lado, o RANKL liga-se igualmente ao RANK presente nos mesmos precursores, induzindo também a formação de osteoclastos. Já a osteoprotegerina (OPG) liga-se ao RANKL em si, impedindo a interação do RANKL com o seu recetor e consequentemente inibindo a síntese de osteoclastos. Desta forma, o sistema RANKL / RANK / OPG é responsável por regular a formação/inibição de osteoclastos (Profile, 2018).

Outra molécula que interfere nesta homeostasia é a esclerostina, produzida pelos osteócitos e secretada em resposta a moléculas inflamatórias (prostaglandinas) e hormonas. A esclerostina atua através da regulação negativa dos osteoblastos, inibindo a formação de osso (Fillingham & Jacobs, 2016).

Os processos de reabsorção óssea pelos osteoclastos e de formação óssea pelos osteoblastos ocorrem todos os dias simultaneamente. Um processo a longo prazo de remodelação óssea substitui o osso danificado por osso novo e permite-lhe manter as suas funções. Todavia, um desequilíbrio neste processo pode levar a uma perda óssea mais pronunciada e, consequentemente, a osteoporose (Chocholata, Kulda, & Babuska, 2019).

Podemos então destacar dois processos diferentes de reparação de tecido ósseo: a modelação e a remodelação. No processo de modelação, é formado novo osso sem que tenha ocorrido reabsorção prévia, enquanto que, no processo de remodelação, a formação de osso ocorre após a reabsorção óssea (Bigham-sadegh & Oryan, 2014). Durante o crescimento, a modelação óssea provoca alterações ao nível da forma e do tamanho do osso. Estas transformações continuam a manifestar-se na idade adulta, aumentando a capacidade de resistir à flexão, como, por exemplo, ao longo do desenvolvimento

musculosquelético. Tal como o processo anterior, a remodelação óssea é igualmente contínua durante a vida do ser humano, que começa na vida fetal e é responsável por manter a função óssea ao substituir ossos lesados por novo tecido ósseo (Bigam-sadegh & Oryan, 2014).

## **2.5. Cicatrização Óssea**

A cicatrização óssea inicia-se com a destruição da estrutura vascular do local da lesão, reduzindo o fornecimento de nutrientes e levando a uma reabsorção óssea inicial. Este hematoma leva a sinalização de moléculas e de fatores de crescimento que estimulam a proliferação e a diferenciação de células osteogénicas. Desta forma, o osso passa por um processo de cicatrização constituído por três fases: a fase inflamatória, a proliferativa e a de remodelação (Zizzari, Zara, Tetè, Vinci, Gherlone, Cataldi, 2016).

**Tabela 1** – Fases da cicatrização óssea: inflamatória, proliferativa e de remodelação (Adaptado de Corrarino & Rn, 2015).

<b>Fases</b>	<b>Eventos</b>	<b>Período de Tempo</b>
Inflamatória	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflamação</li><li>• Hematoma</li><li>• Recrutamento de células estaminais mesenquimais</li><li>• Baixos níveis de oxigénio e de pH</li><li>• Início da formação do tecido de granulação (calo)</li></ul>	1 semana
Proliferativa/Reparadora	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desenvolvimento vascular</li><li>• Desenvolvimento do calo</li></ul>	1 a 2 semanas
Remodelação	<ul style="list-style-type: none"><li>• Remodelação óssea</li><li>• Revascularização e calcificação do calo</li></ul>	Vários meses a anos

### **2.5.1. Fase Inflamatória**

Após uma fratura óssea, sucede a formação de um hematoma que resulta da hemorragia do osso fraturado e dos vasos periosteais, criando-se um exsudado inflamatório que preenche a falha da fratura (Martino, Briquez, Maruyama, & Hubbell, 2015).

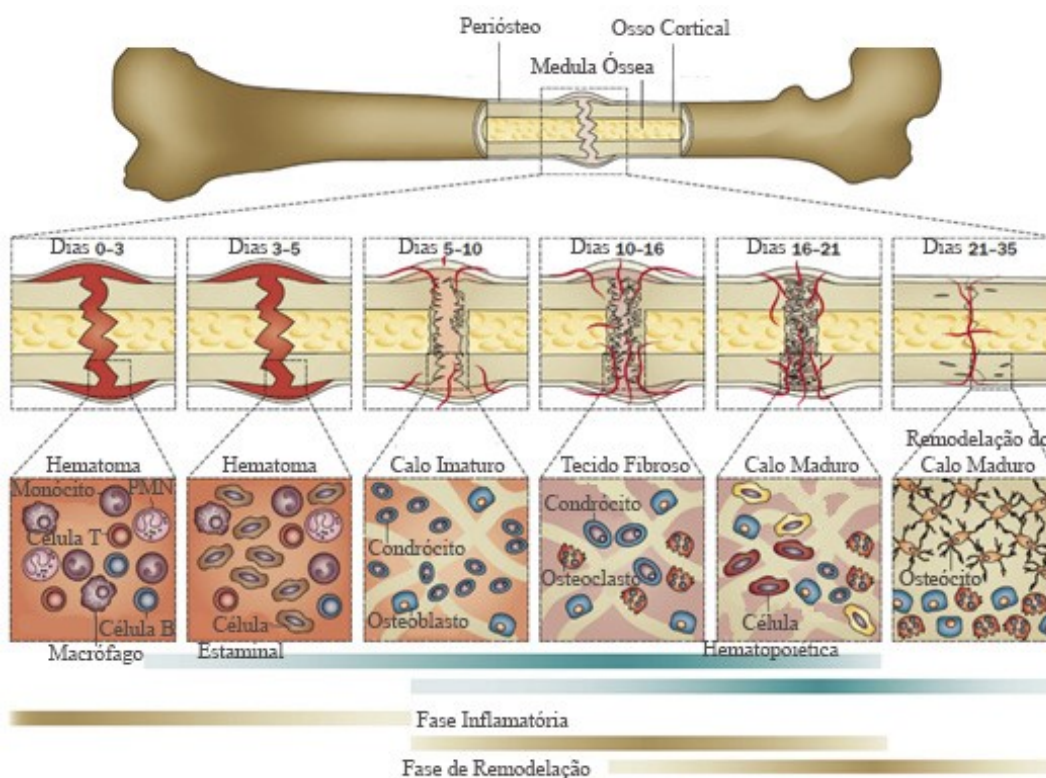
Os níveis de vários mediadores inflamatórios aumentam, incluindo os de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-11, IL-18, bem como os do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Estes mediadores químicos têm efeitos quimiotáticos sobre outras células inflamatórias, possibilitando a agregação de plaquetas e a angiogénese (Martino et al., 2015).

O local da fratura torna-se hipóxico e os osteócitos nesta zona ficam privados da sua nutrição, levando à necrose dos mesmos. Os macrófagos fagocitam as áreas de necrose, regulam a vascularização, permitem a diferenciação celular e facilitam o processo de regeneração através da libertação de fatores de sinalização, como o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e proteínas morfogénicas ósseas (BMPs). Já os linfócitos que incluem as células B e as células T libertam anticorpos (Fillingham & Jacobs, 2016).

Estes fatores de crescimento são responsáveis pelo recrutamento, migração e proliferação de células estaminais mesenquimais e da sua diferenciação em condroblastos, fibroblastos e osteoblastos. Por sua vez, as células endoteliais, os fibroblastos e os osteoblastos são responsáveis pela formação do tecido de granulação (Oryan, Monazzah, & Bigham-sadegh, 2015).

No final desta etapa, forma-se tecido de granulação facilitando o crescimento vascular e desenvolvimento de novos vasos sanguíneos.

Esta etapa é caracterizada por baixos níveis de oxigénio, pH e altas concentrações de lactato e tem a duração aproximada de 1 semana após a lesão (Bigham-sadegh & Oryan, 2014)



**Figura 1** - Células e processos biológicos envolvidos na cicatrização de fraturas ósseas (Adaptado de Wang & Yeung, 2017).

### 2.5.2. Fase Proliferativa

Esta fase é caracterizada pela formação de tecido conjuntivo e pela substituição do calo originado na fase anterior por tecido ósseo imaturo (Fig. 1). O osso imaturo substitui gradualmente a cartilagem pelo processo de ossificação endocondral, conduzindo à formação de um calo duro que aumenta a estabilidade do local da lesão (Marsell & Einhorn, 2011).

### 2.5.3. Fase de Remodelação

Na terceira fase verifica-se a substituição do calo (duro) mineralizado por osso mineralizado. O tecido ósseo é substituído por osso lamelar, e volta à sua forma e tamanho originais através de processos de modelação e remodelação (Wubneh et al., 2018).

A remodelação óssea permite transformar o calo através de processos de reabsorção e de formação óssea numa estrutura lamelar que, por sua vez, é mais resistente, organizada e funcional. Este calo ósseo amadurece com o tempo por meio de calcificação e revascularização, graças à presença de osteoblastos e osteoclastos. A remodelação inicia-

se aproximadamente trinta dias após a lesão, embora sejam necessários vários meses ou até anos para que o processo seja concluído (Marsell & Einhorn, 2011).

#### **2.5.4. Cicatrização Óssea Primária e Secundária**

A cicatrização óssea permite que o osso seja restaurado ao nível da sua composição, estrutura e função. Existem dois tipos de cicatrização: a cicatrização óssea primária ou direta, e a cicatrização óssea secundária ou indireta. O primeiro tipo de cicatrização óssea ocorre quando a fratura é inferior a 0,1 mm e o local da fratura é estabilizado. A fenda óssea é preenchida diretamente pela ossificação contínua e, posteriormente, pela sua remodelação, com a ausência da formação de tecido conjuntivo ou cartilaginoso. Tendo isto em consideração, é possível descrever três fases durante a cicatrização direta: a fase de formação de osso, a adaptação da massa óssea e a sua remodelação (Agarwal, 2016).

Processos como a coagulação sanguínea, respostas inflamatórias, a formação de fibrocartilagem, a ossificação e a remodelação óssea estão envolvidos na cicatrização secundária da fratura (W. Wang & Yeung, 2017).

Em suma, a cicatrização primária consiste num processo de remodelação sem a formação de tecido externo e de um calo ósseo, enquanto que a cicatrização óssea indireta é um processo de remodelação em que ocorre a formação, mineralização e remodelação de um calo ósseo (Oryan, Monazzah, & Bigham-sadegh, 2015).

#### **2.5.5. Regeneração Óssea Alveolar Pós-Extração Dentária**

O processo de regeneração óssea alveolar pós-extração dentária apresenta particularidades, nomeadamente em termos de cronológicos, que o diferenciam do processo de cicatrização óssea, abordado no anterior capítulo. A extração dentária é um dos procedimentos mais comuns em medicina dentária, levando a perda óssea alveolar bem como a alterações da estrutura e do contorno dos tecidos moles sobrepostos ao alvéolo, o que pode dificultar a futura reabilitação (Tan, Wong, Wong, & Lang, 2011).

A cicatrização alveolar inicia-se com a fase inflamatória, em que ocorre o imediato preenchimento de sangue no alvéolo proveniente dos tecidos e estruturas adjacentes após

a extração. Forma-se um coágulo que obstrui os vasos sanguíneos e controla a hemorragia (Ev & Uj, 2015).

Após a formação do coágulo, cerca de 2 a 3 dias após a extração, ocorre a formação de tecido de granulação resultante da interação de células inflamatória e fibroblastos. Esta etapa dura cerca de 5 dias, o tecido de granulação vai preenchendo o alvéolo e paralelamente ocorre o desenvolvimento de tecido epitelial dos tecidos moles que recobrem o alvéolo. O “fecho” do alvéolo por tecido epitelial é feito após 1 mês (Ev & Uj, 2015).

Posteriormente ocorre a substituição do tecido de granulação por novo tecido ósseo imaturo e conjuntivo, iniciando-se a fase proliferativa. Cerca de 2 meses após a extração, verifica-se a mineralização do tecido ósseo imaturo que dá origem ao osso lamelar e trabecular através de processos de modelação e remodelação. Esta última fase também conhecida como remodelação pode levar vários meses até a sua conclusão (Trombelli et al., 2008).

### **2.5.6. Fatores que Influenciam a Cicatrização Óssea**

Existem diversos fatores que influenciam o processo de cicatrização, podendo ser organizados em: fatores específicos da fratura ou fatores específicos do doente.

Os fatores específicos da fratura incluem: a localização da fratura, estabilidade, integridade óssea e infecção. Já os fatores específicos do paciente incluem: a idade, nutrição, doenças relacionadas, o consumo de nicotina e o uso medicamentos (Corrarino & Rn, 2015).

Fraturas em áreas mais vascularizadas tendem a cicatrizar mais rapidamente do que aquelas que sucedem em áreas menos vascularizadas (Corrarino & Rn, 2015).

Por outro lado, a estabilidade mecânica é um fator importante, uma vez que uma menor estabilidade leva a que um maior número de células estaminais se diferenciem em cartilagem, enquanto que o aumento da estabilidade promove a diferenciação de células estaminais em tecido ósseo (Corrarino & Rn, 2015).

Com o envelhecimento, a resistência à fratura e a capacidade de regeneração de um indivíduo diminuem. As fraturas tornam-se mais prováveis, bem como o aparecimento de doenças como a osteoporose e a diabetes *mellitus*, que influenciam de forma negativa o processo de cicatrização (Corrarino & Rn, 2015).

A ocorrência de uma fratura leva a que o consumo calórico de uma pessoa seja 2 a 3 vezes superior ao de um indivíduo saudável. Alguns nutrientes como o cálcio e a vitamina D podem interferir no processo de cicatrização. O cálcio reduz a reabsorção óssea e o risco de fratura, estabilizando o osso, ao passo que a vitamina D estimula os osteoblastos a sintetizar osteocalcina, proteína que se liga ao cálcio e auxilia a sua deposição no osso (Corrarino & Rn, 2015).

#### **2.5.6.1. Antirreabsortivos Ósseos e Antiangiogénicos**

Os antirreabsortivos ósseos são fármacos capazes de reduzir a reabsorção óssea ao promoverem a diminuição da atividade e do número de osteoclastos. Estão indicados no tratamento da osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo, metástases ósseas de cancro sólidos como cancro da mama, da próstata e do pulmão e ainda na osteogénese imperfeita. Dentro deste grupo de fármacos, podemos destacar os bifosfonatos e o denosumab como os medicamentos de primeira linha.

Os bifosfonatos são um grupo de medicamentos que atuam a nível ósseo, participam no metabolismo do cálcio, impedem a atividade dos osteoclastos e induzem a apoptose ou morte celular, encurtando o ciclo de vida dos osteoclastos (Penoni et al., 2018; Hayashi et al., 2018).

O *denosumab* foi introduzido como uma alternativa aos bifosfonatos, com a expectativa de menor incidência de efeitos indesejados. É um anticorpo monoclonal humano que se liga ao RANKL, impedindo a ativação do seu recetor, RANK, na superfície dos precursores dos osteoclastos e dos osteoclastos. Desta forma o fármaco inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea (Nh et al., 2017).

Os bifosfonatos e denosumab apresentam características próprias que os diferenciam. Os bifosfonatos são pequenas moléculas que se ligam à estrutura mineral da matriz óssea, já o denosumab embora tenha ação no meio extracelular não se associada de forma directa

ao tecido ósseo. Outra diferença, é que os bifosfonatos atuam inibindo a função dos osteoclastos, enquanto que, o denosumab impede a osteoclastogénese (Hanley et al., 2012).

Outra diferença entre estes dois medicamentos e com maior relevância do ponto de vista clínico, é o seu tempo de semi-vida. A maioria dos bifosfonatos no plasma é removido 2-3 meses após a última administração embora, a literatura sugira que estes fármacos possam estar presentes no organismo até 10 anos após a sua suspensão. Por outro lado, o denosumab é removido 6 meses após a sua última administração (Zebic & Patel, 2019).

Os antiangiogénicos são medicamentos que interferem na formação de novos vasos sanguíneos, ao ligarem-se a várias moléculas da sinalização da angiogénese. As suas indicações incluem tratamento de tumores (Hanley, Adachi, Bell, & Brown, 2012).

Contudo, o uso destes medicamentos tem levado a casos de osteonecrose dos maxilares associada a estes medicamentos (MRONJ) (Hanley et al., 2012).

A toma de bifosfonatos por mais de quatro anos aumenta o risco de MRONJ (Zebic & Patel, 2019). Por outro lado, o risco de MRONJ é maior nos casos com administração intravenosa de bifosfonatos comparativamente com a administração oral (Zebic & Patel, 2019).

A MRONJ é uma doença caracterizada pela necrose do tecido ósseo no maxilar e mandíbula devido ao uso de antirreabsortivos ósseos, antiangiogénicos ou outros fármacos, durante o tratamento de doenças malignas, fraturas e infeções ((Petrovic et al., 2019);(Hayashi, Morimoto, Iida, & Tanaka, 2018)).

A MRONJ é mais frequente na mandíbula cerca de 73% comparativamente com o maxilar 22,5%, enquanto que apenas 4,5% dos casos afectam tanto a mandíbula como o maxilar (Ruggiero et al., 2014). A MRONJ é predominantemente na mandíbula, uma vez que a maxila apresenta melhor vascularização devido a diferenças na sua anatomia (Petrovic et al., 2019).

Os sinais e sintomas mais prevalentes incluem: dor, edema, ulceração ou eritema das mucosas, hemorragia, alteração do processo de cicatrização do alvéolo, mobilidade dentária e parestesia ((Petrovic et al., 2019);(Hayashi et al., 2018)).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais em 2014 lançou uma atualização dos critérios de diagnóstico de MRONJ. Os doentes devem apresentar um conjunto de características para o diagnóstico desta doença que são os seguintes: tratamento passado ou presente com agentes antirreabsortivos ou angiogénicos; osso exposto na região maxilofacial ou fistula que possa ser sondada e que persiste pelo menos há oito semanas desde a sua deteção; doente sem historial de radioterapia ou doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2014).

Segundo a mesma associação, doentes medicados com bifosfonatos há menos de quatro anos e não têm fatores de risco associados, não têm necessidade de alteração no planeamento do tratamento dentário invasivo. No caso dos doentes que tomam bifosfonatos há menos de quatro anos e tomam corticosteróides ou medicamentos antiangiogénicos, o médico assistente que os prescreveu deve ser contactado para considerar a descontinuação de bifosfonatos por pelo menos dois meses antes da cirurgia. O antireabsortivo não deve ser retomado antes da conclusão da cicatrização óssea. Por fim, no caso de doentes que tomam bifosfonatos por mais de quatro anos com ou sem medicação concomitante, o médico assistente deve ser contactado a fim de considerar a descontinuação do antireabsortivo dois meses antes da cirurgia. Do mesmo modo do caso anterior, a medicação não deve ser retomada até que a cicatrização óssea tenha sido concluída (Ruggiero et al., 2014).

O tratamento de doentes diagnosticados com MRONJ consiste na eliminação da dor, controlo da infeção dos tecidos moles e duros, intervenção cirúrgica, redução da progressão ou ocorrência de necrose óssea, com controlo clínico e radiológico regular (Ruggiero et al., 2014).

Procedimentos invasivos como a extração dentária, doença periodontal ou trauma de próteses mal adaptadas que comprimem a mucosa podem aumentar o risco da MRONJ (Petrovic et al., 2019). Por outro lado, boa higiene oral, dieta nutritiva, a não ingestão de álcool e cessação tabágica são alguns dos fatores que aparentemente podem reduzir o risco da MRONJ (Zebic & Patel, 2019).

## 2.6. Doenças que Interferem na Regeneração Óssea

### 2.6.1. Osteoporose

Existem diversas substâncias que interferem na homeostasia óssea, tais como a hormona paratiroide, a calcitonina, a 1,25-di-hidroxitamina D3 (calcitriol), glicocorticóides, andrógenos e estrogénios. Por exemplo, a diminuição dos níveis de estrogénio aquando da menopausa constitui a principal causa de perda óssea e osteoporose nas mulheres (C. J. Wang & Mccauley, 2016).

O estrogénio mantém a homeostase óssea, inibindo a apoptose dos osteoblastos e dos osteócitos e prevenindo uma reabsorção óssea excessiva. Além disso, o estrogénio estimula as células ósseas a produzir OPG, que, ao ligar-se ao RANK, inibe a formação de osteoclastos (Ghapanchi, Zahed, Haghnegahdar, Niakan, & Sadeghzadeh, 2018).

O aumento da atividade dos osteoclastos pode levar a algumas doenças ósseas como a osteoporose, em que a reabsorção do osso excede a sua formação. A osteoporose é uma doença que atua ao nível do esqueleto, levando à redução da massa óssea e à degeneração do tecido, e, conseqüentemente, contribuindo para um aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas (Ensrud & Crandall, 2017).

Algumas das estratégias utilizadas para o tratamento da osteoporose envolvem: a eliminação do consumo de tabaco e álcool; a prática de exercício físico, o uso de suplementos de cálcio e vitamina D, e a limitação da ingestão de medicamentos como corticosteróides e colestiramina (Ghapanchi et al., 2018).

### 2.6.2. Diabetes Mellitus

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica que conduz a elevados níveis de glucose no sangue. Esta desregulação deve-se a um défice na produção de insulina ou à resistência à mesma (Jiao, Xiao, & Graves, 2015).

Na diabetes *mellitus* tipo I existe uma falta de produção de insulina pelo pâncreas devido à destruição das células pancreáticas  $\beta$ . Existe um distúrbio imunológico que leva à libertação das células T dos linfócitos B e ativação do sistema imunológico, sendo este o responsável pela destruição das células beta. No caso de um doente com diabetes *mellitus* tipo II, o corpo é incapaz de produzir uma quantidade suficiente de insulina necessária ao seu normal funcionamento, o que se fica a dever não só à destruição das células pancreáticas  $\beta$ , como também a uma resistência a insulina por parte do próprio corpo (Jiao et al., 2015).

A diabetes pode afetar negativamente vários órgãos e tecidos do corpo humano, nomeadamente o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos, além de aumentar o risco de fratura óssea e ter um impacto negativo na regeneração óssea (Calcei, 2019).

A diabetes, quando não controlada, provoca o aumento dos níveis de RANKL, TNF e de inflamação, levando à diminuição do número de osteoblastos e ao aumento de osteoclastos, pelo que promove a reabsorção óssea (Calcei, 2019).

## 2.7. Fatores que Aceleram a Cicatrização

### 2.7.1 Fatores Biológicos

**Tabela 2** - Fatores de crescimento e a sua origem e função biológica (Adaptado de Devescovi, Leonardi, Ciapetti, & Cenni, 2008).

Factor de Crescimento	Origem Celular	Função Biológica	Ação no Osso
<b>BMP</b>	Células osteoprogenitoras e Osteoblastos	Estimula a migração de células mesenquimais Estimula a diferenciação de osteoblastos e condroblastos	Estimula a migração de células osteoprogenitoras Quimiotaxia, Homeostasia da glicose e do ferro
<b>FGF</b>	Fibroblastos Células endoteliais, Condrócitos Mastócitos	Angiogénese Proliferação de fibroblastos	Proliferação e diferenciação de osteoblastos Inibe apoptose de osteoblastos Manutenção da massa óssea
<b>PDGF</b>	Plaquetas e Macrófagos	Aumenta a proliferação de células do tecido conjuntivo e macrófagos Quimiotaxia Angiogénese	Migração, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Plaquetas Macrófagos	Angiogénese Proliferação de fibroblastos e colagénio tipo I	Proliferação de células mesenquimais indiferenciadas Diferenciação de condrocitos e osteoblastos
<b>VEGF</b>	Osteoblastos e Plaquetas	Angiogénese	Conversão de cartilagem em osso Diferenciação e proliferação de osteoblastos

Os factores de crescimento consistem num conjunto de proteínas capazes de estimular o crescimento, migração, proliferação e diferenciação celular. Estes factores incluem o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o factor de crescimento derivado de plaquetas do (PDGF), fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1) e proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) (Herford, Miller, & Signorino, 2016).

### **2.7.1.1. Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas**

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é uma glicoproteína libertada durante a coagulação do sangue ou quando as plaquetas aderem aos locais de lesão dos vasos sanguíneos. O PDGF desempenha várias funções entre elas promove a cicatrização de feridas e estimula a formação óssea. No local da lesão, o PDGF atrai neutrófilos e macrófagos e estimula os macrófagos a secretar outros fatores de crescimento (Keppler & Rutkowski, 2014).

Inicialmente o PDGF era usado para melhorar a cicatrização de úlceras diabéticas sendo posteriormente aprovado para diversos procedimentos que incluem elevação do seio maxilar, cicatrização de alvéolos pós extração dentária e regeneração óssea guiada. O PDGF além de aumentar a neovascularização do local da lesão e permitir a formação de tecido de granulação (Griffin et al., 2015).

O PDGF apresenta capacidade de regeneração óssea graças à sua capacidade de aumentar o número de células-tronco da medula e consequentemente permitir a diferenciação destas células em osteoblastos (Keppler & Rutkowski, 2014).

O PDGF, depositado nas plaquetas e produzido pelos macrófagos, aumenta o número de células mesenquimais na ferida graças à ocorrência de dois mecanismos. No primeiro mecanismo as plaquetas ativadas pela trombina e agregadas na ferida libertam PDGF e TGF que se difundem para o tecido circundante e induzem a migração, ativação e proliferação de células mesenquimais, angiogénese, quimiotaxia e agregação adicional de plaquetas para a ferida (Keppler & Rutkowski, 2014).

Já no segundo mecanismo, os elevados níveis de PDGF encontrados no local da lesão aumentam a proliferação das células. Ao nível celular, o PDGF ativa os receptores da membrana nas células alvo e as proteínas sinalizadoras, de forma a desencadear os vários

processos biológicos referidos. O PDGF actua assim como factor regulador de células no local da lesão (Oryan, Monazzah, & Bigham-sadegh, 2015).

#### **2.7.1.2. Fator de Crescimento Endotelial Vascular**

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma proteína secretada por células musculares lisas, osteoblastos e hepatócitos capaz de regular a angiogénese, a permeabilidade capilar, a migração e proliferação de MSC, a diferenciação de condrócitos e osteoblastos e recrutamento de osteoclastos (Griffin et al., 2015).

O VEGF é o principal responsável pela formação e manutenção da angiogénese num defeito ósseo, ao promover a formação de estruturas vasculares que fornecem oxigénio, nutrientes e minerais. Este factor de crescimento é usado em regeneração óssea através do recurso a membranas de PLGA, quitosano e BCP que permitem uma libertação mais lenta de VEGF no defeito ósseo e prolongando assim o seu efeito (Herford et al., 2016).

#### **2.7.1.3. Fator de Crescimento Transformador Beta**

O fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) é um conjunto de proteínas encontradas em plaquetas e macrófagos, sendo libertadas pela degranulação das plaquetas ou secretadas ativamente por macrófagos. As proteínas TGF- $\beta$  possuem a capacidade de estimular a quimiotaxia e a mitogénese das células precursoras dos osteoblastos e inibem a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea (Herford et al., 2016).

Dentro desta família de proteínas podemos destacar o factor de crescimento 5 que estimula a proliferação de células do ligamento periodontal e diferenciação dos osteoblastos e as BMPs (Claudia, Gomes, Fernando, Cleide, & Mauro, 2014).

#### **2.7.1.4. Proteínas Ósseas Morfogenéticas**

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) fazem parte da família do TGF- $\beta$  e consistem em proteínas sintetizadas por células osteoprogenitoras, osteoblastos, condrócitos e plaquetas sendo responsáveis por promover a quimiotaxia, homeostasia da glicose e do ferro, angiogénese, proliferação e diferenciação de células mesenquimais e osteoprogenitoras através da ligação a receptores específicos das células-tronco mesenquimais, osteoblastos e condrócitos.

Apenas seis das BMPs identificadas (BMP-2, 4, 6, 7, 9, 14) demonstraram propriedades osteogênicas significativas. Entre estes, apenas BMP-2 e BMP-7 promovem o processo de neovascularização (Fillingham & Jacobs, 2016).

As BMPs são utilizadas em diferentes procedimentos cirúrgicos em medicina dentária, nomeadamente, elevação do seio maxilar e aumento do rebordo alveolar após extração dentária. A BMP-2 é capaz estimular a diferenciação osteoblástica a partir de células-tronco mesenquimais, quimiotaxia e regular positivamente o VEGF aumentando a angiogénese no local da lesão. Por outro lado, a BMP-7 pode promover diretamente a angiogénese. (Herford et al., 2016).

Contudo o uso de BMPs apresenta inúmeras desvantagens que incluem: o preço, risco de formação óssea heterotópica (risco do líquido infiltrar-se no tecido mole circundante), potencial de indução de tumores, necessidade de altas concentrações de forma a transpor a baixa disponibilidade e perda de bioatividade, diminuição da resposta com o aumento da idade do doente, aumento do risco de toxicidade, edema, insuficiência renal e hepática (Calcei, 2019)

Outra desvantagem é o facto de as BMPs serem proteínas solúveis e tenderem a se dissipar das suas localizações pretendidas, reduzindo assim a sua eficácia. As BMPs são colocadas no local receptor por meio de um sistema de transporte (esponjas de colagénio) que é absorvido ao longo do tempo, mantendo a concentração da BMP no local do tratamento, e impedindo a formação de osso estranho, difusão para tecidos circundantes ou eventos tóxicos (Claudia et al., 2014).

#### **2.7.1.5. Fator de Crescimento Fibroblasto**

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) é um polipeptídeo produzido por fibroblastos, células endoteliais, células musculares lisas, condrócitos e mastócitos. Da família dos factores de crescimento fibroblasto destaca-se o FGF-2 que é responsável por regular a formação de tecido de granulação, proliferação e diferenciação de osteoblastos e fibroblastos na osteogénese, angiogénese e cicatrização de tecidos, e manutenção da massa óssea (Majidinia, Sadeghpour, & Yousefi, 2017).

O FGF-2 é usado na regeneração óssea ao permitir a angiogénese, regeneração do osso alveolar e diferenciação de osteoblastos e de células do ligamento periodontal. O FGF-2 é geralmente usado em combinação com materiais como B-TCP ou PLGA (Herford et al., 2016).

### **2.7.2. Técnicas usadas na cirurgia que aceleram a cicatrização**

Para além dos fatores biológicos, existem um conjunto de técnicas usadas na medicina dentária que aceleraram o processo de cicatrização, tais como a aplicação local de plasma rico em plaquetas (PRP) e o plasma rico em fibrina (PRF) (Herford et al., 2016).

Estas técnicas permitem melhorar os processos de cicatrização, formação óssea e proporciona uma maior vascularização e recrutamento celular (Herford et al., 2016).

Contudo, o uso destes fatores de crescimento para técnicas de regeneração óssea apresenta algumas desvantagens entre elas a sua degradação rápida, necessidade de efetuar uma venopunção ao doente e dissipação após implantação no defeito ósseo (Herford et al., 2016).

#### **2.7.2.1. Plasma Rico em Plaquetas**

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma mistura de proteínas plasmáticas ricas em plaquetas preparado a partir de uma suspensão de plaquetas extraídas do sangue do próprio doente através da centrifugação do mesmo. O PRP contém diferentes fatores, incluindo PDGF, VEGF, FGF e IGF-1 envolvidos no processo de cicatrização da lesão que podem estimular a proliferação e diferenciação celular, a quimiotaxia, a angiogénese, e remodelação óssea. O PRP é seguro, eficaz, reprodutível e capaz de imitar os mecanismos envolvidos no processo de regeneração natural de tecidos (Eskan et al., 2014).

Desde a sua implementação, o PRP tem sido amplamente utilizado em medicina dentária, incluindo procedimentos como elevação do seio maxilar, aumento do rebordo alveolar, reconstrução de defeitos mandibulares, tratamento de defeitos periodontais e tratamento de alvéolos pós extração, podendo ser combinado com membranas de colagénio (Pocaterra et al., 2016).

A sua preparação envolve a recolha de sangue do doente, 10ml, seguido de uma primeira centrifugação por 7 minutos a 1000 rpm e por fim uma segunda centrifugação por 10 minutos a 3000 rpm (Nanditha, Chandrasekaran, Muthusamy, & Muthu, 2017).

O PRP apresenta várias vantagens ao ser um método seguro e que permite acelerar e melhorar a cicatrização e regeneração de tecidos e osso. A sua utilização pode ser feita

em diferentes formas: líquida, gel, hidrogel, esponja ou nanofibra (Oryan, Alidadi, & Moshiri, 2016).

Contudo o uso de PRP esta associado a algumas desvantagens que incluem: o processo de centrifugação que decorre em duas fases distintas (requer mais tempo), para que haja um aumento na concentração de plaquetas sem a incorporação de leucócitos; a própria natureza líquida do PRP que dificulta o seu manuseamento (Miron et al., 2017).

De salientar que o método de centrifugação em duas etapas apresenta a vantagem de prevenir a ativação precoce das plaquetas em relação a centrifugação de uma etapa (Oryan et al., 2016).

Outra complicação é que existem inúmeros protocolos de preparação, todos resultando em um plasma diferente (Calcei, 2019).

Na maioria dos protocolos de PRP existe omissão dos métodos que convertem o sangue em PRP e das composições das amostras de sangue iniciais em relação ao produto final (PRP) (Chahla et al., 2017).

#### **2.7.2.2. O Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos**

O Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos (L-PRF) é constituído por uma matriz de fibrina que contém plaquetas, leucócitos e diversos fatores de crescimento, incluindo TGF- $\beta$ , PDGF e VEGF. Esta matriz de fibrina é biocompatível e serve de reservatório a fatores de crescimento que atuam diretamente na proliferação e diferenciação de osteoblastos, células endoteliais e condrócitos sendo útil em processos regenerativos (Miron et al., 2017).

Segundo a literatura o protocolo utilizado consiste na recolha de sangue do próprio indivíduo que é centrifugado num tubo de 9 ml, durante 12 min a 2700 rpm obtendo-se um aglomerado de fibrina rico em plaquetas e leucócitos. O L-PRF é obtido sem adição de anticoagulantes e, portanto, é estritamente autólogo (Ehrenfest et al., 2018).

Após a centrifugação é possível destacar três camadas distintas: no fundo do tubo encontramos os glóbulos vermelhos, no meio encontra-se o plasma concentrado e por fim na camada superior o plasma acelular (Al, 2015).

Ao longo dos anos assistiu-se a alterações do protocolo original, usando diferentes centrífugas ou protocolos. Estas alterações de materiais e métodos não oferecem o mesmo material que o L-PRF original, podendo levar a diferenças em termos de tamanho e peso dos coágulos e membranas (Ehrenfest et al., 2018).

Atualmente podem ser encontrados no mercado quatro centrífugas: centrífuga A-PRF 12, centrífuga LW - UPD8, centrífuga Salvin 1310 e IntraSpin L-PRF. As primeiras três centrífugas são centrífugas de laboratório e não são autorizadas pela CE / FDA para o L-PRF. Apenas o sistema IntraSpin L-PRF é certificado pela CE/FDA e segue o protocolo original (Ehrenfest et al., 2018).

O L-PRF apresenta várias vantagens em relação ao PRP e outros plasmas concentrados que incluem: estimulação da diferenciação de osteoblastos, indução da migração e proliferação celular, elasticidade e flexibilidade, forte estrutura de fibrina, não requer fatores adicionais como trombina bovina ou anticoagulantes extrínsecos, simplicidade da sua preparação e uso, menor custo e tempo de preparação. Outra grande vantagem é a capacidade do L-PRF permitir uma libertação lenta e contínua de fatores de crescimento durante um período de 10 dias, em contraste com ao PRP que liberta a maioria no primeiro dia (Nanditha et al., 2017).

As aplicações do L-PRF em medicina dentária incluem: elevação do seio maxilar, regeneração dos tecidos moles, preservação de alvéolos pós extração, cirurgia periodontal tratamentos de defeitos ósseos de 3 paredes e de furcas, preenchimento de cavidades quísticas, indução da regeneração e remodelação do tecido ósseo (Nanditha et al., 2017).

## **2.8. Biomateriais**

Definem-se como quaisquer materiais que interajam com sistemas biológicos. Consoante a sua composição química, podem-se classificar em cerâmicas, polímeros ou compósitos (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

Os materiais que vão servir como substitutos ósseos devem possuir um conjunto de características, tais como: 1) biocompatibilidade, sendo bem tolerados sem qualquer característica antigénica, teratogénica ou carcinogénica; 2) bioatividade; 3) propriedades mecânicas e químicas adequadas e semelhantes às do osso hospedeiro, incluindo a porosidade, uma superfície topográfica adequada e a manutenção da sua estrutura após a sua colocação, servindo como modelo tridimensional e permitindo uma interface estável com o osso; 4) uma taxa de degradação que acompanhe o processo regenerativo; 5) osteocondutividade; 6) angiogénese; 7) a capacidade de personalização consoante o defeito ósseo; e 8) devem ser estéreis ou esterilizáveis (Pilipchuk, Plonka, Monje, Taut, Lanis, Kang, Giannobile, 2015).

A característica mais importante de um biomaterial é a sua biocompatibilidade, sendo a dentina um material ideal. A estrutura e composição da dentina é similar à do osso, sendo 20% da dentina constituída por colagénio, 70% por HA e 10% por fluido corporal. A dentina tem uma elevada capacidade osteocondutora, não só por ser constituída por HA, mas também pela presença de proteínas morfogénicas ósseas (BMP) (Minamizato, Koga, Takashi, Nakatani, Umebayashi, Sumita, Ikeda, Asahina, 2018).

A porosidade é outra característica essencial, uma vez que permite a migração e a proliferação de osteoblastos e células mesenquimatosas entre o biomaterial e o organismo. A presença de poros acelera a biodegradação do material, ao aumentar a área de contacto com fluidos corporais. Além disto, os poros garantem a viabilidade das células, pelo que a membrana ideal deve apresentar poros com diferentes comprimentos: nanoporos, de forma a assegurar o transporte e remoção de nutrientes; microporos que permitam a migração celular e a formação de capilares; e miliporos que possibilitem o desenvolvimento de nervos e vasos sanguíneos. Tal é confirmado pelo facto de os osteoblastos, por exemplo, evidenciarem uma maior taxa de migração, adesão e proliferação em materiais com poros de diâmetros entre 200 a 400 $\mu$  (Yamada & Egusa, 2017).

## **2.9. Regeneração Óssea Guiada**

O tratamento de defeitos ósseos está associado ao uso de diferentes membranas e enxertos ósseos de modo a promover a formação de osso em redor de dentes e implantes, nomeadamente na regeneração de cristas atróficas, na preservação alveolar e no aumento do seio (Calciolari e Donos, 2018).

A escolha de uma reabilitação com o recurso a implantes implica antecipar a perda óssea pós-extração. O uso de técnicas de regeneração óssea guiada (GBR) em alvéolos pós extração dentária permite melhorar as condições do rebordo alveolar com vista a uma futura reabilitação dentária, podendo (por exemplo) melhorar o surgimento e o perfil dos tecidos moles sob o pêntico (Morjaria, Wilson, & Palmer, 2012).

Durante o processo de cicatrização após uma extração dentária, as células dos tecidos moles dividem-se a uma velocidade superior as células ósseas, levando a que os alvéolos sejam preenchidos por tecidos moles. Segundo os princípios da GBR, é colocada uma membrana no defeito, impedindo tecido gengival e tecido conjuntivo de migrar em

direção à lesão durante o processo de cicatrização (Kaushal, Kumar, Khan, & Lal, 2015).

Desta forma, as membranas servem como barreiras tecidulares e ao mesmo tempo promovem a diferenciação de células progenitoras em osteoblastos, fibroblastos e cemento-blastos (Bottino, 2015).

O uso de um enxerto/membrana num alvéolo pós extração desencadeia uma resposta biológica caracterizada por um aumento da atividade inflamatória, macrofágica e osteoclástica. Podendo auxiliar na estabilização do coágulo, proteger a zona de contaminação por saliva e promover o repovoamento de células e tecidos necessários a regeneração alveolar (Lima & Silveira, 2014).

Vários estudos evidenciaram que o uso de membranas e enxertos tem um impacto positivo no processo de regeneração alveolar. No estudo de Barone em 2008, evidenciaram uma perda óssea maior no grupo de controlo (2mm) em comparação ao grupo de teste em termos de dimensão horizontal e vertical em localizações vestibulares e lingual/palatino. O estudo contou com 40 doentes, sendo a zona escolhida o alvéolo de molares extraídos, a regeneração foi feita com recurso a um enxerto de osso suíno e uma membrana de colagénio (Morjaria, Wilson, & Palmer, 2012).

Por outro lado, no estudo de Pelegrine em 2010 recorreram ao uso de enxertos autólogos e demonstraram uma diferença significativa entre os grupos de controlo e teste relativamente à perda óssea em termos de alterações nas dimensões verticais e largura da crista alveolar. O estudo contou com 13 doentes, tendo sido realizadas 4 extrações por doente correspondentes aos dentes maxilares anteriores superiores. Concluindo o uso de membranas e enxertos em alvéolos possibilitou reduzir as alterações dimensionais da crista alveolar pós-extração em ambos os estudos (Morjaria, Wilson, & Palmer, 2012).

## **2.10. Enxertos**

Uma das formas de substituir tecido ósseo perdido é através do uso de enxertos de forma a promover formação e regeneração óssea. A escolha do enxerto depende da sua forma, volume, manipulação clínica e dimensões do defeito ósseo associado (Labres et al., 2014). Os enxertos podem se classificar consoante a proveniência em autoenxertos, aloenxertos ou homoenxerto, xenoenxertos e aloplásticos (materiais sintéticos) (Samsell et al., 2014). Os enxertos autólogos são obtidos do mesmo indivíduo onde se vai colocar o enxerto; no aloenxerto o material é extraído de um indivíduo da mesma espécie mas diferente do

recetor; já no caso dos xenoenxerto o material é proveniente de uma espécie diferente da humana; por fim os materiais aloplásticos são de origem sintética (Luiz, Oliveira, Tiago, Fernandes, & Piva, 2017).

Podemos ainda classificar os materiais de enxerto ósseo em extra orais ou intra orais. Os materiais extras orais podem ser encontradas na crista ilíaca, tibia, perónio e costelas. Já os materiais de enxerto ósseo intra orais incluem mento, ramo da mandíbula e tuberosidade. A escolha de recolha de enxertos em locais intraorais apresentam algumas vantagens comparativamente a locais extra orais tais como: fácil acesso à cirurgia, proximidade entre o local dador e recetor, precave formação de cicatrizes permanentes na pele e apresenta um desconforto mínimo para o doente (Samsell et al., 2014).

Os enxertos ósseos devem apresentar as seguintes propriedades: osteoproliferação (osteogénicos), osteocondutividade, osteoindutividade e osseointegração. Osteogénese é a capacidade que o material de enxerto possui de formar osso por si só, sem depender das células do leito receptor. Assim, deve conter células vivas, e o único que possui essa característica é o osso autógeno. Dos quatro grupos, o enxerto autólogo é o único que apresenta o trio de propriedades (osteoindução, osteocondução e osteogénese) e, por consequência, é considerado o padrão-ouro. Por não possuir células vivas e BMPs, a grande maioria dos biomateriais para enxerto possui somente um mecanismo de formação óssea, a osteocondução, como ocorre nos grupos xenógeno e sintético (Fillingham & Jacobs, 2016). A osteocondução é a capacidade que o biomaterial de enxerto tem de servir de arcabouço para a migração de células ósseas, e está relacionada principalmente aos materiais mineralizados, sendo boa parte deles comercializada sob o nome genérico de hidroxiapatite. Se for osteocondutor, o osteoblasto caminhará sobre o material e depositará novo osso sobre sua superfície. A maior, senão a única, prova de que um material é osteocondutor é a imagem histológica do osso circundando e em íntimo contato com a partícula do biomaterial (Albrektsson & Johansson, 2001). A osteoindução é a capacidade de induzir a célula mesenquimal indiferenciada, presente na área receptora, a se transformar em uma célula formadora de osso, um osteoblasto. Esta propriedade está relacionada à presença do grupo de proteínas ósseas morfogenéticas (BMP), contidas em ossos de origem natural, como xenógeno, alógeno e autógeno (atualmente, as BMPs têm sido sintetizadas em laboratório, mas não têm sido associadas aos biomateriais para enxerto, como a HA). Como as proteínas são potentes indutores da resposta imunológica, e são formadas a partir da sequência do ADN do indivíduo, elas são completamente removidas dos materiais de origem xenógena para evitar o desencadeamento da resposta

imune. Os enxertos alógenos, teoricamente, podem ser osteoindutores. Entretanto, durante o processamento destes materiais, as proteínas podem ser desnaturadas e o material pode perder a capacidade osteoindutora (Egol et al., 2015).

A presença de gengiva queratinizada com uma largura de 2 mm ou mais proporciona um perfil de emergência essencial a uma higiene oral eficaz. Ao nível da reabilitação com implantes possibilita o seu sucesso a longo prazo e uma osseointegração estável (Moraschini et al., 2017).

O contacto do tecido epitelial à superfície do pilar do implante permite formar uma barreira que protege o osso de microorganismos patogénicos. A colonização desta superfície pode levar a perimplantite caracterizada por recessão gengival, inflamação, reabsorção óssea e consequente perda do implante (Moraschini et al., 2017).

**Tabela 3** – Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de enxerto (Adaptado de Titsinides, Agrogiannis, & Karatzas, 2018).

<b>Tipo de Enxerto</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Autoenxerto	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteogénico</li><li>• Osteoindutor</li><li>• Osteocondutor</li><li>• Sem risco de transmissão de doenças</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Morbidade do sítio dador</li><li>• Quantidade limitada</li></ul>
Aloenxerto	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteoindutor</li><li>• Osteocondutor</li><li>• Alguma disponibilidade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de transmissão de doenças</li><li>• Apresenta diferentes propriedades, consoante o método de produção</li></ul>
Xenoenxerto	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteocondutor</li><li>• Abundante</li><li>• Baixo custo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de transmissão de doenças</li><li>• Apresenta diferentes propriedades, consoante o método de produção</li></ul>
Materiais Aloplásticos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteocondutor</li><li>• Abundante</li><li>• Baixo custo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Apresenta diferentes propriedades, consoante o método de produção</li></ul>

**Tabela 4** - Materiais de enxerto e suas características (Adaptado de Labres et al., 2014; Legenda: Natural-N; Sintética- S; Osteocondução - O.C; Osteoindução - O.I; Osteogênese - O.G; Resistência estrutural - R.E; Risco de transmissão de doenças - R.T.D; - (nenhum); + (baixo); ++ (médio); +++(alto); - (nenhum); \*(baixo); \*\*\*(elevado)).

Tipo de Enxerto		Origem	O.C	O.I	O.G	R.E	R.T.D
Autoenxerto	Cortical	N	+++	++	++	+++	-
	Esponjoso	N	+++	+++	+++	-	-
Aloenxerto	Fresco	N	+++	++	+	+++	***
	Congelado	N	+++	+	-	+++	*
	Liofilizado	N	+++	+	-	++	*
	Desmineralizado	N	+	++	-	-	*
Xenoenxerto	Bovino/Suíno/Equino	N	+++	-	-	+++	*
Materiais aloplásticos	Fosfato de Cálcio	S	+	-	-	-	-
	Sulfato de Cálcio	S	+	-	-	-	-
	Fosfato de Tricálcio	S	+++	-	-	-	-
	Hidroxiapatite	S	+	-	-	-	-
	Colagénio	N	++	-	-	-	-
	Polímeros Sintéticos	S	++	-	-	++	-
	Vidro Bioactivo	S	++	-	-	++	-

### 2.10.1. Enxertos Autólogos

O enxerto ósseo autólogo é usado em casos de atrofia óssea severa de forma a obter um rebordo adequado para a posterior colocação de implantes. Uma vez que tem a mesma origem biológica do organismo recetor, não existe risco de rejeição e a neoangiogénese e a regeneração óssea são fortemente estimuladas, o que lhe permite uma rápida integração ao osso hospedeiro. Outra grande vantagem é o facto de garantir bom suporte físico para as membranas (Azi et al., 2016).

Por outro lado, as limitações do enxerto de osso autólogo incluem morbidade do sítio dador, aumento da perda de sangue, potencial de infeção do local doador, volume limitado de material disponível e tempo operativo prolongado (Gulinelli, Dutra, Mara, & Simea, 2017).

**Tabela 5** – Vantagens e desvantagens dos enxertos autólogos (Adaptado de Sheikh, Sima, & Glogauer, 2015).

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Biocompatível	Necessidade de uma segunda cirurgia
Osteoindutor	Custo e tempo operatório
Osteocondutor	Morbidade do sítio dador e dor pós-operatório
Elevado potencial osteogénico	Aumento do risco de fratura do sítio dador
Elevada resistência à força mecânica	Quantidade limitada de tecido
Disponível em forma de osso cortical ou esponjoso	Diferente qualidade do tecido recolhido

Atualmente, tanto o osso autógeno de origem endocondral como o de origem intramembranoso são usados clinicamente para procedimentos de regeneração de defeitos ósseos (Lu & Quantitative, 2004).

Contudo, estes dois tipos de osso apresenta diferenças nomeadamente em termos de reabsorção. O enxerto ósseo endocondral apresenta um processo de reabsorção mais intenso, podendo chegar a 70% da sua espessura total. Por outro lado, o enxerto ósseo intramembranoso sofre um processo de reabsorção menor, devido à revascularização prematura da área de interface quando comparada à endocondral (Jose et al., 2012).

O autoenxerto ósseo esponjoso apresenta maior potencial osteocondutor, osteoindutor e osteogénico que o autoenxerto ósseo cortical, mas não fornece suporte estrutural imediato. Portanto, se a função desejada do enxerto for servir como suporte estrutural é preferível um enxerto cortical (Titsinides, Agrogiannis, & Karatzas, 2018).

Os autoenxertos de osso esponjoso são a forma mais usada de enxerto ósseo autólogo. Este tipo de osso apresenta poucos osteoblastos e osteócitos, mas em contrapartida apresenta inúmeras células mesenquimais, o que permite manter o seu potencial osteogénico e a capacidade de gerar novo osso a partir do enxerto (Griffin et al., 2015). Na fase inicial do transplante do enxerto, ocorre formação de um hematoma e inflamação com o recrutamento de células mesenquimais. Entretanto, o tecido necrótico é lentamente eliminado pelos macrófagos e a neovascularização ocorre. Posteriormente durante a incorporação do autoenxerto, o osteoide (matriz orgânica não mineralizada do tecido ósseo) é formado pelos osteoblastos ao redor do tecido necrótico. Simultaneamente verifica-se a formação de osso novo por células hematopoiéticas. Este processo permite a completa reabsorção e substituição do enxerto que ocorre entre 6 a 12 meses (W. Wang & Yeung, 2017).

Por outro lado, os autoenxertos de osso cortical possuem excelente integridade estrutural e suporte mecânico. Ao contrário do enxerto de osso esponjoso, a substituição do enxerto cortical é mediada principalmente pelos osteoclastos após a formação do hematoma e resposta inflamatória na fase inicial da regeneração óssea (Fretwurst, Gad, Nelson, & Schmelzeisen, 2015).

Um enxerto ósseo cortical devido à sua alta densidade óssea apresenta uma revascularização do tecido recém-formado lenta e complicada. Por outro lado, um enxerto ósseo esponjoso garante uma revascularização precoce, permitindo um desenvolvimento do enxerto mais rápido, com menor risco de infecção e de tempo de espera para posterior colocação de implantes (Ceccarelli et al., 2017).

### **2.10.2. Aloenxertos**

Um aloenxerto é um enxerto entre indivíduos da mesma espécie, mas com uma composição genética diferente. Este tipo de enxerto é geralmente colhido de um cadáver, que é submetido a tratamentos que o tornam neutro a reações imunológicas (Rodriguez et al., 2015).

Os aloenxertos apresentam algumas vantagens como disponibilidade, ausência de uma segunda cirurgia, menor tempo cirúrgico e menor perda sanguínea. Contudo apresentam como uma das principais desvantagens o risco de transmissão de doenças e contaminação (Sadat, Samadi, & Tatari, 2017).

Os aloenxertos podem ser de osso cortical ou esponjoso apresentando cada tipo de osso propriedades diferentes. Os aloenxertos de osso esponjoso apresentam pouca força estrutural e algumas propriedades osteocondutoras e osteoindutoras. Já os aloenxertos de osso cortical são capazes de facultar resistência estrutural, mas exibem poucas propriedades osteoindutivas (Griffin et al., 2015).

Aloenxertos esponjosos são o tipo mais comum de enxertos alogênicos. Apresentam processos biológicos semelhantes à dos autoenxertos embora o desenrolar dos mesmos seja mais lento. A osteointegração neste tipo de enxertos pode ser atrasada pela resposta inflamatória do hospedeiro que leva à formação de tecido fibroso em torno do enxerto e consequente perda do mesmo (Ti, Ht, & Ak, 2014).

Por outro lado, o aloenxerto cortical é usado geralmente em casos de grandes defeitos esqueléticos. A incorporação de um aloenxerto cortical é iniciada pela reabsorção

osteoclástica e seguida pela formação esporádica de novo osso aposicional por osteocondução (Eskow & S, 2013).

A preparação deste tipo de enxerto requer que o mesmo seja submetido a diversos tratamentos físicos e químicos de desinfecção, esterilização e desmineralização, reduzindo a possibilidade de contaminação cruzada de doenças do hospedeiro. Podemos referir três formas de preparação: osso fresco congelado (FFB), extraído e tratado a baixas temperaturas de forma a reduzir o risco de infeção; aloenxerto com osso liofilizado (FDBA), exposto a processos de desidratação e congelamento não sendo desmineralizado; aloenxerto com osso liofilizado e desmineralizado (DFDBA) com potencial osteocondutor e osteoindutivo (Ti et al., 2014).

A preparação do FFB envolve um processo de desmineralização sendo posteriormente armazenado, congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  e liofilizado. Este material apresenta características osteoindutivas e osteocondutivas semelhantes ao osso autólogo devido à presença de BMPs, sendo usado para situações de preservação de alvéolos pós extração e elevação do seio maxilar (Acocella, Bertolai, Ellis, Nissan, & Sacco, 2012).

No caso do FDBA é extraído de doadores vivos e saudáveis submetidos a cirurgia ortopédica na anca. A sua preparação envolve recolha de osso trabecular ou cortical sob condições estéreis. O enxerto é lavado com água destilada e fragmentado em partículas com tamanho variável. Em seguida é imerso em etanol a 100%, congelado em nitrogénio, desidratado e reduzido a partículas menores (Zizzari, Zara, Tetè, Vinci, Gherlone, Cataldi, 2016).

Por outro lado, o DFDBA é osso homólogo submetido a processos de desmineralização e liofilização sendo obtido através de doadores dentro das 24h após a sua morte. Após a extração do osso, o mesmo é submetido a uma lavagem com peróxido de hidrogénio a 3% por 5 a 15 minutos num banho ultrassónico, imerso a etanol a 70% por 1 hora, aquecido a temperaturas superiores a  $300^{\circ}\text{C}$  por 15 a 18 horas, liofilizado e desidratado em nitrogénio líquido a temperaturas de  $-90^{\circ}\text{C}$ , esterilizado com óxido de etileno ou raios gama e por fim desmineralizado com cloridrato por 36 a 48 horas (Krasny, Czech, Krasny, Kamin, & Wojtowicz, 2017).

Um exemplo de um aloenxerto com capacidade osteoindutiva é a matriz de osso desmineralizada (DMB), que permite a estimulação e diferenciação celular. Esta capacidade é possível graças à presença de BMPs e de fatores de crescimento. É constituída por pequenas quantidades de cálcio e fósforo, sendo o seu principal constituinte colagénio tipo 1. A incorporação é semelhante à do enxerto autógeno, em

que os fatores de crescimento promovem o processo de ossificação que termina com formação óssea (Pilipchuk et al., 2015).

### **2.10.3. Xenoenxertos**

Os xenoenxertos são enxertos em que o dador e o receptor pertencem a espécies diferentes. A origem destes enxertos pode ser bovina, porcina, equina ou coralina (Sheikh, Sima, & Glogauer, 2015), sendo um exemplo de enxertos de origem bovina, a matriz de osso bovino desproteïnizada (DBBM) (Rodriguez et al., 2015).

O osso heterólogo pode ser usado sozinho ou combinado com outros tipos de osso em diversos procedimentos como enxertos ósseos, aumento do rebordo, elevação do seio maxilar e defeitos ósseos (Zizzari, Zara, Tetè, Vinci, Gherlone, Cataldi, 2016).

Os xenoenxertos mostram uma disponibilidade teoricamente ilimitada e, embora apresentem boas propriedades osteocondutivas, apresentam uma baixa capacidade de reabsorção (Alessio, Stefano, Greco, Cinci, & Pieri, 2015).

Em Medicina Dentária, o uso de materiais de enxerto de origem bovina é bastante comum. Estes ossos são considerados biocompatíveis e osteocondutores, mas a origem não-humana destes materiais pode causar a transmissão de doenças provenientes do doador ao receptor., nomeadamente encefalopatia espongiiforme bovina (Sheikh et al., 2015).

Assim, para evitar doenças indesejadas, este tipo de enxertos requer um tratamento agressivo com produtos químicos citotóxicos, tais como glutaraldeído e formaldeído (Samsell et al., 2014).

Durante o fabrico de um xenoenxerto, o osso bovino é submetido a processos térmicos com o intuito de eliminar as proteínas presentes no tecido. Isto altera a sua porosidade, perdendo o tecido ósseo parte da sua osteocondutividade, e podendo ainda dificultar a reabsorção adequada do material e a sua integração no osso (Sadat et al., 2017).

Além de processos térmicos, o tecido é ainda sujeito à ação de uma solução alcalina forte, durante duas horas, sendo o resultado uma diminuição do risco de infeção do tecido. Por fim, o tecido é submetido a um tratamento com solventes orgânicos que promovem a remoção de gordura e contribuem para a destruição da estrutura tridimensional de proteínas que estejam ainda presentes no mesmo (Labres et al., 2014).

#### 2.10.4. Materiais Alopplásticos

Os materiais alopplásticos são biomateriais sintéticos capazes de estimular tecido ósseo, através do crescimento celular e formação óssea. Estes materiais têm como base a capacidade de imitar as propriedades do osso natural, servindo como suporte para o crescimento inicial das células e posterior processo de formação óssea. Exemplos destes biomateriais são sintéticos à base de cálcio, incluindo fosfato de cálcio, vidros bioativos, metais, compósitos e polímeros. Apresentam propriedades osteocondutoras permitindo crescimento e proliferação de células (Wolff, Pyysalo, & Helminen, 2012).

As vantagens dos biomateriais sintéticos são a sua disponibilidade abundante, baixo risco de transmissão de doenças, boa relação custo-benefício e possibilidade de serem fabricados de forma personalizada consoante o defeito ósseo com auxílio da tomografia computadorizada (Lichte et al., 2011).

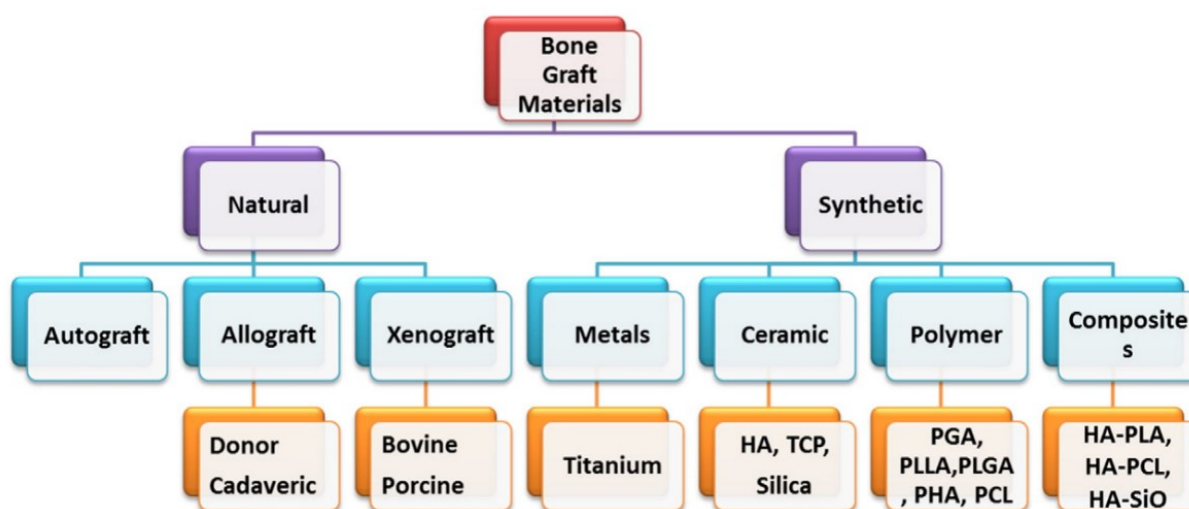


Figura 2 - Esquema dos diferentes materiais de enxerto consoante a sua origem natural ou sintética (Adaptado de Sharif, Ur, Muhammad, & Macneil, 2016).

##### 2.10.4.1. Hidrogel

O hidrogel é um biomaterial que consiste numa rede de polímero natural ou sintético que é insolúvel em água. Os hidrogéis podem ser derivados de polímeros naturais (incluindo colagénio, alginato, quitosano, ácido hialurónico e agarose) ou materiais sintéticos. São permeáveis ao oxigénio, nutrientes e outros compostos solúveis em água; facilitam diversos processos biológicos como a angiogênese, osteocondutividade e adesão celular (R. Tevlin et al., 2014).

Na década de 1960 eram usados como lentes de contato e intra-oculares devido à ausência de resposta do hospedeiro e alta permeabilidade ao oxigênio. Hoje, os hidrogéis desempenham aplicações clínicas, nomeadamente na cicatrização de feridas ao auxiliarem a controlar a ligação celular, respostas moleculares, integridade estrutural, biodegradabilidade e biocompatibilidade (Naahidi et al., 2017).

Os hidrogéis são usados como matrizes para engenharia de tecidos devido à sua porosidade, possibilitando o crescimento e proliferação de células, bem como a difusão de nutrientes e produtos residuais. Já as suas desvantagens prendem-se com a sua difícil manipulação e esterilização (R. Tevlin et al., 2014).

Idealmente um hidrogel deve solidificar rapidamente sem gerar calor excessivo, ser biocompatível e a temperatura de gelificação deve ser próxima da temperatura corporal (Geng, 2015).

Para além, destas características este deve ser fácil de produzir, biocompatível, biodegradável e injetável (Gibbs, Black, Dawson, & Oreffo, 2014).

#### **2.10.4.2. Cerâmicas**

Os materiais cerâmicos são a classe de biomateriais que incluem metais e sais inorgânicos. Alguns dos materiais cerâmicos mais usados incluem fosfato  $\beta$ -tricálcico ( $\beta$ -TCP), fosfato  $\alpha$ -tricálcio ( $\alpha$ -TCP), hidroxiapatite (HA), fosfato de cálcio bifásico (BCP - uma mistura de  $\beta$ -TCP e HA) e sulfato de cálcio (CS). Os sais de cálcio e fosfato mimetizam a parte inorgânica do tecido ósseo e promovem a formação de novo tecido ósseo sendo chamados de osteocondutores. Podemos também encontrar biomateriais que resultam da junção de cerâmicas com polímeros classificados como compostos (García-gareta, Coathup, & Blunn, 2015).

Os materiais cerâmicos apresentam diversas vantagens devido à sua similaridade química com o osso nativo, apresentam excelente biocompatibilidade e facilitam os processos de diferenciação e proliferação de osteoblastos bem como apresentam propriedades físicas, incluindo estabilidade e taxa de degradação que podem ser modificadas. Contudo a sua fragilidade pode comprometer o controlo da sua taxa de degradação (Sharif, Ur, Muhammad, & Macneil, 2016).

Os materiais cerâmicos de fosfato de cálcio são constituídos por hidroxiapatite de cálcio com uma composição química semelhante à encontrada no tecido mineral. São bioabsorvíveis, biocompatíveis, biodegradáveis e apresentam uma osteocondutividade

excelente, contudo são fracos sob forças de tensão e cisalhamento, mas resistente a cargas compressivas (Titsinides et al., 2018).

#### **2.10.4.2.1. Hidroxiapatite**

A hidroxiapatite é um biomaterial cerâmico constituído por fosfato de cálcio, com a fórmula química  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , usado no tratamento de defeitos ósseos. A HAp é o principal componente inorgânico estrutural dos ossos e dentes. A HAp auxilia a propagação de fatores de crescimento e de células osteogênicas sendo útil como um veículo bioativo (Passi & Bhuibhar, 2014).

Algumas das vantagens da HAp incluem propriedades como bioatividade, biocompatibilidade, baixa taxa de reabsorção, osteocondutividade e não-toxicidade. Contudo apresenta desvantagens como a sua fragilidade e baixa resistência a fratura. As suas propriedades mecânicas são influenciadas pelo tamanho das suas partículas, porosidade e densidade (Sharif et al., 2016).

Pode-se ainda referir outro biomaterial semelhante à HAp, que é a hidroxiapatite de coralina (CHA). Apresenta uma estrutura porosa e propriedades biomecânicas semelhantes ao osso esponjoso humano e é processado através da conversão de fosfato de cálcio do coral em HAp cristalino. Biomaterial útil no tratamento de defeitos ósseos ao fornecer o suporte necessário para o crescimento ósseo contudo apresenta como principal desvantagem a sua fragilidade mecânica (Passi & Bhuibhar, 2014).

#### **2.10.4.2.2. Sulfato de Cálcio**

O sulfato de cálcio é um material cerâmico, biocompatível, osteocondutor e biodegradável. Apresenta uma elevada taxa de reabsorção e fraca força interna, o que condiciona o seu uso a pequenos defeitos ósseos. As suas vantagens são o preço relativamente baixo e a facilidade de preparação do mesmo, para além da previsibilidade de formação óssea o que é vantajoso em caso de monitorização de colocação de implantes. Este biomaterial apresenta poros que permitem a existência de espaço adequado para o crescimento celular, formação de vasos sanguíneos e trocas de nutrientes (Titsinides et al., 2018).

#### **2.10.4.2.3. Fosfato de Tricálcio**

Fosfato de tricálcio apresenta a fórmula química de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , possui inúmeras estruturas porosas interconectadas que por um lado facilitam a substituição óssea, mas ao mesmo tempo enfraquecem as propriedades mecânicas. O fosfato tricálcio possui duas formas cristalinas,  $\alpha$ -TCP e  $\beta$ -TCP, sendo o  $\beta$ -TCP- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  mais comum. (Guillaume, 2017).

#### **2.10.4.2.4. Fosfato de Cálcio Bifásico**

O fosfato de cálcio bifásico resulta da mistura de HAp e fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP). A sua composição é semelhante ao osso o que permite que o mesmo seja ideal no tratamento de defeitos ósseos (Guillaume, 2017).

Apresenta várias vantagens que incluem biocompatibilidade, osteocondutividade, porosidade que permite a difusão de sangue e nutrientes do tecido circundante, económico, capacidade regenerativa elevada e uma superfície que promove a adesão celular, tornando-o assim um excelente biomaterial para o preenchimento de alvéolos (Mayer, Zigdon-giladi, & Machtei, 2016).

#### **2.10.4.3. Biovidro ou Vidro Bioativo**

Vidro bioativo é um material desenvolvido em 1960 pelo professor Larry Hench, aprovado pela FDA para uso como enxerto ósseo intraoral. As suas aplicações incluem materiais de preenchimento ósseo, revestimento de implantes ortopédicos e aplicações odontológicas. Pertence ao grupo de cerâmicas sintéticas à base de silicatos, sendo o seu componente essencial, o silicato, que constitui 45% do seu peso. Os outros constituintes e respetivas percentagens são óxido de cálcio (24,5%), óxido de sódio (24,5%) e pentóxido de fósforo (6%) (Pilipchuk et al., 2015).

O vidro bioativo apresenta várias propriedades que o tornam um material adequado para regeneração óssea entre elas a sua biocompatibilidade, alteração da sua estrutura química e capacidade de regenerar o osso através da liberação de estímulos biológicos. Contudo, uma das suas principais desvantagens é a sua fragilidade (Kido & Tim, 2015).

É um biomaterial, o qual na sua superfície apresenta uma camada de hidroxiapatite que serve de interface entre osso e tecidos moles. O facto de ser revestido por uma fina camada de hidroxiapatite permite que este absorva proteínas e atraia células osteo-progenitoras.

Essa camada de apatite é posteriormente substituída por osso através de um processo de substituição gradual (Rahaman et al., 2011).

#### **2.10.4.4. Metais**

Metais como o aço inoxidável e o titânio (anteriormente descrito) são biocompatíveis, exibem alta resistência, são fáceis de moldar e relativamente baratos. As principais desvantagens são o facto de não serem biodegradáveis e serem rígidos (Lichte et al., 2011).

#### **2.10.4.5. Polímeros**

Os polímeros podem ser de origem natural ou sintética. Os polímeros naturais são constituídos pelo colagénio (anteriormente descrito), quitosano, ácido hialurónico e alginato, apresentam propriedades como biodegradabilidade, biocompatibilidade, ductilidade e quantidade abundante. Podemos ainda os classificar como reabsorvíveis ou não reabsorvíveis. Os biomateriais não reabsorvíveis incluem derivados do polietileno, politetrafluoroetileno (anteriormente descrito), polimetacrilatos, poliacrilamidas, poliéteres, polisiloxanos e poliuretanos. Apresentam como vantagens reprodutibilidade, propriedades mecânicas e não imunogenicidade (Ceccarelli et al., 2017).

Já os biomateriais reabsorvíveis incluem poliésteres, polilactonas (anteriormente descrito), poliortoésteres, policarbonatos, polianidridos e polifosfazenos. Estes materiais podem ser modificados de forma a se obter taxas de degradação e libertação de fatores de crescimento desejadas. Os materiais sintéticos são facilmente fabricados, permitindo uma multitude de formas e estruturas incluindo filmes finos, malhas, fibras e espumas porosas. A desvantagem destes materiais é a possibilidade de reações a corpos estranhos, tais como a produtos de degradação do polímero (Agarwal, 2016).

#### **2.10.4.6. Quitosano**

O quitosano é um biomaterial constituído por diversos polissacarídeos, que pode ser obtido através da deacetilação da quitina encontrada no exoesqueleto de crustáceos, incluindo caranguejos, lagostas e camarões (Riches et al., 2017).

O quitosano foi descoberto em 1811 em cogumelos por Henri Braconnot. Actualmente pode ser fabricado em diferentes formas (soluções, misturas, esponjas, membranas, géis, pastas, comprimidos, microesferas) (Kmiec, Pighinelli, & Silva, 2017).

O quitosano é biocompatível, bioativo, biodegradável, permeável, apresenta atividade antibacteriana, capacidade anti-inflamatória e de cicatrização, solubilidade em soluções de ácidos orgânicos, resistência a ambientes alcalinos e calor, osteocondutor e facilita a ligação, diferenciação e migração celular, contudo apresenta uma baixa resistência mecânica (Song et al., 2014).

O processo de extração da quitina envolve o tratamento prévio do exoesqueleto dos crustáceos: devem ser lavados com água, desproteinizados com NaOH, desmineralizados com HCL, lavados com água novamente e, por fim, devem ser secos. O quitosano pode então ser desacetilado com NaOH a 90°C durante duas horas (Oryan & Sahviah, 2017).

#### **2.10.4.7. Alginato**

O alginato é um polissacarídeo derivado de algas constituído por  $\beta$ -D-manuronila e  $\alpha$ -L-guluronila, cujas características principais são a sua biocompatibilidade, disponibilidade, custo relativamente baixo e capacidade de gelificar facilmente. Os géis de alginato são utilizados em regeneração óssea porque os géis podem ser facilmente introduzidos no corpo de forma minimamente invasiva e as formas irregulares podem ser preenchidas (Hirsch et al., 2017).

Algumas das suas vantagens incluem a capacidade de modificação química e estrutural, viscosidade e porosidade que permitem a imobilização, integração e a liberação de fatores e células. Contudo não possui resistência mecânica sendo por isso combinando com outros compostos de forma a melhorar as suas propriedades (Toppel, Hezzi, Amara, & Iii, 2014).

#### **2.10.4.8. Ácido Hialurónico**

O ácido hialurónico (HLA) é um glicosaminoglicano formado pelo ácido glucurônico e N-acetilglicosamina encontrado em quase todos os tecidos, tecidos conjuntivos, epiteliais e neurais. O HLA é geralmente extraído do cordão umbilical humano ou é fabricado por fermentação bacteriana. Actua em diferentes processos biológicos como o crescimento celular, desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e desenvolvimento de tumores. Sendo um dos principais componentes da matriz extracelular, o HLA contribui significativamente para a proliferação e migração celular (Naahidi et al., 2017).

#### **2.10.4.9. Compósitos**

Os compósitos são biomateriais que resultam da combinação de diferentes materiais. As combinações mais frequentes são PLA e PGA com HAp ou  $\beta$ -TCP o que permite melhorar as propriedades mecânicas da membrana (Ceccarelli et al., 2017).

#### **2.11. Membranas**

O termo membrana é usado para descrever o biomaterial tridimensional que possibilita um ambiente adequado para as células regenerarem tecidos e órgãos. A membrana permite separar os tecidos duros dos tecidos moles, possibilitando assim a regeneração óssea através do espaço criado. Para além de separar os tecidos, estabiliza o coágulo permitindo uma cicatrização mais rápida. Uma das características mais importantes é a sua estrutura. O tamanho dos seus poros deve ser grande o suficiente para permitir a migração das células, mas pequeno o suficiente para permitir a ligação das células ao suporte. O tempo de duração da membrana e a sua reabsorção deve ser compatível com o tempo necessário para a regeneração do tecido (Ceccarelli et al., 2017).

Esta técnica pode ser usada antes ou ao mesmo tempo que a colocação do implante. As membranas podem se classificar em não reabsorvíveis ou reabsorvíveis. As membranas não reabsorvíveis apresentam maior ganho de osso, contudo estão associados a maior incidência de complicações, por exemplo a exposição da membrana ao meio exterior devido à deiscência de partes moles (Rodriguez et al., 2015).

As membranas apresentam normalmente fatores de crescimento de forma a promover a diferenciação de células. Existem dois factores fundamentais aquando a conceptualização da membrana: a escolha do biomaterial da membrana e o método de fabricação (Jammalamadaka & Tappa, 2018).

A primeira geração de membranas é constituída por membranas não reabsorvíveis que incluem politetrafluoretileno (e-PTFE) expandido ou denso, malha de titânio e etileno celulose (Andreia, Dinischiotub, Didilescua, Ionitac, Demetrescu, 2018).

Este tipo de membrana demonstra biocompatibilidade e capacidade de criar espaço. No entanto, as membranas não reabsorvíveis precisam de uma segunda intervenção cirúrgica para a sua remoção que provoca dor e desconforto ao doente. Outra desvantagem é a sua suscetibilidade à exposição do tecido mole ao meio exterior. Uma possível explicação para esta complicação é a tensão no tecido mole (Elgali, Omar, Dahlin, & Guided, 2017).

O e-PTFE é um material inerte e que não provoca reações imunológicas. No entanto, a exposição do e-PTFE à cavidade oral pode levar à migração de microrganismos e consequente infecção bacteriana, que pode comprometer o aumento ósseo e osteointegração (Bottino, 2015).

As membranas de politetrafluoroetileno de elevada densidade (n-PTFE) exibem algumas características tais como: baixa porosidade, aderência celular; cirurgia fácil, atraumática e rápida, remoção simples sem anestesia, semelhante à remoção de suturas (Santos, Pujol, & Nart, 2014).

A rapidez da regeneração óssea nas e-PTFEs é devido aos poros relativamente maiores da membrana, que expulsam células sem potencial osteogénico, permitindo uma difusão de fluidos e de nutrientes. Contudo, há também maior risco de colonização bacteriana. Já a natureza microporosa das n-PTFE impede o crescimento vascular interno, não possibilitando um fornecimento adequado de nutrientes, evitando, porém, a migração bacteriana. Assim, as principais diferenças entre e-PTFE e n-PTFE resultam da porosidade e do processo de fabrico (Ronda, 2013).

Por outro lado, o titânio apresenta algumas propriedades desejáveis que incluem biocompatibilidade, alta resistência e rigidez, baixa densidade e peso, capacidade de resistir a altas temperaturas e resistência à corrosão. Já as desvantagens incluem a necessidade de serem removidos e não serem reabsorvíveis o que aumenta tanto o tempo cirúrgico como o risco de complicações para o doente (Alessio, Stefano, Greco, Cinci, & Pieri, 2015).

Já a segunda geração inclui as membranas reabsorvíveis, como colagénio tipo 1, malha de celulose oxidada e materiais sintéticos como os derivados de ácido polilático e poliglicólico. Este tipo de membranas são fáceis de usar, com o passar do tempo vão se degradando e reduzem o risco de infeção bacteriana no local do enxerto (Kaushal, Kumar, Khan, & Lal, 2015).

Contudo este tipo de membranas apresenta como principal desvantagem a falta de integridade estrutural de suporte (Danijela Menicanin, K. Hynes, J. Han, S. Gronthos, 2015).

O colagénio é um constituinte dos tecidos animais, presente em ossos, cartilagens, tendões, pele e vasos sanguíneos (Lima & Silveira, 2014).

As membranas à base de colagénio são derivadas da pele humana, da pele suína e bovina e apresentam excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade enzimática. Contudo apresentam algumas desvantagens como taxa de degradação que varia consoante a origem

da membrana e falta de rigidez, pelo que são mais indicadas para defeitos ósseo, como deiscência e fenestração óssea (Bottino, 2015).

De salientar que as membranas PTFE apresentam menor capacidade para estimular proliferação celular do que as membranas de colagénio (Santos, Pujol, & Nart, 2014).

As membranas que incluem poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), apresentam como principais vantagens a sua capacidade de biodegradação e de encapsulamento de drogas. No entanto, a sua degradação pode desencadear uma resposta inflamatória, que por sua vez pode levar à reabsorção do osso regenerado. Outras desvantagens incluem a falta de rigidez, estabilidade e alta taxa de degradação que reduz o tempo de função da membrana (Elgali et al., 2017).

### **III. Conclusão**

A extração dentária é um procedimento frequente em medicina dentária, do qual resultam alterações dimensionais do osso alveolar bem como alterações da estrutura e do contorno dos tecidos moles sobrepostos ao alvéolo.

A cicatrização óssea pós-extração dentária inicia-se com a formação de um coágulo que leva à sinalização de moléculas e de fatores de crescimento que estimulam a proliferação e a diferenciação de células osteogénicas. Assim, o osso alveolar passa por um processo de cicatrização constituído por três fases: a fase inflamatória, a proliferativa e a de remodelação.

A aplicação terapêutica de factores de crescimento auxilia o processo de cicatrização/regeneração óssea. Este conjunto de proteínas permite melhorar os processos de cicatrização e formação óssea, proporcionando uma maior vascularização. Contudo, o uso destes factores de crescimento apresenta algumas desvantagens entre elas a sua degradação rápida e dissipação após implantação no defeito ósseo.

Entre os diferentes tipos de factores de crescimento destaca-se o Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos, constituído por uma matriz de fibrina que contém plaquetas, leucócitos e diversos factores de crescimento. Este material apresenta como principais vantagens em relação a outros plasmas concentrados: a sua simplicidade de preparação e uso, libertação contínua de factores de crescimento durante 10 dias, menor tempo de preparação e o facto de não requerer anticoagulantes extrínsecos.

Para além do uso de factores de crescimento, o tratamento de defeitos ósseos está associado ao recurso de diferentes membranas e materiais de substituição óssea de modo a promover a formação de osso em redor de dentes e implantes.

Os enxertos podem classificar-se consoante a proveniência em autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos e aloplásticos. Os enxertos autólogos continuam a ser o “gold standard”, uma vez que são os únicos com potencial osteogénico, mantendo as células viáveis desde o momento da sua extração até à colocação do enxerto. Apresentando desta forma os melhores resultados em termos de formação óssea comparativamente com as restantes técnicas. Contudo, os autoenxertos apresentam algumas desvantagens que incluem:

morbidade do sítio dador, aumento da perda de sangue, potencial de infecção do local doador, volume limitado de material disponível e tempo operatório prolongado.

Associado a estas limitações dos autoenxertos, os materiais sintéticos têm surgido como excelentes alternativas ao possuírem propriedades mecânicas semelhantes, facilidade de utilização, apresentarem uma enorme disponibilidade, redução da morbidade cirúrgica, boa relação custo-benefício e possibilidade de serem fabricados de forma personalizada.

Assim, todos os diferentes tipos de materiais referidos ao longo do trabalho apresentam diferentes propriedades, sendo que cabe ao profissional decidir qual o melhor tipo de material consoante a situação clínica em questão, procurando sempre atualizar o seu conhecimento científico de acordo com a literatura mais recente.

## IV. Bibliografia

- Acocella, A., Bertolai, R., Ellis, E., Nissan, J., & Sacco, R. (2012). Maxillary alveolar ridge reconstruction with monocortical fresh-frozen bone blocks : A clinical , histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(6), 525–533. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2011.09.004>
- Agarwal, R. (2016). HHS Public Access, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.013.Biomaterial>
- Al, A. H. et. (2015). Comparative Evaluation of Platelet-Rich Fibrin Biomaterial and Open Flap Debridement in the Treatment of Two and Three Wall Intrabony Defects, 7(December 2014), 32–37.
- Albrektsson, T., & Johansson, C. (2001). and osseointegration, 96–101. <https://doi.org/10.1007/s005860100282>
- Alessio, D., Stefano, D., Greco, G. B., Cinci, L., & Pieri, L. (2015). Horizontal-guided Bone Regeneration using a Titanium Mesh and an Equine Bone Graft, 154–162. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1653>
- Arzate, H., Zeichner-David, M., & Mercado-Celis, & GABRIELA. (2015). Cementum proteins : role in periodontium formation and regeneration, 67, 211–233. <https://doi.org/10.1111/prd.12062>
- Azi, M. L., Aprato, A., Santi, I., Junior, M. K., Masse, A., & Joeris, A. (2016). Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects : a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1312-4>
- Bigam-sadegh, A., & Oryan, A. (2014). Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures.

<https://doi.org/10.1111/iwj.12231>

- Bottino, M. C. (2015). Membranes for Periodontal Regeneration – A Materials Perspective, *17*, 90–100. <https://doi.org/10.1159/000381699>
- Calcei, J. G. (2019). Orthobiologics for Bone Healing. *Clinics in Sports Medicine*, *38*(1), 79–95. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.005>
- Calciolari, E., & Donos, N. (2018). The use of omics profiling to improve outcomes of bone regeneration and osseointegration. How far are we from personalized medicine in dentistry? *Journal of Proteomics*, *188*(February), 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.01.017>
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte : Games without frontiers. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS*, *3*(May). <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>
- Ceccarelli, G., Presta, R., Benedetti, L., Gabriella, M., Angelis, C. De, Lupi, S. M., & Rodriguez, R. (2017). Emerging Perspectives in Scaffold for Tissue Engineering in Oral Surgery, *2017*. <https://doi.org/10.1155/2017/4585401>
- Chahla, J., Cinque, M. E., PiuZZi, N. S., Mannava, S., Geeslin, A. G., Murray, I. R., ... Laprade, R. F. (2017). A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting, *1769–1779*. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01374>
- Claudia, A., Gomes, G., Fernando, W., Cleide, M., & Mauro, J. (2014). Bone Morphogenetic Proteins : Structure , biological function and therapeutic applications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *561*, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.011>
- Corrarino, J. E., & Rn, D. N. P. (2015). Fracture Repair: Mechanisms and Management. *TJNP: The Journal for Nurse Practitioners*, *11*(10), 960–967. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2015.07.009>

- Danijela Menicanin , K. Hynes , J. Han , S. Gronthos, and P. M. B. (2015). Ligament Regeneration. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2>
- Devescovi, V., Leonardi, E., Ciapetti, G., & Cenni, E. (2008). Growth factors in bone repair, 161–168. <https://doi.org/10.1007/s12306-008-0064-1>
- Egol, K. A., Nauth, A., Lee, M., Pape, H., Watson, J. T., & Borrelli, J. (2015). Bone Grafting : Sourcing , Timing , Strategies , and Alternatives, 29(12), 10–14. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000460>
- Ehrenfest, D. M. D., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B., ... Wang, H. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells , growth factors , and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin ( L-PRF ) clot and membrane The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., & Guided, T. P. (2017). Guided bone regeneration : materials and biological mechanisms revisited, 315–337. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>
- Ensrud, K. E., & Crandall, C. J. (2017). *Annals of Internal Medicine*, 17–32. <https://doi.org/10.7326/AITC201708010>
- Eskan, M. A., Greenwell, H., Hill, M., Morton, D., Vidal, R., Shumway, B., & Girouard, M. (2014). Platelet-Rich Plasma – Assisted Guided, (May). <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130260>
- Eskow, A. J., & S, B. L. M. D. D. (2013). Evaluation of Healing Following Tooth Extraction With Ridge Preservation Using Cortical Versus Cancellous Freeze Dried Bone Allograft, 1–21. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130178>
- Ev, L., & Uj, R. A. (2015). Alveolar socket healing : what can we learn ? *Periodontology 2000*, 68, 122–134.

- Fillingham, Y., & Jacobs, J. (2016). Bone grafts and their substitutes, 6–9.  
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B1.36350>
- Florencio-silva, R., Rodrigues, G., Sasso-cerri, E., Simões, M. J., Cerri, P. S., & Cells, B. (2015). Biology of Bone Tissue : Structure , Function , and Factors That Influence Bone Cells, 2015. Retrieved from  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/421746%0AReview>
- Fretwurst, T., Gad, L. M., Nelson, K., & Schmelzeisen, R. (2015). Dentoalveolar reconstruction : modern approaches, 23(4), 316–322.  
<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000167>
- García-gareta, E., Coathup, M. J., & Blunn, G. W. (2015). Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*, 81, 112–121.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.007>
- Geng, S. (2015). In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using PIB nanogels / boron-containing mesoporous bioactive glass composite scaffold, 839–846. <https://doi.org/10.2147/IJN.S69001>
- Ghapanchi, J., Zahed, M., Haghnegahdar, A., Niakan, N., & Sadeghzadeh, A. (2018). Osteoporosis and Jaw Abnormalities in Panoramic Radiography of Chronic Liver Failure Patients, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4280312>
- Gibbs, D. M. R., Black, C. R. M., Dawson, J. I., & Oreffo, R. O. C. (2014). A review of hydrogel use in fracture healing and bone regeneration.  
<https://doi.org/10.1002/term>
- Grabowski, P. (2015). Physiology of Bone, 28, 33–55.  
<https://doi.org/10.1159/000380991>
- Griffin, K. S., Davis, K. M., Mckinley, T. O., Anglen, J. O., Joel, T. G. C., & Melissa, D. B. (2015). Evolution of Bone Grafting : Bone Grafts and Tissue Engineering

- Strategies for Vascularized Bone Regeneration. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s12018-015-9194-9>
- Gulinelli, J. L., Dutra, R. A., Mara, H. F., & Simea, S. F. P. (2017). Maxilla reconstruction with autogenous bone block grafts : computed tomography evaluation and implant survival in a 5-year retrospective study. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.03.019>
- Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. (2012). Denosumab : mechanism of action and clinical outcomes, (16), 1–8. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12022>
- Hayashi, M., Morimoto, Y., Iida, T., & Tanaka, Y. (2018). Risk of Delayed Healing of Tooth Extraction Wounds and Osteonecrosis of the Jaw among Patients Treated with Potential Immunosuppressive Drugs : A Retrospective Cohort Study, 257–264. <https://doi.org/10.1620/tjem.246.257>.
- Herford, A. S., Miller, M., & Signorino, F. (2016). Maxillofacial Defects and the Use of Growth Factors Maxillofacial defects Regenerative medicine Grafts Growth factors BMP. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA*, 29(1), 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.006>
- Hirsch, T., Laemmle, C., Behr, B., Lehnhardt, M., Jacobsen, F., Hoefler, D., & Kueckelhaus, M. (2017). Implant for autologous soft tissue reconstruction using an adipose-derived stem cell-colonized alginate scaffold. *British Journal of Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.08.009>
- Jammalamadaka, U., & Tappa, K. (2018). Recent Advances in Biomaterials for 3D Printing and Tissue Engineering. <https://doi.org/10.3390/jfb9010022>
- Jiang, N., Guo, W., Chen, M., Zheng, Y., Zhou, J., Gyoon, S., ... Mao, J. J. (2016). Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation : Tooth Movement, 18, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000351894>
- Jiao, H., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture

Healing. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0286-8>

Jong, T. De, Bakker, A. D., Everts, V., & Smit, T. H. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development : Lessons for periodontal regeneration, (April), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jre.12477>

Jose, L. I. O., Bigueti, C. C., Caviquioli, G., Moreschi, E., Comparin, E., Matsumoto, M. A., ... Paulo, S. (2012). Effect of Low-Level Laser Therapy on Intramembranous and Endochondral Autogenous Bone Grafts Healing, *000*. <https://doi.org/10.1002/jemt.22056>

Keppler, L., & Rutkowski, J. (2014). A Review of Platelet Derived Growth Factor Playing, *XL*. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00173>

Kido, M. T. S. H. W., & Tim, C. R. (2015). Effect of a new bioactive fibrous glassy scaffold on bone repair. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5516-1>

Kim, J. H., Park, C. H., Perez, R. A., Lee, H. Y., Jang, J. H., Lee, H. H., ... Kim, H. W. (2014). Advanced Biomatrix Designs for Regenerative Therapy of Periodontal Tissues. <https://doi.org/10.1177/0022034514540682>

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Publishing Group*, 3, 1–14. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

Kmiec, M., Pighinelli, L., & Silva, M. M. (2017). Chitosan-Properties and Applications in Dentistry, (June). <https://doi.org/10.15406/atroa.2017.02.00035>

Krasny, M., Czech, T., Krasny, K., Kamin, A., & Wojtowicz, A. (2017). Preparation of allogeneic bone for alveolar ridge augmentation. <https://doi.org/10.1007/s10561-017-9631-8>

Labres, X. R., Camps, A. R., Salas, E. J., Albuquerque, R., Ortega, E. V., & Lopez-lopez, J. (2014). Biomimetics Biomaterials and Tissue Engineering Graft Materials

- in Oral Surgery : Revision, *19*(1), 1–7. <https://doi.org/10.4172/1662-100X.1000124>
- Leeuwenhoek, A. Van, Blake, R., Tenon, J., & Cuvier, G. (2017). On the discovery of cementum. <https://doi.org/10.1111/jre.12444>
- Lichte, P., Pape, H. C., Pufe, T., Kobbe, P., & Fischer, H. (2011). Scaffolds for bone healing : Concepts , materials and evidence. *Injury*, *42*(6), 569–573. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.033>
- Lima, V., & Silveira, C. O. (2014). Guided bone regeneration produced by new mineralized and reticulated collagen membranes in critical-sized rat calvarial defects, 1–10. <https://doi.org/10.1177/1535370214549518>
- Lu, M., & Quantitative, A. B. M. R. (2004). Quantitative assessment of early healing of intramembranous and endochondral autogenous bone grafts using micro-computed tomography and Q-win image analyzer, *1*, 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.09.009>
- Luiz, W., Oliveira, D., Tiago, D. D. S., Fernandes, A., & Piva, E. (2017). Bioactive treatments in bone grafts for implant-based rehabilitation : Systematic review and meta-analysis, (October), 1–10. <https://doi.org/10.1111/cid.12552>
- Majidinia, M., Sadeghpour, A., & Yousefi, B. (2017). The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration, (June), 2937–2948. <https://doi.org/10.1002/jcp.26042>
- Marsell, R., & Einhorn, T. A. (2011). The biology of fracture healing. *Injury*, *42*(6), 551–555. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.031>
- Martino, M. M., Briquez, P. S., Maruyama, K., & Hubbell, J. A. (2015). Extracellular matrix-inspired growth factor delivery systems for bone regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.007>

- Mayer, Y., Zigdon-giladi, H., & Machtei, E. E. (2016). Ridge Preservation Using Composite Alloplastic Materials : A Randomized Control Clinical and Histological Study in Humans, 1–8. <https://doi.org/10.1111/cid.12415>
- Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M. A., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., ... Bishara, M. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry : a systematic review, 1913–1927. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>
- Moraschini, V., Luz, D., Velloso, G., & Barboza, E. P. (2017). Quality assessment of systematic reviews of the significance of keratinized mucosa on implant health. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1274>
- Morjaria, K. R., Wilson, R., & Palmer, R. M. (2012). Bone Healing after Tooth Extraction with or without an Intervention : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials, 1–20. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00450.x>
- Naahidi, S., Jafari, M., Logan, M., Wang, Y., Yuan, Y., Bae, H., ... Chen, P. (2017). AC PT. *Biotechnology Advances*. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.05.006>
- Nanditha, S., Chandrasekaran, B., Muthusamy, S., & Muthu, K. (2017). Apprising the diverse facets of Platelet rich fi brin in surgery through a systematic review. *International Journal of Surgery*, 46, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.08.558>
- Nh, B., Mayer, B., Hussein, H., & Zolk, O. (2017). Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw ( Review ), (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Oryan, A., Alidadi, S., & Moshiri, A. (2016). Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration, 2598(November 2015). <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>
- Oryan, A., Monazzah, S., & Bigham-sadegh, A. (2015). Bone Injury and Fracture Healing Biology. *Biomedical and Environmental Sciences*, 28(1), 57–71.

<https://doi.org/10.3967/bes2015.006>

- Oryan, A., & Sahvieh, S. (2017). International Journal of Biological Macromolecules Effectiveness of chitosan scaffold in skin , bone and cartilage healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, *104*, 1003–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.124>
- Papež, J., Dostálová, T., Chleborád, K., & Kříž, P. (2018). Chronological Age as Factor Influencing the Dental Implant Osseointegration in the Jaw Bone, *11*(1), 43–51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2018.4>
- Passi, S. R. D. D., & Bhuibhar, P. S. A. (2014). Ceramic and non-ceramic hydroxyapatite as a bone graft material : a brief review. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1199-8>
- Penoni, D. C., Leão, A. T. T., Torres, S. R., Farias, M. L. F., Fernandes, T. M., & Crivelli, M. (2018). Effects of Bone Fragility and Antiresorptive Drugs on Periodontal Disease and Tooth Loss : A Longitudinal Study, *XX(X)*, 1–10. <https://doi.org/10.1177/2380084418787451>
- Petrovic, M., Jelovac, D. B., Antic, S., Antunovic, M., Lukic, N., Sabani, M., ... Konstantinovic, V. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws : Two Center Retrospective Cohort Studies, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/8345309>
- Pilipchuk, S. P., Plonka, A. B., Monje, A., Taut, A. D., Lanis, A., Kang, B., & Giannobile, W. V. (2015). Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dental Materials*, *31*(4), 317–338. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.01.006>
- Pocaterra, A., Caruso, S., Bernardi, S., Scagnoli, L., Continenza, M. A., & Gatto, R. (2016). Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, (February). <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.02.012>

Profile, S. E. E. (2018). *Chapter 2 Bone Physiology and Biology*.

<https://doi.org/10.1007/978-3-319-56192-9>

R. Tevlin, A. M., Atashroo, D., G.G. Walmsley, K. S.-Y., E.R. Zielins, K. J. P., Longaker, M. T., & and D.C. Wan. (2014). Biomaterials for Craniofacial, 1187–1195. <https://doi.org/10.1177/0022034514547271>

Rahaman, M. N., Day, D. E., Bal, B. S., Fu, Q., Jung, S. B., Bonewald, L. F., & Tomsia, A. P. (2011). Acta Biomaterialia Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 7(6), 2355–2373. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.016>

Riches, P., Jia, L., Turnbull, G., Clarke, J., Han, F., Li, B., & Shu, W. (2017). Bioactive Materials 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering d e. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>

Rodriguez, R., Hartmann, N., & Weingart, D. (2015). Current Concepts of Bone Regeneration in Implant Dentistry, 10(4), 263–265. <https://doi.org/10.7438/1584-9341-10-4-4>

Ronda, M. (2013). Expanded vs . dense polytetrafluoro- ethylene membranes in vertical ridge augmentation around dental implants : a prospective randomized controlled clinical trial, 859–866. <https://doi.org/10.1111/clr.12157>

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & Ryan, F. O. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw — 2014 Update. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

Sadat, F., Samadi, R., & Tatari, S. (2017). Surface characteristics of three commercially available grafts and adhesion of stem cells to these grafts, 28, 621–631. <https://doi.org/10.3233/BME-171700>

Samsell, B., Moore, M., Bertasi, G., Spinato, S., Bernardello, F., Rebaudi, A., ...

- Powers, R. (2014). Are Bone Allografts Safe and Effective for Today ' s Dental Practitioner ?, 4(9). <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000260>
- Sharif, F., Ur, I., Muhammad, N., & Macneil, S. (2016). Dental materials for cleft palate repair. *Materials Science & Engineering C*, 61, 1018–1028. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.019>
- Sheikh, Z., Qureshi, J., & Alshahrani, A. M. (2016). Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology*. <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0267-0>
- Sheikh, Z., Sima, C., & Glogauer, M. (2015). Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation, 2953–2993. <https://doi.org/10.3390/ma8062953>
- Song, J. M., Shin, S. H., Kim, Y. D., Lee, J. Y., Baek, Y. J., Yoon, S. Y., & Kim, H. S. (2014). Comparative study of chitosan / fibroin – hydroxyapatite and collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects : micro-computed tomography analysis, (January), 87–93. <https://doi.org/10.1038/ijos.2014.16>
- Tan, W. L., Wong, T. L. T., Wong, M. C. M., & Lang, N. P. (2011). A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans, 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- Ti, M., Ht, T., & Ak, G. (2014). Bone Allografts in Dentistry : A Review, 4(2). <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000199>
- Titsinides, S., Agrogiannis, G., & Karatzas, T. (2018). Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese Dental Science Review*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.09.003>
- Toppel, W. H. L. S., Hezzi, C. H. E. G., Amara, S. T. L. M. C. N., & Iii, L. A. D. B. L. (2014). Clinical Applications of Naturally Derived Biopolymer-Based Scaffolds for Regenerative Medicine. <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1206-2>

- Trombelli, L., Farina, R., Marzola, A., Bozzi, L., Liljenberg, B., & Modeling, L. J. (2008). Modeling and remodeling of human extraction sockets, (1969), 630–639. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01246.x>
- Wang, C. J., & Mccauley, L. K. (2016). Osteoporosis and Periodontitis. *Current Osteoporosis Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0330-3>
- Wang, W., & Yeung, K. W. K. (2017). Bioactive Materials Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair : A review. *Bioactive Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>
- Wolff, J., Pyysalo, M., & Helminen, M. (2012). Removal Rates of Dental Implants Placed, 552–556. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000320>
- Wubneh, A., Tsekoura, E., Ayranci, C., & Uludağ, H. (2018). Current State of Fabrication Technologies and Materials for Bone Tissue Engineering. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.031>
- Yamada, M., & Egusa, H. (2017). Current bone substitutes for implant dentistry. *Journal of Prosthodontic Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.08.010>
- Zebic, L., & Patel, V. (2019). Preventing medication-related osteonecrosis of the, 1733(May), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.11733>
- Zhuang, Y., Lin, K., & Yu, H. (2019). Advance of Nano-Composite Electrospun Fibers in Periodontal Regeneration, 7(July). <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00495>