

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/06/2027



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

IZABELLA SOL

**Potencial de biomateriais xenógeno e sintético associados
à membrana absorvível para aumento ósseo em calvária de
ratos. Estudo prospectivo e randomizado**

**Araçatuba – SP
2025**

IZABELLA SOL

**Potencial de biomateriais xenógeno e sintético associados
à membrana absorvível para aumento ósseo em calvária de
ratos. Estudo prospectivo e randomizado**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.
Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientadora: Prof.^a Assoc. Dr.^a Daniela Ponzoni

**Araçatuba – SP
2025**

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S684p Sol, Izabella.
Potencial de biomateriais xenógeno e sintético associados à membrana absorvível para aumento ósseo em calvária de ratos : estudo prospectivo e randomizado / Izabella Sol. - Araçatuba, 2025
44 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Daniela Ponzoni

1. Aloenxertos 2. Xenoenxertos 3. Regeneração óssea
4. Reabsorção óssea I. T.

Black D7
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550

Dedico este trabalho à minha família que sempre me apoia nas mais diversas trajetórias. Obrigada por serem meu alicerce. Em especial à Cláudia, Luiz, Marcella, Matheus e Heitor.

AGRADECIMENTOS

Todas as conquistas só são possíveis por um somatório de ajudas. Obrigada a **Deus**, por sempre estar presente em minha vida, guiando meus passos e me amparando nos momentos em que mais precisei. Obrigada por acalmar meu coração em períodos de tempestade, e por ouvir minhas preces e agradecimentos nos momentos felizes. Hoje vejo o quanto fui privilegiada pela oportunidade de dedicação exclusiva a minha formação acadêmica por 4 longos e incríveis anos.

Agradeço aos meus avôs **Amadeu Martins Trindade** e **Adgal de Souza Sol**, *in memoriam*, pelos inúmeros momentos de alegria. A saudade que sinto de vocês é imensurável, mas obrigada por todo o apoio que me deram, por ouvirem meus sonhos e ficarem felizes com minhas conquistas. Às minhas avós, **Alcena Trindade dos Santos** e **Tereza Lopes de Souza**, obrigada por todo carinho incondicional e momentos felizes.

Aos meus pais **Luiz Carlos de Souza Sol** e **Cláudia Trindade Sol**, eu nunca terei palavras suficientes para agradecer todo o zelo em minha educação e todo o amor a qual fui criada. Vivenciamos muitos momentos de superação e conquista, e muitas lágrimas enchem meus olhos pois sei que nenhum agradecimento será suficiente para externar o tamanho do meu amor e admiração por vocês.

À minha irmã **Marcella Sol**, minha alma gêmea, a qual sempre foi meu espelho e minha fonte de admiração. A minha trajetória acadêmica se iniciou com você, e hoje me vejo alcançando sonhos que pensei que jamais se concretizariam. Ao meu irmão **Matheus Alexander Sol**, obrigada por embarcar comigo nessa jornada, e ser meu apoio sempre que necessitei. Ao **Buzz**, o Shih Tzu mais amoroso e bravo da casa. Amo vocês!

Ao meu namorado, **Heitor Santos Victal**, obrigada por todo apoio, incentivo e me ajudar em todas minhas aventuras. Aos nossos filhos felinos, **Bartolomeu** e **Luna**, minhas fontes inesgotáveis de amor, rinite e alegrias. Obrigada por tanto, amo vocês.

Às minhas amigas de longa data, por acompanharem e apoiarem minha trajetória. À **Giuliane Góes**, **Juliana Queiroz** e **Melissa Andrade**, que me acompanham e incentivam desde a graduação. À **Jéssica Brenda**, pelos conselhos,

amizade e parceria de todas as horas. À **Letycia Lopes**, uma das primeiras amizades que fiz em Uberlândia, obrigada por caminhar comigo nessa jornada.

À **Larissa Santiago Rodrigues**, minha eterna R3 e mamãe da Serena, obrigada por me acolher desde a residência. Sempre com uma palavra amiga e de fé, me aconselhando na vida profissional e pessoal. Passamos por muitos desafios juntas, e em breve doutoras com doutorado! Obrigada por permanecer na minha vida.

A todos amigos e colegas da pós-graduação do grupo CTBMF FOA/UNESP, obrigada por compartilharem os momentos de desafios e vitórias, entre plantões, clínicas e confraternizações. À **Maísa Pereira**, minha primeira família em Araçatuba, obrigada pelos incentivos, amizade e parceria. Ao **Paulo Matheus**, **Caroline Marchioli**, **Maria Eduarda Freitas** e **Luana Oliveira**, obrigada pela amizade, por me incentivarem e compartilhar momentos. Ao **Beethoven Costa** e **Vinícius Bizelli** obrigada pelos ensinamentos. À **Laís Kawamata**, obrigada pela amizade sincera e incentivos. À **Izabela Delamura**, **Melissa Koto** e **Marcos Gomes**, obrigada pela amizade e caminharem comigo em tantas etapas. À **Camila Cerantula**, obrigada por todos os momentos juntas, clínicos e acadêmicos, plantões e cafeterias, pela nossa curta, mas intensa amizade e companheirismo. À **Maria Cristina Ruiz** e **Sara Berton**, obrigada pela amizade e convívio.

À **Natália dos Santos Sanches**, uma amizade tão especial construída na PG da FOA. Obrigada por me incentivar, por se fonte de inspiração, por caminhar comigo nos momentos bons e difíceis sendo meu braço direito e esquerdo nessa etapa tão importante, por ser minha família em Araçatuba, pelas noites culinárias, e por toda amizade. Nosso encontro é de outras vidas. Desejo que nossa amizade perdure e que possamos compartilhar ainda muitas conquistas juntas!

À **Martina Andreia Lage Nunes**, minha irmã de pesquisa e agora mamãe da Helena. Obrigada por ser meu lar e companhia de todas as horas. Essa caminhada foi muito mais leve e divertida com você ao meu lado. Admiro muito seu crescimento acadêmico e pessoal, e poder acompanhar de perto toda sua garra e empenho em tudo que faz. Obrigada por ser presente em tantos momentos!

Aos professores que me moldaram durante todos os anos de formação, esta conquista não seria a mesma sem a influência de vocês. Em especial aos

professores da minha graduação (UFES) **Prof.^a Dr.^a Sandra Lúcia Ventrin von Zeidler**, **Prof.^a Dr.^a Renata Pittella**, **Prof.^a Dr.^a Martha Alayde Alcântara Salim** e **Prof. Dr. Francisco Carlos Ribeiro**, obrigada por todo apoio e incentivo. Aos meus professores da residência, em especial **Prof. Dr. Marcelo Caetano Parreira da Silva**, **Prof. Dr.^a Flaviana Soares Rocha** e **Prof. Dr. Jonas Dantas**, obrigada pelos ensinamentos profissionais. A todos meus professores da pós-graduação stricto sensu: À **Prof.^a Dr.^a Ana Paula Farnezi Bassi**, obrigada pelo acolhimento e pelos incentivos, você foi um grande exemplo na minha formação; ao **Prof. Dr. Francisley Ávila de Souza**, obrigada por acolher e incentivar os alunos, por nos permitir crescer academicamente sempre; ao **Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani**, foi um privilégio poder te conhecer e aprender tanto com você, sua presença sempre será lembrada na FOA; aos **Prof. Dr. Osvaldo Magro Filho** e **Prof.^a Dra. Alessandra Marcondes Aranega**, obrigada pelas oportunidades e convivência. Ao **Prof. Dr. Andre Luis da Silva Fabris**, obrigada pelos plantões hospitalares e contribuir para meu crescimento acadêmico e profissional.

À minha orientadora, **Prof.^a Dr.^a Daniela Ponzoni**, obrigada por me acolher em seu grupo de pesquisa. Iniciamos nossa jornada de muita parceria há mais de 4 anos, e só tenho a agradecer por toda paciência e compreensão, por me ajudar a crescer tanto academicamente e me proporcionar oportunidades. Obrigada por escutar minhas milhares de ideias para análises e projetos (rsrs), me orientando ao melhor caminho e embarcando junto comigo por novos caminhos. Por todos os ensinamentos de docência e de vida, sem dúvidas, você fez toda diferença nessa minha trajetória, e tenho muita admiração por vc profa!

À **Prof.^a Dr.^a Roberta Okamoto**, obrigada por estar sempre disponível para todos os alunos. Você é uma fonte de admiração, com uma trajetória acadêmica e de pesquisa que inspira.

Ao **Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior**, obrigada por todos os ensinamentos clínicos e acadêmicos, por nos permitir amadurecer ainda mais com a disciplina de atendimento hospitalar, e nos guiar pelos ensinamentos da cirurgia.

Ao **Prof. Dr. Henrique Hadad**, meu amigo e mentor. Sua jornada acadêmica é uma grande inspiração. Obrigada por me acolher, e por se manter tão presente

mesmo a muitos kms e horas de fuso de distância. Sua trajetória na FOA foi memorável, e sou grata por aprender tanto com você!

Ao **Prof. Dr. Paulo Sérgio Perri de Carvalho**, um grande nome na área de Implantodontia. Obrigada por acreditar neste projeto e me permitir aprender tanto nessa temática. É uma grande honra poder aprender com o senhor!

Aos **funcionários da FOA/UNESP**, em especial **Fausto, Celinha, Ana Cláudia, Renato, Marco e Paulo**, obrigada pela paciência de nos ensinar os caminhos e ajuda nos processos acadêmicos. Aos funcionários da PROPG FOA, em especial a **Cristiane Elis**, por sempre sanarem nossas dúvidas com tanta paciência e compreensão. Aos funcionários do Comitê de Ética e cuidado dos animais, em especial **Washington e João**, por nos guiarem nessa nova jornada de pesquisa pré-clínica.

Ao **Hospital Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba**, pela oportunidade de continuidade de aperfeiçoamento clínico. A todos **pacientes** atendidos nos 4 anos de estágio hospitalar, obrigada por confiarem suas vidas aos nossos atendimentos. À **Hélide**, que tanto nos orientou e auxiliou no hospital.

À **Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto**, pela disponibilidade de serviços externos que me permitiram aspirar ainda mais minha carreira acadêmica e aumentar meus conhecimentos em pesquisa. Em especial ao técnico **Prof. Dr. Rodrigo Silva**, pela paciência de ensino e pela execução das análises de MEV.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, pela oportunidade de estudar em uma instituição que há anos forma profissionais de qualidade, que são capazes de mudar a vida de seus pacientes e alunos. Aspiro honrar essa instituição, desempenhando todo dia minha profissão para o bem melhor do próximo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001, pela concessão da Bolsa de Mestrado durante dois anos de pós-graduação, e por dois anos no Doutorado.

À **empresa Baumer S.A.**, pelo apoio e incentivo ao fornecer o biomaterial GenPhosXP® para ser testado nessa pesquisa.

Aos **animais**, *in memoriam*, que sacrificaram suas vidas em prol da ciência.

"Para quem não sabe para onde vai, qualquer caminho serve."

LEWIS CARROLL

RESUMO

SOL, I. **Potencial de biomateriais xenógeno e sintético associados à membrana absorvível para aumento ósseo em calvária de ratos:** estudo prospectivo e randomizado. 2025. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

As propriedades e respostas clínicas dos biomateriais usados na regeneração óssea guiada tem ganhado cada vez mais destaque na literatura. Os diferentes padrões de reabsorção, osteocondução e bioatividade associados ao tipo de reconstrução desejada influenciam a escolha do substituto ósseo. Este estudo comparou a neoformação óssea vertical e a topografia entre biomaterial xenógeno e sintético. Trinta e dois ratos machos Wistar foram divididos aleatoriamente em dois grupos e submetidos à reconstrução óssea vertical em calvária com biomaterial xenógeno (Bio-Oss®/GBO) ou sintético (GenPhos XP®/GGP), ambos recobertos com membrana absorvível (Techgraft®). A eutanásia foi realizada após 60 e 90 dias da cirurgia, seguida por análise microarquitetural, topográfica e histométrica. Comparação estatística inferencial por Teste T (histometria) e Mann-Whitney (microarquitetura) foi realizada adotando significância de 5%. Parâmetros semelhantes de microarquitetura óssea foram observados ($p>0,05$), com maior neoformação, trabéculas mais espessas e menos espaçadas e menor porosidade para o grupo GGP. Na caracterização topográfica, o grupo GGP apresentou superfície mais rugosa e complexa, com visualização de trabéculas em maior aumento. A avaliação histométrica indicou maior neoformação no grupo GGP ($p=0,001$) e menor remanescente de biomaterial ($p=0,003$). O grupo GBO apresentou diminuição do osso neoformado entre os tempos ($p=0,013$) e maior redução da altura do volume reconstruído ($p=0,03$). Ambos os biomateriais demonstraram papel osteocondutor, com padrões de neoformação e reabsorção diferentes. Apesar da maior absorção do biomaterial sintético, esse apresentou neoformação óssea otimizada e manutenção do volume em avaliação de 90 dias.

Palavras-chave: aloenxertos; xenoenxertos; regeneração óssea; reabsorção óssea.

ABSTRACT

SOL, I. **Potential of xenogeneic and synthetic biomaterials associated with absorbable membrane for bone augmentation in rat calvaria**: prospective study in rats. 2025. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

The properties and clinical responses of biomaterials used in guided bone regeneration have gained increasing prominence in literature. Differences in resorption, osteoconduction, and bioactivity, along the bone reconstruction desired, influence the choice of bone substitute. This study compared vertical bone formation and surface topography between xenogenic and synthetic biomaterials. Thirty-two male Wistar rats were randomly divided into two groups and underwent vertical bone reconstruction in the calvaria using either a xenogeneic (Bio-Oss®/GBO) or a synthetic biomaterial (GenPhos XP®/GGP), both covered with an absorbable membrane (Techgraft®). Euthanasia was performed at 60 and 90 days post-surgery, followed by microarchitectural, topographic, and histometric analyses. Inferential statistical analysis was performed using the T-test (histometry) and Mann-Whitney test (microarchitecture), adopting a 5% significance level. Similar bone microarchitectural parameters were observed between groups ($p>0.05$). GGP group show greater bone formation, thicker and less spaced trabeculae, and lower porosity. Topographic characterization of GGP group exhibited a rougher and more complex surface, with visualization of trabeculae at higher magnification. Histometric analysis indicated greater bone formation in the GGP group ($p=0.001$) and lower residual biomaterial ($p=0.003$). The GBO group exhibited a decrease in the newly formed bone ($p=0.013$) and in the reconstructed volume height ($p=0.03$) over time. Both biomaterials demonstrated osteoconductive potential, with distinct patterns of bone formation and resorption. Despite greater resorption of the synthetic biomaterial, it showed optimized bone formation and volume maintenance at 90 day evaluation.

Keywords: allografts; xenografts; bone regeneration; bone resorption.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens representativas da cirurgia experimental	20
Figura 2 - Preparo das imagens no software ImageJ para cálculo das partículas	22
Figura 3 - Desenho esquemático da avaliação histométrica	24
Figura 4 - Avaliação da microarquitetura óssea dos grupos GBO e GGP aos 60 e 90 dias	25
Figura 5 - Segmentação binária da área de interesse das microimagens dos grupos GBO e GGP em 60 e 90 dias	26
Figura 6 - Avaliação topográfica das partículas dos biomateriais	28
Figura 7 - Vista sagital das amostras em diferentes aumentos dos grupos GBO (A,B,E,F) e GGP (C,D,G,H) em 60 e 90 dias	29
Figura 8 - Análise histológica dos grupos GBO e GGP das extremidades e área central das regiões reconstruídas aos 60 e 90 dias pós-cirurgia	30
Figura 9 - Identificação de achados histológicos específicos em cada grupo	31
Figura 10 - Avaliação histométrica das porcentagens de osso neoformado, biomaterial e tecido conectivo, dos grupos GBO e GGP aos 60 e 90 dias	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias e desvios padrões das partículas dos biomateriais dos grupos GBO e GGP nos tempos de 60 e 90 dias	27
Tabela 2 - Avaliação da altura vertical total, do biovolume e do osso basal da calota aos 60 e 90 dias dos grupos GBO e GGP	31
Tabela 3 - Avaliação histométrica das porcentagens de osso neoformado, biomaterial e tecido conectivo, dos grupos GBO e GGP aos 60 e 90 dias	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCP	<i>biphasic calcium phosphate</i> ; cerâmica bifásica
BV	<i>bone volume</i> ; volume ósseo
Ca/P	relação cálcio/fosfato
DBBM	<i>demineralized bovine bone matrix</i> ; osso bovino xenógeno
Fig	figura
GBO	grupo Bio-Oss®
GGP	grupo GenPhos XP®
HA	hidroxiapatita
MEV	microscopia eletrônica de varredura
mm	milímetros
Po.tot	<i>total porosity</i> ; porosidade total
ROG	regeneração óssea guiada
ROI	região de interesse
Tb.N	<i>trabecular number</i> ; número de trabéculas
Tb.Sp	<i>trabecular separation</i> ; separação de trabéculas
Tb.Th	<i>trabecular thickness</i> ; espessura de trabéculas
VOI	volume de interesse
β-TCP	beta tricálcio fosfato
μCT	microtomografia computadorizada
μm	micrômetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
2.1 Desenho do Estudo	17
2.2 Propriedades dos Biomateriais.....	17
2.3 Procedimento Cirúrgico	18
2.4 Análises.....	20
2.4.1 Avaliação Microarquitetura Óssea por Micro-tomografia Computadorizada – μCT	20
2.4.2 Caracterização Topográfica por Microscopia Eletrônica de Varredura	22
2.4.3 Processamento Histológico	23
2.4.4 Avaliação Histométrica	23
2.5 Análise Estatística	24
3 RESULTADOS	25
3.1 Avaliação Microarquitetura Óssea	25
3.2 Caracterização Topográfica	27
3.3 Avaliação Histométrica	29
4 DISCUSSÃO	33
5 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXOS	44

1 INTRODUÇÃO

O busca por procedimentos reconstrutivos na implantodontia ganha cada vez mais destaque na literatura.¹ As técnicas de regeneração óssea guiada (ROG) vem constantemente sendo aprimoradas para reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos.² A previsibilidade e estabilidade do osso neoformado desempenha papel crucial na sobrevida das reabilitações implantossuportadas, sendo necessário entender a influência de fatores chave como o arcabouço (*scaffold*) e as células envolvidas neste processo.³

Os tipos de materiais usados (barreiras, membranas e biomateriais) influenciam significativamente o reparo ósseo, modulando eventos celulares e cascatas de sinalização.² A taxa de neoformação óssea é um importante parâmetro utilizado para escolha do substituto ósseo ideal. Apesar do osso autógeno ser a referência de arcabouço ideal, devido a sua falta de reação imunogênica e capacidade de osteogênese, osteoindução e osteocondução, o aumento da morbidade cirúrgica, maior taxa de reabsorção e limitação de coleta são importantes desvantagens.^{3,4} Com isso, substitutos ósseos alternativos vêm sendo estudados e aprimorados.

O biomaterial xenógeno bovino mineralizado (DBBM) é um dos materiais mais estudados no mundo. Apresenta adequada osteocondução¹ e baixa reabsorção, permanecendo por longos períodos no hospedeiro.^{5,6} Os biomateriais sintéticos como as cerâmicas bifásicas (BCP), por outro lado, apresentam um potencial de reabsorção por dissolução iônica do beta-tricálcio fosfato, mostrando redução das partículas ao longo do tempo e contribuindo para precipitação de uma camada de apatita simultaneamente, mimetizando a processo de mineralização e favorecendo a neoformação.^{5,7,8} A bioatividade e taxa de reabsorção da BCP pode ser influenciada pela modificação da proporção HA/ β -TCP,^{5,6,9} modificando assim as respostas celulares ao material.⁷ A hidroxiapatita (HA) possui uma relação Ca/P igual a fase inorgânica do osso (1,67), enquanto o tricálcio fosfato (TCP) possui relação próxima do precursor biológico amorfo do osso (1,5), caracterizando respectivamente uma menor e maior capacidade de reabsorção ao longo do tempo.⁵ Além disso, a HA melhora a resistência mecânica do biomaterial pela sua composição e cristalinidade e demorada taxa de reabsorção comparado ao β -TCP, que possui alta solubilidade e

reabsorção.^{7,10} A concentração ideal para cada situação clínica ainda está em investigação, sendo a proporção 70/30 bem estudada e com comprovado desfecho clínico de neoformação óssea.^{6,9,11} A capacidade de osteoindução intrínseca das BCPs tem sido discutida nas últimas décadas, estando sua topografia, composição e rede de poros relacionada a capacidade de atrair proteínas e células, induzindo a precipitação de hidroxiapatita carbonatada e biomineralização dos tecidos.^{8,9}

O formato dos biomateriais (grânulos ou em bloco) está relacionado a reação do tecido e seu potencial de neoformação, estimulando o comportamento celular de diferentes formas, ainda não totalmente elucidado.¹² As propriedades físico-químicas como área de superfície e porosidade também influenciam a integração, neoformação óssea e angiogênese dos biomateriais.¹² Além disso, o papel da osteoimunologia na regeneração óssea tem sido cada vez mais estudado e elucidado.¹³ Sabe-se que a integração do substituo ósseo ao leito receptor ocorre através de reações inflamatórias de corpo estranho mediadas por macrófagos,¹⁴ causando a reabsorção do biomaterial e substituição óssea ao longo do tempo.¹² Assim, modificações nos biomateriais tem sido feitas para que suas reações pró-inflamatórias sejam a favor do reparo, e não gerem uma reação de corpo estranho que leve ao encapsulamento.¹⁵

Outro importante fator a ser avaliado é a taxa de degradação do biomaterial, influenciado pela origem e características de superfície.¹ Estudos mostram que as partículas de DBBM mostram pouca degradação,^{1,16} mas fornecem manutenção de volume a longo prazo.^{3,17} O tempo de integração, o padrão de reparo ósseo e a forma de degradação são importantes parâmetros para escolha do material mais adequado para o desfecho clínico e taxa de neoformação óssea esperada.¹⁷ Mudanças como incorporação de moléculas bioativas ou de íons inorgânicos e alteração química ou física (rugosidade, porosidade, tamanho de poro, hidrofília) são estratégias osteo-imunomoduladoras observadas em pesquisas atuais.^{3,13,15}

Apesar de sua natureza osteocondutora que permite adesão e proliferação celular, evidências comparativas iniciais mostravam menor habilidade de neoformação óssea das BCPs. Os resultados conflitantes da literatura podem ser explicados pelas diferentes propriedades que esses biomateriais apresentam dependendo do modo de sinterização e pela razão HA/ β -TCP.¹⁸ Entretanto, estudos recentes mostram neoformação óssea semelhante entre DBBM e BCP¹⁹ em

situações clínicas como aumento de seio maxilar,^{6,20} ROG em rebordo alveolar,^{11,21} defeitos periodontais,⁴ defeitos críticos⁹ e preservação alveolar.³ No entanto, comparativos entre os dois biomateriais no aumento vertical ainda são limitados.^{4,21,22} O objetivo deste trabalho foi comparar a taxa de neoformação óssea vertical utilizando biomaterial xenógeno e sintético associados a membrana reabsorvível de pericárdio bovino, avaliando a porcentagem de neoformação óssea, o padrão de microarquitetura óssea e a caracterização topográfica das superfícies. A hipótese nula considera que os dois grupos apresentam comportamentos semelhantes nos aumentos de volume propostos.

5 CONCLUSÃO

Ambos os biomateriais se mostraram efetivos para osteocondução, mostrando neoformação óssea. O biomaterial sintético mostrou maior neoformação e remodelação óssea, mostrando um padrão microarquitetural com trabéculas mais espessas e menos espaçadas, e uma menor porosidade óssea, além de um padrão de reabsorção com concomitante substituição e neoformação óssea em seu interior. O biomaterial xenógeno mostrou redução da porcentagem óssea entre os tempos, impactando na manutenção do volume. Topografia mais rugosa e maior complexidade na rede de poros foi visualizada no biomaterial sintético.

REFERÊNCIAS

1. Yang S, Lan L, Miron RJ, Wei L, Zhang M, Zhang Y. Variability in Particle Degradation of Four Commonly Employed Dental Bone Grafts. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(5):996-1003. doi:10.1111/cid.12196
2. Donos N, Akcali A, Padhye N, Sculean A, Calciolari E. Bone regeneration in implant dentistry: Which are the factors affecting the clinical outcome? *Periodontol 2000*. 2023;93(1):26-55. doi:10.1111/prd.12518
3. Miron RJ. Optimized bone grafting. *Periodontol 2000*. 2024;94(1):143-160. doi:10.1111/prd.12517
4. Lee JH, An H wook, Im JS, Kim WJ, Lee DW, Yun JH. Evaluation of the clinical and radiographic effectiveness of treating peri-implant bone defects with a new biphasic calcium phosphate bone graft: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *J Periodontal Implant Sci*. 2023;53(4):306-317. doi:10.5051/jpis.2300640032
5. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;90 B(1):171-181. doi:10.1002/jbm.b.31271
6. Arunjarosuk S, Nampuksa K, Monmaturapoj N, et al. Gene expression, micro-CT and histomorphometrical analysis of sinus floor augmentation with biphasic calcium phosphate and deproteinized bovine bone mineral: A randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2024;26(2):402-414. doi:10.1111/cid.13303
7. Tran DL, Ta QTH, Tran MH, et al. Optimized synthesis of biphasic calcium phosphate: enhancing bone regeneration with a tailored β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite ratio. *Biomater Sci*. 2025;13(4):969-979. doi:10.1039/d4bm01179a
8. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev*. 2008;108(11):4742-4753. doi:10.1021/cr800427g
9. Santos PS, Cestari TM, Paulin JB, et al. Osteoinductive porous biphasic calcium phosphate ceramic as an alternative to autogenous bone grafting in the treatment of mandibular bone critical-size defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(4):1546-1557. doi:10.1002/jbm.b.33963
10. Pitol-Palin L, Frigério PB, Moura J, et al. Performance of Polydioxanone-Based Membrane in Association with 3D-Printed Bioceramic Scaffolds in Bone Regeneration. *Polymers (Basel)*. 2023;15(1):31. doi:10.3390/polym15010031
11. Arunjarosuk S, Thunyakitpisal P, Nampuksa K, Monmaturapoj N, Mattheos N, Pimkhaokham A. Stability of guided bone regeneration with two ratios of biphasic calcium phosphate at implant sites in the esthetic zone: A randomized

- controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2023;34(8):850-862. doi:10.1111/clr.14113
12. Fujioka-Kobayashi M, Marjanowski SD, Kono M, Katagiri H, Miron RJ, Schaller B. In vitro comparison of macrophage polarization and osteoblast differentiation potentials between granules and block forms of deproteinized bovine bone mineral. *Materials.* 2020;13(12):1-11. doi:10.3390/ma13122682
 13. Miron RJ, Böhner M, Zhang Y, Bosshardt DD. Osteoinduction and osteoimmunology: Emerging concepts. *Periodontol 2000.* 2024;94(1):9-26. doi:10.1111/prd.12519
 14. Chang MK, Raggatt LJ, Alexander KA, et al. Osteal Tissue Macrophages Are Intercalated throughout Human and Mouse Bone Lining Tissues and Regulate Osteoblast Function In Vitro and In Vivo 1. *The Journal of Immunology.* 2008;181(2):1232-1244. <http://journals.aai.org/jimmunol/article-pdf/181/2/1232/1258896/zim01408001232.pdf>
 15. Xie Y, Hu C, Feng Y, et al. Osteoimmunomodulatory effects of biomaterial modification strategies on macrophage polarization and bone regeneration. *Regen Biomater.* 2020;7(3):233-245. doi:10.1093/rb/rbaa006
 16. Dahlin C, Obrecht M, Dard M, Donos N. Bone tissue modelling and remodelling following guided bone regeneration in combination with biphasic calcium phosphate materials presenting different microporosity. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):814-822. doi:10.1111/clr.12361
 17. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Lang NP, Imber JC, Schaller B, Saulacic N. Addition of Synthetic Biomaterials to Deproteinized Bovine Bone Mineral (DBBM) for Bone Augmentation—A Preclinical In Vivo Study. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10516. doi:10.3390/ijms231810516
 18. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater.* 2017;53:1-12. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.076
 19. Troeltzsch M, Troeltzsch M, Kauffmann P, et al. Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2016;44(10):1618-1629. doi:10.1016/j.jcms.2016.07.028
 20. Oh JS, Seo YS, Lee GJ, You JS, Kim SG. A comparative study with biphasic calcium phosphate and deproteinized bovine bone in maxillary sinus augmentation: A prospective randomized controlled clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants.* 2019;34(1):233-242. doi:10.11607/jomi.7116
 21. Cha JK, Jung UW, Montero-Solis E, Sanz-Sánchez I, Sanz-Alonso M. Guided bone regeneration at dehiscence comparing synthetic bone substitute versus bovine bone mineral: A multicenter, noninferiority, randomized trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2024;26:1233-1244. doi:10.1111/cid.13386

22. Polo CI, Sendyk WR, Correa L, Sendyk D, Deboni MCZ, Naclério-Homem M da G. Synergism between recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen sponge and bone substitutes favors vertical bone augmentation and the resorption rate of the biomaterials: Histomorphometric and 3D microcomputed tomography analysis. *J Periodontol*. 2020;91(10):1295-1306. doi:10.1002/JPER.19-0571
23. Ghiacci G, Graiani G, Ravanetti F, et al. "Over-inlay" block graft and differential morphometry: A novel block graft model to study bone regeneration and host-to-graft interfaces in rats. *J Periodontal Implant Sci*. 2016;46(4):220-233. doi:10.5051/jpis.2016.46.4.220
24. Bassi APF, Bizelli VF, Francatti TM, et al. Bone regeneration assessment of polycaprolactone membrane on critical-size defects in rat calvaria. *Membranes (Basel)*. 2021;11(2):1-12. doi:10.3390/membranes11020124
25. Wen C, Zhang Q. Pilot study of fractal dimension analysis of osteogenesis for bone substitute materials of Bio-Oss in lateral sinus augmentation. *PLoS One*. 2023;18(12):e0296248. doi:10.1371/journal.pone.0296248
26. Lee JT, Cha JK, Kim S, Jung UW, Thoma DS, Jung RE. Lateral onlay grafting using different combinations of soft-type synthetic block grafts and resorbable collagen membranes: An experimental in vivo study. *Clin Oral Implants Res*. 2020;31(4):303-314. doi:10.1111/clr.13566
27. Athanasiadou D, Meshry N, Monteiro NG, et al. DNA hydrogels for bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(17):e2220565120. doi:10.1073/pnas.2220565120
28. de Siqueira NB, Ervolino da Silva AC, Pereira RDS, et al. Different responses of heterogeneous graft presentations in bone reconstructions during sinus lift elevation surgery: an immunolabeling and histomorphometric study performed in rabbits. *Front Oral Maxillofac Med*. 2022;4. doi:10.21037/fomm-21-45
29. Alotaibi FF, Rocchietta I, Buti J, D'Aiuto F. Comparative evidence of different surgical techniques for the management of vertical alveolar ridge defects in terms of complications and efficacy: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2023;50(11):1487-1519. doi:10.1111/jcpe.13850
30. de Oliveira Junior JM, Montagner PG, Carrijo RC, Martinez EF. Physical characterization of biphasic bioceramic materials with different granulation sizes and their influence on bone repair and inflammation in rat calvaria. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-84033-y
31. Urban IA, Farkasdi S, Bosshardt DD, et al. Regeneration of Chronic Alveolar Vertical Defects Using a Micro Dosage of rhBMP-2. An Experimental In Vivo Study. *Clin Oral Implants Res*. Published online February 1, 2024. doi:10.1111/clr.14379
32. Chakar C, Soffer E, Cohen N, Petite H, Naaman N, Anagnostou F. Vertical bone regeneration with deproteinised bovine bone mineral or biphasic calcium

- phosphate in the rabbit calvarium: effect of autologous platelet lysate. *J Mater Sci Mater Med*. 2015;26(1):1-9. doi:10.1007/s10856-014-5339-5
33. Malard O, Bouler JM, Guicheux J, et al. Influence of biphasic calcium phosphate granulometry on bone ingrowth, ceramic resorption, and inflammatory reactions: Preliminary in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res*. 1999;46:103-111.
 34. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, Schaller B, Iizuka T, Safi AF. The impact of the size of bone substitute granules on macrophage and osteoblast behaviors in vitro. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(8):4949-4958. doi:10.1007/s00784-021-03804-z/Published
 35. Ayna M, Açıl Y, Gulses A. Fate of a Bovine-Derived Xenograft in Maxillary Sinus Floor Elevation After 14 Years: Histologic and Radiologic Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015;35(4):541-547. doi:10.11607/prd.2135
 36. Shuang Y, Yizhen L, Zhang Y, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Miron RJ. In vitro characterization of an osteoinductive biphasic calcium phosphate in combination with recombinant BMP2. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):35. doi:10.1186/s12903-016-0263-3
 37. Davison NL, Su J, Yuan H, van den Beucken JJJP, de Bruijn JD, de Groot FB. Influence of surface microstructure and chemistry on osteoinduction and osteoclastogenesis by biphasic calcium phosphate discs. *Eur Cell Mater*. 2015;29:314-329. doi:10.22203/eCM.v029a24
 38. Yuan H, Fernandes H, Habibovic P, et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(31):13614-13619. doi:10.1073/pnas.1003600107/-/DCSupplemental
 39. Shi M, Wang C, Wang Y, Tang C, Miron RJ, Zhang Y. Deproteinized bovine bone matrix induces osteoblast differentiation via macrophage polarization. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(5):1236-1246. doi:10.1002/jbm.a.36321
 40. Seo YW, Park JY, Lee DN, et al. Three-dimensionally printed biphasic calcium phosphate blocks with different pore diameters for regeneration in rabbit calvarial defects. *Biomater Res*. 2022;26(1). doi:10.1186/s40824-022-00271-9

ANEXOS

Anexo A – Comitê de Ética Local



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **"Potencial de biomateriais xenógeno e sintético associados à membrana absorvível para aumento ósseo em calvária de ratos. Estudo prospectivo em ratos"**, Processo FOA nº 141-2023, sob responsabilidade de Daniela Ponzoni apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 23 de Maio de 2023.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 22 de Fevereiro de 2026.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 22 de Março de 2026.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Potential of xenogeneic and synthetic biomaterials associated with absorbable membrane for bone augmentation in rat calvaria. Prospective study in rats"**, Protocol FOA nº 141-2023, under the supervision of Daniela Ponzoni presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on May 23, 2023.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: February 22, 2026.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: March 22, 2026.

Prof. Dr. Fellippo Ramos Verri
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br