

**Marcos Eduardo Gomes Alves**

**Utilização do Beta Tricálciofosfato como substituto  
ósseo na reconstrução de defeitos na Implantodontia.**

**Uma revisão de literatura**

Araçatuba - SP  
2024



**Marcos Eduardo Gomes Alves**

**Utilização do Beta Tricálciofosfato como substituto  
ósseo na reconstrução de defeitos na Implantodontia.**

**Uma revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho – UNESP”, como parte dos requisitos para a graduação no curso de Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ass. Dr<sup>ª</sup>. Daniela Ponzoni

Araçatuba - SP  
2024

*A Rosely Gomes de Souza minha mãe, e João Vitor Gomes, meu irmão, as pessoas que mais me apoiaram e estiveram ao meu lado durante todo o período de graduação e por toda a minha vida e a quem devo toda minha gratidão, esta conquista é tão de vocês, quanto minha, amo vocês.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a **Deus** por guiar meus passos ao longo desses anos. Independentemente do grau de proximidade com Sua palavra, Ele tem sido grandioso em minha vida, e sou eternamente grato.

À minha mãe, **Rosely Gomes de Souza Alves**, uma mulher guerreira e trabalhadora, que nunca deixou faltar o pão de cada dia. Apesar dos muitos traumas e dores que enfrentou, ela se tornou minha principal fonte de inspiração pessoal e profissional. Te amo para sempre, minha rainha. Espero um dia poder cuidar de você e proporcionar tudo que sempre sonhou, mas ainda não teve a oportunidade de conquistar.

Ao meu pai, **Marco Túlio Matos Alves**, que garantiu minha educação e me levou à escola às 4h30 da manhã todos os dias. Sou grato pelo investimento que fez em minha educação. Embora ainda não veja todos os frutos desse investimento, espero que um dia você compreenda o valor de seu carinho e dedicação.

A minha avó materna, **Judite Gomes de Souza**, quem me alegra e tem cuidado de mim sempre. Amo sua determinação e carisma, além é claro do seu cuscuz com ovo

Ao meu irmão, **João Vitor Gomes Alves**, e à minha cunhada, **Maria Giovanna Bergo Santana**, que têm sido companheiros leais em muitas jornadas e visitas ao shopping. Amo vocês e sou grato pelo suporte em momentos difíceis.

Ao **Vinicius dos Santos Resende Rodrigues**, companheiro de muitas viagens e quem me acolheu nos momentos mais difíceis da minha vida, te agradeço por tudo.

Às minhas madrinhas, **Sandra Macedo Pasquarelli** e **Solange Macedo Gomes**, mulheres que sempre cuidaram de mim e dos meus estudos. Sou grato por toda ajuda financeira e emocional. Hoje, são como mães para mim.

Ao meu melhor amigo e parceiro de vida, **Vinicius dos Santos Resende Rodrigues**. Agradeço por ter você em minha vida e por me trazer de volta à realidade quando necessário. Sou grato pelo carinho e por ser meu confidente.

À minha república, **Domquishote**, que foi meu lar por dois anos na UNESP e que me deixou boas memórias. Agradeço aos moradores dessa linda república: **Douglas Sadrac de Biagi Ferreira**, **Lucas Guilherme de Leite Silva**, **Felipe Hadad Pederro**



e **Tatsuya Henrique Kano**. Amo vocês, meus amigos, e guardarei nossa amizade para sempre.

À minha parceira de todos os anos ao longo do curso, **Heloisa Macedo Sampaio**. Sou grato por sempre estar ao meu lado e por ser minha melhor amiga em Araçatuba.

À minha orientadora de monitorias em cirurgia e atualmente no programa de mestrado, **Daniela Ponzoni**. Sou grato por toda ajuda e pelos conselhos. Sua objetividade e acolhimento são uma grande inspiração para mim como profissional.

Ao meu antigo orientador e conselheiro, **Aldieris Alves Pesqueira**. Agradeço pelos ensinamentos, pelas risadas e por me acolher nos momentos mais difíceis. O mundo precisa de mais pessoas como você.

À **Izabella Sol**, quem me ajudou muito academicamente, todo meu respeito e admiração à mulher incrível que você se tornou, sou grato por todo apoio, conselhos e broncas.

Agradeço à **FOA-UNESP** por ter sido meu lar durante esses 7 anos. Aqui, cresci como homem e como cirurgião-dentista. Obrigado, FOA, por tudo; você sempre será meu lar.

À **moradia da FOA-UNESP** e aos **auxílios de permanência estudantil**, que permitiram meu abrigo por 4 anos consecutivos. Sou grato por me permitir estudar sem me preocupar com aluguel e alimentação em momentos difíceis. Estendo meus agradecimentos ao meu parceiro de moradia e amigo da vida, **Dionatan de Oliveira**. Sou grato por tudo e por ser uma inspiração para muitos no sistema público de saúde.

Sou grato a **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, por me permitir ser contemplado com duas bolsas ao longo do curso de graduação, nos processos: 2020/04362-8 e 2022/08201-4.

*“Um milhão de sonhos estão me mantendo acordado*

*Penso no que o mundo poderia ser*

*Uma visão daquele que eu vejo*

*Um milhão de sonhos é tudo que vai ser preciso.”*

*- O Rei do Show*

ALVES, G. E. M. **Utilização do Beta Tricálciofosfato como substituto ósseo na reconstrução de defeitos na Implantodontia. Uma revisão de literatura.** 2024.

Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba.

## RESUMO

A reabilitação oral é uma área multidisciplinar da odontologia, que só é alcançada quando há uma correta relação óssea de suporte para adaptação dos elementos protéticos, a exemplo da instalação de implantes, somente sendo possível quando há a presença de estrutura óssea. O Beta Tricálciofosfato ( $\beta$ -TCP) é um substituto ósseo sintético, produzido através da cerâmica de Fosfato Tricálcio, com o objetivo de mimetizar a composição do osso natural, contribuindo para a devolução da arquitetura óssea perdida. Para que haja a osteointegração deste biomaterial com o osso defeituoso, sua ação deve apresentar propriedades que competem aos substitutos ósseos tais como a atividade osteocondutora, biocompatibilidade, correto grau de porosidade, velocidade de biorreabsorção, esterilidade do material, integridade estrutural e facilidade de manuseio. Este trabalho teve como intuito, revisar a literatura para avaliar as propriedades específicas do Beta Tricálcio fosfato e sua aplicabilidade clínica no processo de reparo ósseo. Para isto, foram utilizadas as bases de dados online PubMed/Medline, Scopus, Embase, Web of Science e ScienceDirect. Foram selecionados artigos publicados até 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, que estejam disponíveis em sua integralidade. Os resultados demonstraram que o  $\beta$ -TCP é um material osteocondutor, biocompatível, seguro e atóxico. Contudo, apresenta baixa resistência mecânica, o que pode limitar sua aplicação clínica. Ademais, a combinação de  $\beta$ -TCP com outros biomateriais como hidroxiapatita nas cerâmicas bifásicas, resultam na otimização do processo de regeneração óssea. Conclui-se que o  $\beta$ -TCP pode ser utilizado como substituto ósseo, tanto de forma isolada quanto em combinação, em procedimentos periodontais locais, para preservação alveolar e para a instalação subsequente de implantes.

**Palavras-chave:** Perda de osso alveolar; Beta-tricálcio fosfato; substituto ósseo; regeneração óssea.

ALVES, G. E. M. **Using of Beta-Tricalcium Phosphate as a bone substitute in the reconstruction of defects in Implant Dentistry: A Literature Review.** 2024. Thesis – School of Dentistry of Araçatuba, São Paulo State University, Araçatuba.

## ABSTRACT

Oral rehabilitation is a multidisciplinary area of dentistry, which is only achieved when there is a correct supporting bone relationship for the adaptation of prosthetic elements, such as the installation of implants, and is only possible when there is the presence of bone structure. Beta Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) is a synthetic bone substitute, produced using Tricalcium Phosphate ceramic, with the aim of mimicking the composition of natural bone, contributing to the return of lost bone architecture. For osteointegration of this biomaterial with the defective bone, its action must present properties that compete with bone substitutes, such as osteoconductive activity, biocompatibility, correct degree of porosity, bioresorption speed, material sterility, structural integrity and ease of handling. This work aimed to review the literature to evaluate the specific properties of Beta Tricalcium Phosphate and its clinical applicability in the bone repair process. For this, the online databases PubMed/Medline, Scopus, Embase, Web of Science and ScienceDirect was used. Articles published until 2024, in Portuguese, English and Spanish, which are available in their entirety, were selected. The results demonstrated that  $\beta$ -TCP is an osteoconductive, biocompatible, safe and non-toxic material. However, it has low mechanical resistance, which may limit its clinical application. Furthermore, the combination of  $\beta$ -TCP with other biomaterials such as hydroxyapatite in two-phase ceramics results in the optimization of the bone regeneration process. It is concluded that  $\beta$ -TCP can be used as a bone substitute, both alone and in combination, in local periodontal procedures, for alveolar preservation and for the subsequent installation of implants.

**Keywords:** Alveolar Bone Loss; Beta-Tricalcium Phosphate; Bone Substitute; Bone Regeneration.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pergunta PICO.	17
Tabela 2 – Descritores estabelecidos.	19

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Critérios de inclusão e exclusão.	20
Figura 2 – Barra de títulos extraídos do excel.	20
Figura 3 – Fluxograma de inclusão dos artigos na amostra final.	23

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tipo de estudo encontrado na amostra final.	24
Gráfico 2 – Porcentagem dos animais representados nos estudos in vivo.	30

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	13
2 OBJETIVOS .....	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	17
3.1 Seleção das bases de dados .....	17
3.2 Estratégia de busca .....	17
3.2.1 Formulação da questão tema .....	17
3.2.2 Elaboração da pergunta PICO.....	17
3.2.3 Seleção dos descritores e operadores booleanos.....	18
3.2.4 Critério de seleção antes da apuração dos trabalhos .....	20
3.3 Critério de seleção dos trabalhos após a apuração dos trabalhos.....	20
3.4 Análise descritiva.....	21
4 RESULTADOS .....	22
4.1 Obtenção da amostra final para análise.....	22
4.2 Análise do tipo de estudo.....	23
4.2.1 Revisões da literatura.....	24
4.2.2 Estudos clínicos .....	25
4.2.3 Estudos in vivo e in vitro .....	25
4.2.4 Relato de caso .....	26
4.2.5 Apresentação em congresso .....	27
5 DISCUSSÃO .....	27
5.1 Fabricação do material.....	29
5.2 Propriedades mecânicas .....	29
5.3 Atividade biológica .....	30
6 CONCLUSÃO .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

A ausência de elementos dentais na cavidade oral é uma questão muito preocupante para a Odontologia, não apenas devido à sua alta prevalência, mas também pelo impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes, interferindo na socialização, nas dificuldades emocionais e psicológicas. Do ponto de vista funcional, pacientes podem apresentar problemas como a movimentação dos dentes remanescentes, que podem comprometer a oclusão e prejudicar à articulação temporomandibular<sup>1</sup>.

A reabilitação com implantes osseointegrados representa-se como uma alternativa eficaz e capaz de resolver muitos desses casos. Atualmente, as próteses suportadas por implantes são uma opção de tratamento que se aproxima bastante tanto esteticamente quanto funcionalmente dos dentes naturais perdidos ou ausentes<sup>1</sup>, seja por um trauma ou por doenças periodontais<sup>2</sup>.

Entretanto, só se é possível reabilitar a condição bucal dos pacientes quando há rebordo ósseo suficiente para a instalação dos implantes, tal como a organização tecidual ordenada e saudável para suportar as forças oclusais e promover a união com o implante, a fim de devolver estabilidade e função, como definido por Branemark em 1976<sup>3</sup>.

Quando se trata do tecido ósseo, é essencial destacar sua natureza altamente organizada e a capacidade intrínseca de reconstruir sua estrutura original, desde que haja condições estáveis, suprimento sanguíneo adequado e a presença de células viáveis para sua formação<sup>3</sup>. Para alcançar o sucesso na reabilitação oral com implantes osseointegráveis é crucial garantir uma quantidade mínima de osso tanto em altura quanto em espessura, pois isso influencia diretamente na longevidade e eficácia do tratamento<sup>4</sup>.

O tecido ósseo é constituído 80% de minerais e 20% de matéria orgânica, sendo os componentes inorgânicos formados principalmente por hidroxiapatita, cálcio e fosfato amorfo, numa relação de íntimo contato com o componente orgânico principal do tecido que são as fibras colágenas<sup>5</sup>. Os osteoblastos e os osteoclastos são as principais células responsáveis por iniciar o processo de formação e de

reabsorção óssea, respectivamente, agindo no organismo juntamente as atividades de células que sinalizam os locais de ação da remodelação tecidual<sup>5</sup>.

Todavia, no momento em que o tecido ósseo é reabsorvido e não há fatores que desencadeiem a deposição de um novo tecido, o processo de reabsorção torna-se predominante e não há mais a mesma arquitetura óssea naquele local<sup>6</sup>, tornando-o inviável, em muitos casos, para a reabilitação protética na odontologia.

Por esta razão, a bioengenharia tecidual é um campo multidisciplinar e que foi desenvolvida para aplicar princípios e métodos da engenharia e das ciências da saúde para assistir e acelerar a regeneração e o reparo de tecidos defeituosos ou danificados<sup>7</sup>.

Com isto, surgiram materiais para esta aplicabilidade no tecido ósseo, sendo classificados como enxertos e substitutos ósseos. O enxerto ósseo e os substitutos ósseos diferem entre si. O enxerto é um tecido celular viável capaz de promover a osteogênese<sup>8</sup>, correspondendo a sua classificação como autógenos<sup>10</sup>. Já o substituto ósseo é um material sintético ou natural, muitas vezes contendo apenas uma matriz óssea mineralizada sem células viáveis, no intuito de alcançar resultados similares ao enxerto, através da formação de um arcabouço no osso ou pela indução dos osteoblastos<sup>9</sup>. No que diz respeito aos substitutos ósseos, estes podem se dividir em três grandes grupos: alógenos, xenógenos e aloplásticos.

O padrão ouro hodiernamente considerado pelas características ideais de um substituto ósseo é o enxerto autógeno, uma vez que o osso do próprio indivíduo resulta em fenômenos apropriados para o organismo garantindo uma atividade fundamental para este material que é a osteogênese, diferentemente dos substitutos osteocondutores e substitutos osteoindutores<sup>11</sup>. Todavia, este tipo de enxerto necessita de uma área doadora, o que provoca morbidade ao paciente, além das limitações de áreas doadoras<sup>12</sup>.

Na sequência, os alógenos emergem como substitutos ósseos da mesma espécie, embora provenientes de indivíduos distintos, numa condição que, conforme documentado na literatura, pode acarretar diversos desafios, incluindo a possível rejeição do tecido do doador pelo sistema imunológico do receptor, bem como preocupações relacionadas a doenças como o HIV<sup>13</sup>.

Além deste, os xenoenxertos ou substitutos xenógenos ganharam espaço na comunidade científica e no mercado odontológico pelas características da utilização, principalmente do osso bovino, concebendo uma satisfatória capacidade de conduzir a formação óssea, sendo ótimos osteocundutores no processo<sup>14</sup>. Entretanto, ainda não se foi possível controlar a presença da proteína hospedeira em isoforma conformacional (príons) na sua composição, devido à alta resistência destas a esterilização<sup>15</sup>.

Considerando tais fatores relacionados aos métodos de enxertia, tem-se estudado e aprimorado a utilização de substitutos ósseos sintéticos, no qual os materiais desta categoria são compostos por polímeros, cerâmicas e metais<sup>16</sup>, uma vez que não necessitam de uma área doadora, não apresentam riscos imunogênicos ligados a doenças autoimunes e não são capazes de portarem príons em sua composição. As cerâmicas podem ser bioinertes como a zircônia, utilizada para a confecção de próteses fixas na odontologia, e bioativas como o cálcio e o fóstato, que se apresentam como uma base para a fabricação de muitos compostos para o mercado da substituição óssea como material aloplástico<sup>17</sup>

A base de cálcio e fóstato (CaP) possui composição similar a fase inorgânica do osso, o que tem garantido sua representatividade como cerâmica bioativa de escolha em detrimento de bases contendo sulfato, por exemplo. Além disto, a CaP consegue se rearranjar em diferentes formulações, mediante a interação de íons cálcio e fóstato, como nas hidroxiapatitas (HA), alfa-tricálcio fóstato e beta-tricálcio fóstato ( $\beta$ -TCP)<sup>18</sup>, e a incorporação de  $\beta$ -TCP à HA forma uma cerâmica de cálcio bifásico (BTCP)<sup>19</sup>, obtidas por meio do processo de sinterização em altas temperaturas, bem como pela utilização da deficiência de cálcio<sup>20</sup>.

O  $\beta$ -TCP, cuja fórmula química é  $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, pode ser sintetizado por meio de diferentes métodos, cada um com muitas variáveis, como a temperatura de calcinação, em que se faz necessário alcançar temperaturas superiores a 800 °C para sua obtenção<sup>21</sup>. Além disso, sabe-se que as propriedades físico-químicas deste biomaterial apresentam interações com o organismo que estão relacionadas com o tempo a qualidade de neoformação óssea<sup>22</sup>. Isso ocorre porque as propriedades do  $\beta$ -TCP devem mantê-lo no leito receptor durante o processo de formação óssea, para contribuir com a função dos osteoblastos.

Desta maneira, a sensibilidade à dissolução enzimática ou química desempenha um papel significativo na capacidade de manter o espaço, pois se a dissolução química passiva ocorrer muito rapidamente, os substitutos ósseos podem desaparecer antes da formação adequada de novo osso, resultando em uma formação defeituosa do espaço<sup>23</sup>. A liberação de íons de cálcio pelas cerâmicas a base de cálcio e fosfato podem induzir apoptose osteoblástica ao aumentar concentrações citosólicas de cálcio e desencadear eventos subsequentes que levam à apoptose, uma vez que a presença desses íons controla a viabilidade, a proliferação e a diferenciação osteoblástica por meio da sinalização intracelular após sua entrada nas células via canais de cálcio<sup>24</sup>.

A presença de poros ou canais interconectados também é fundamental, pois o tamanho dos poros permite a difusão de nutrientes para a sobrevivência celular, bem como a integridade da estrutura de apatita, que podem influenciar na atividade osteoclástica, além de determinar a resistência ácida e afetar diretamente a biodegradação<sup>25,26</sup>.

Portanto, este estudo se concentra numa revisão da literatura sobre estudos que abordam as propriedades do  $\beta$ -TCP e que justifiquem sua aplicação como substituto bioativo em defeitos ósseos, especialmente na reabilitação oral de pacientes edêntulos para tratamento com implantes.

## 2 OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura a respeito das propriedades do biomaterial  $\beta$ -TCP enquanto substituto ósseo para a resolução de defeitos na implantodontia.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

A revisão integrativa apresenta menor rigor metodológico em relação a revisão sistemática, entretanto, ainda necessita de critérios para a coleta de estudos que atendam a busca principal da revisão.

Para isto, foram sequencialmente elencados os passos que corresponderiam aos critérios de seleção dos estudos, tal como descritor por Souza MT et al.<sup>27</sup>.

#### **3.1 Seleção das bases de dados**

Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizado uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed Central (PMC); Scopus; Embase; ScienceDirect; Web of Science.

#### **3.2 Estratégia de busca**

As bases de dados possuem um campo de pesquisa onde são inseridos descritores e operadores booleanos para localizar estudos relacionados ao tema da revisão. Esses dados foram inseridos corretamente para garantir uma estratégia de busca uniforme em todas as bases e minimizar o viés na discussão dos artigos encontrados. A metodologia desta revisão seguiu quatro etapas para definir a estratégia de busca: formulação da questão tema, elaboração da pergunta PICO, seleção de descritores e operadores booleanos, e definição dos critérios de seleção dos estudos antes da análise dos trabalhos.

##### **3.2.1 Formulação da questão tema**

Foi formulada a pergunta: “Como a literatura tem abordado as propriedades do Beta-tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) na resolução de defeitos ósseos que possam servir de amparo para a implantodontia?”

##### **3.2.2 Elaboração da pergunta PICO**

A partir desta questão tema, foi formulada a pergunta PICO (“P” significa o problema ou o paciente em questão, o “I” representa a intervenção, o “C” representa

o comparador e o “O” vem do inglês “outcomes” que significa o desfecho dos trabalhos).

Esta divisão dentro dos conceitos da pergunta PICO, relacionadas com a pergunta tema da revisão, foram realizadas para auxiliar na definição dos corretos descritores que serviram para a apuração dos artigos nas bases de dados.

A estratégia PICO definida para esta revisão está representada na tabela abaixo.

	Resposta
(P) Problema	✓ Defeitos ósseos
(I) Intervenção	✓ Uso do $\beta$ -TCP
(C) Comparador	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Enxerto Autógeno</li> <li>✓ Substituto Xenógeno</li> <li>✓ Substituto Aloplástico</li> <li>✓ Substituto Alógeno</li> <li>✓ Qualquer outro material como comparador</li> </ul>
(O) desfecho	✓ Regeneração óssea

*Tabela 1: Pergunta PICO respondida em cada questão (problema, intervenção, comparador, desfecho)*

### 3.2.3 Seleção dos descritores e operadores booleanos

Foram utilizados os descritores fornecidos pelo vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) para palavras em português e do Medical Subject Headings (MeSH) para descritores em inglês.

Os descritores e operadores booleanos estabelecidos estão representados na tabela abaixo:

	Descritor (Português)	Descritor (Inglês)	Operador booleano
<b>(P) Problema</b>	✓ Perda de osso alveolar	✓ Alveolar bone loss	AND
<b>(I) Intervenção</b>	✓ “Cálcio AND Fosfato”	✓ Beta-tricalcium phosphate (phosphate)	AND
<b>(C) Comparador</b>	✓ Substitutos ósseos	✓ Bone substitutes	AND
<b>(O) desfecho</b>	✓ Regeneração óssea	✓ Bone regeneration	-----

*Tabela 2: Seleção dos descritores do estudo a partir das respostas da pergunta PICO*

O termo “perda de osso alveolar” foi utilizado pensando em defeitos ósseos que são de maior relevância para a implantodontia, uma vez que os biomateriais podem ser utilizados na área biomédica em outras partes do corpo, bem como em reparo de áreas maiores para o bucomaxilofacial.

Quando procurado o termo “Beta-tricálcio fosfato” no DeCs não houveram resultados para o descritor em português, entretanto, o termo foi encontrado quando procurado em inglês, “Beta-tricalcium phosphate” ou “Beta-tricalcium phosphat”, no MeSH. Outrossim, sabendo-se que a composição do  $\beta$ -TCP é constituída a base de cálcio e fosfato, quando utilizado os termos em conjunto os estudos a respeito do biomaterial aparecem nas bases de dados.

O comparador desta revisão tornou-se amplo porque qualquer outro biomaterial ou técnica reconstrutiva óssea poderia emergir como grupo controle dos estudos, na condição de que o grupo teste fosse o  $\beta$ -TCP. Por esta razão o termo escolhido foi “substitutos ósseos”

Para o desfecho (outcomes), o termo exato da resposta da pergunta PICO foi encontrado tanto no DeCs quanto no MeSH, sendo este “regeneração óssea” e “bone regeneration”., respectivamente.

Com isto, todos os descritores foram procurados em inglês nas bases de dados para evitar viés entre estas e uma vez definidos os termos para a busca na base de dados, foi então lançado no campo de pesquisa de cada um desses com o operador booleano “AND” que significa “E” e representa a soma dos termos que devem estar nos artigos a serem procurados.

### 3.2.4 Critério de seleção antes da apuração dos trabalhos

Os filtros definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos (2014-2024). Estes filtros se enquadram também como um critério de inclusão dos estudos.

### 3.3 Critério de seleção dos trabalhos após a apuração dos trabalhos

Neste momento, após a aplicação dos filtros de busca, foram formulados os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, como mostra na figura abaixo (Figura1):



Figura 1: Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Para a importação dos estudos foi selecionado o software gerenciador de bibliografias para publicação de artigos científicos, Endnote, através do download dos estudos em formato RIS (Research Information Systems), que é um formato padronizado para permitir que o Endnote organize os dados, dentre estes a remoção dos estudos indexados repetidamente.

Os estudos que não atendiam a proposta da revisão foram removidos, e para melhor entender a abordagem foi realizado a apuração dos achados no Excel. No programa, foi estabelecidos os dados que necessitariam ser coletados de cada estudo, como representado na figura abaixo (Figura2):

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Inc/Exc (motivo)	Download		Título	DOI	Autores	Ano	Descritores	Tipo de estudo	Objetivos	metodologia	desfecho (atividade do BTCP)
2												

*Figura 2: Dados extraídos do excel com os títulos do que deveria ser retirado dos trabalhos nas bases de dados (Título; DOI; Autores; Ano de publicação; Descritores; Tipo de estudo; Objetivos; Metodologia; Desfecho da atividade do  $\beta$ -TCP) além do motivo de inclusão/exclusão e se o download estava disponível*

Após a apuração dos dados dos estudos, os artigos selecionados para a síntese dos conhecimentos obtidos por meio da análise descritiva foram organizados. Os revisores dos estudos passaram por um processo de calibração prévio, e o autor principal da revisão reavaliou tanto os estudos incluídos quanto os excluídos.

### 3.4 Análise descritiva

Nesta revisão a análise descritiva foi adotada para realizar uma abordagem metodológica para descrever e resumir as características dos estudos e dos dados, de maneira qualitativa e quantitativa, com distribuição de frequências, representação dos dados em gráficos e assimilação dos dados em concordância e discordância.

Para isto, os estudos foram categorizados nos achados da literatura da amostra final e divididos em seus devidos grupos: revisões da literatura, estudos clínicos, estudos in vitro ou in vivo, relatos de caso e apresentações em congressos.

Além disso, os estudos foram discutidos conforme a pergunta tema proposta pela revisão, abordando: fabricação do material, propriedades e atividade biológica.

## 4 RESULTADOS

Os resultados foram divididos avaliar o tipo de estudos e o grau de especificidade do assunto pesquisado, a partir da obtenção da amostra final para análise.

### 4.1 Obtenção da amostra final para análise

Foram identificados 405 estudos entres as bases de dados, PubMed Central (PMC), ScienceDirect, Embase, Scopus e Web of Science, dos quais 29 foram incluídos para a análise. Isto se deve, pois 301 trabalhos foram excluídos com a aplicação do filtro, fornecido pelo sistema de busca de cada base de dados. Os filtros presentes em cada base de dados continham opções de seleção para idioma (inglês, espanhol ou português), seleção de período de publicação (2014 a 2024)

Os estudos excluídos nesta etapa foram majoritariamente excluídos quando foi estabelecido os 10 anos antecessores ao ano da realização da revisão (2014-2024). Também foram excluídos estudos que não estavam disponíveis em sua integralidade. Poucos não foram produzidos nas três línguas adotadas para esta revisão, como artigos em chinês e alemão, que foram excluídos.

Dos 104 estudos exportados no formato próprio da base de dados ou no formato RefmanRis para o software EndNote™, 15 destes estavam indexados repetidamente, sendo a maioria presente na base de dados da Medline/PubMed.

A partir desse momento, foi aplicado os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, como descrito na Figura1, com a leitura do título do trabalho e o abstrato de cada um, o que resultou em 41 estudos, dos 89 eleitos após a remoção das duplicatas.

Ao final da avaliação na íntegra destes estudos, chegou-se ao resultado final de inclusão de 29 artigos para serem discutidos sob a análise descritiva dos dados presentes.

Esse processo realizado desde a identificação dos estudos até a inclusão para discussão está representado na figura abaixo (*Imagem 3*):

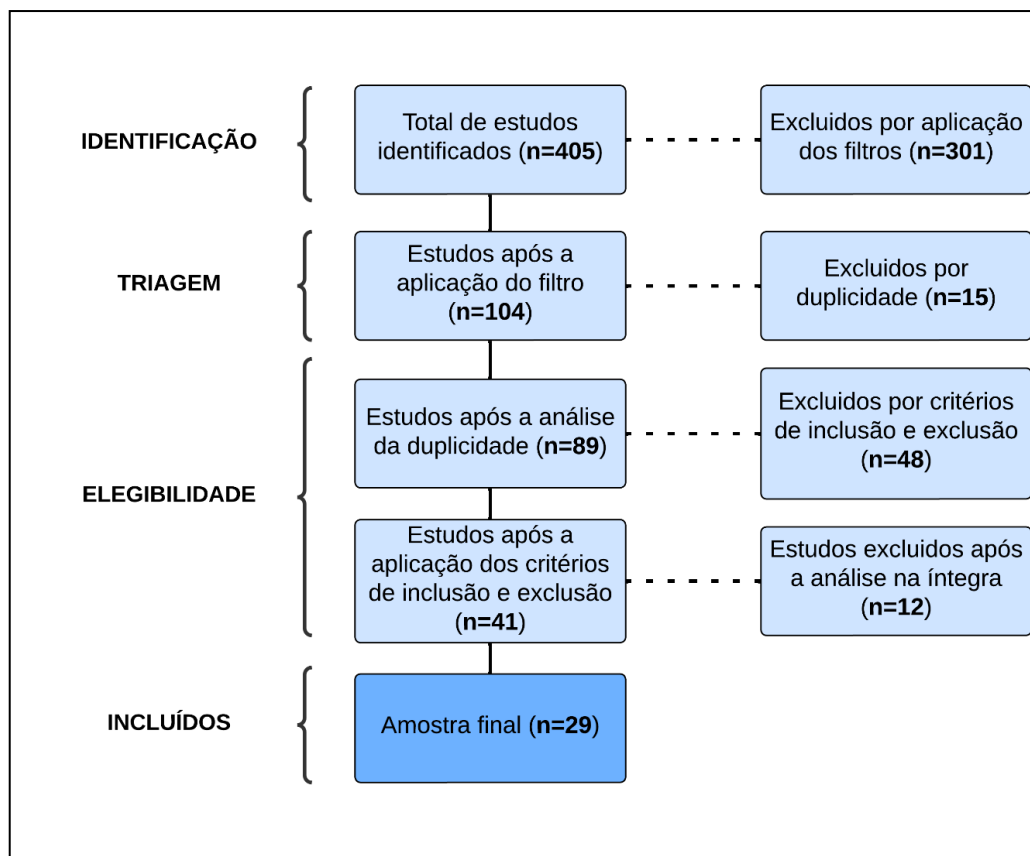


Figura 3: Fluxograma para filtragem dos estudos a partir da identificação, triagem, elegibilidade e resultados dos estudos incluídos na amostra final

## 4.2 Análise do tipo de estudo

A amostra final dos artigos apresentava estudos experimentais tanto in vitro quanto in vivo. Os estudos in vitro significam que foram realizados fora de algum organismo, já os estudos in vivo significam que foram realizados em organismos vivos, como os ratos wistar e cachorros beagles. Além disso também houveram estudos clínicos com pacientes, relatos de caso, revisões da literatura como as revisões sistemáticas e também capítulo de livros. A porcentagem de cada estudo incluído para a análise encontrasse no gráfico abaixo (Gráfico1):

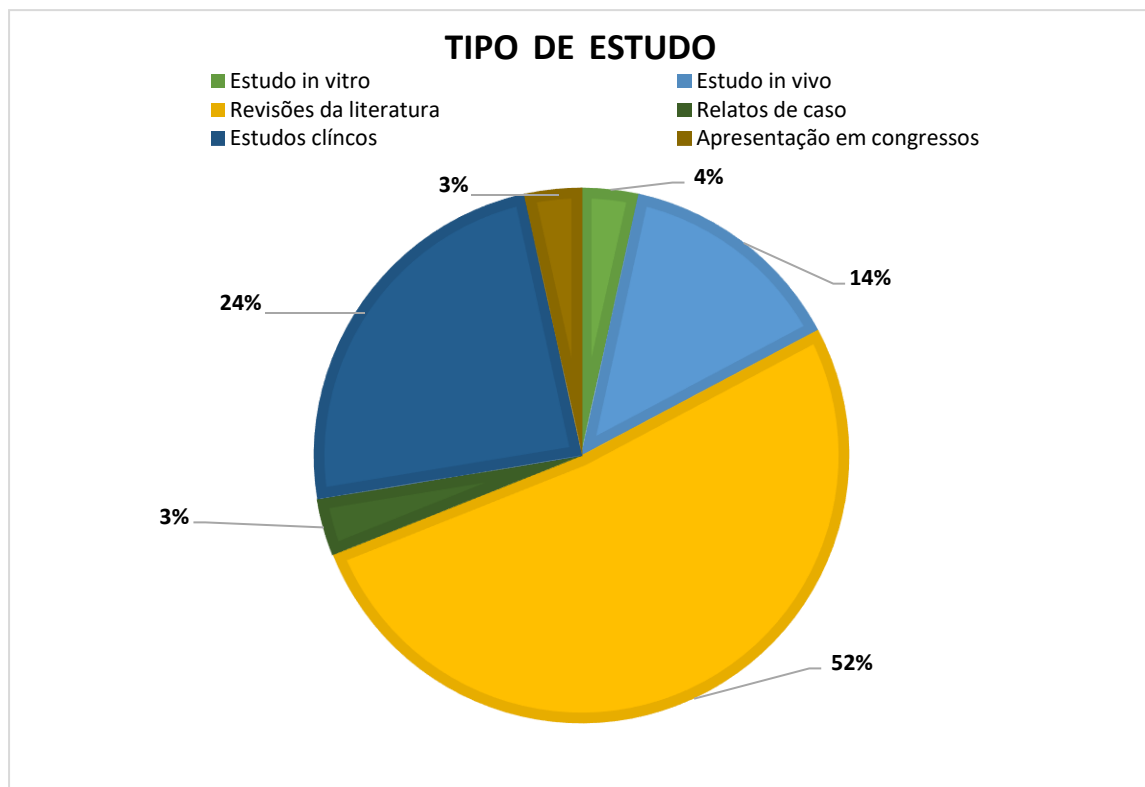


Gráfico 1: Tipo de estudo encontrado na amostra final

#### 4.2.1 Revisões da literatura

Dentre as revisões com beta-tricálcio combinado a outros materiais, Liu CC et al chegaram à conclusão de que o  $\beta$ -TCP tem potencial para melhora clínica na profundidade de sondagem e no ganho do nível de inserção clínica, contribuindo para a resolução de defeitos ósseos alveolares, entretanto sugerem que haja mais estudos clínicos a longo prazo para constatação da eficácia do material.

Nas revisões contendo beta-tricálcio isolado, Jasser RA et al, avaliaram a eficácia do  $\beta$ -TCP fosfato em comparação a outros materiais de enxerto na regeneração de defeitos periodontais infra-ósseos, concluindo que sua indicação é significativa para defeitos de duas paredes, mas que para defeitos de três paredes não há diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) para a melhora na profundidade de sondagem. Além disso, os autores inferiram que o  $\beta$ -TCP foi introduzido para uso clínico em 1973 por Driskell, como um material para tratar defeitos ósseos causados por trauma e está sendo um dos materiais mais utilizados clinicamente <sup>28</sup>.

#### 4.2.2 Estudos clínicos

Beltrán et al. realizaram um estudo comparativo sobre a qualidade do osso regenerado em locais pós-extração, utilizando  $\beta$ -TCP com endurecimento in situ como biomaterial de enxerto. Os resultados indicaram que o tecido ósseo preenchido com  $\beta$ -TCP apresentou uma maior vascularização em comparação com os locais onde não foi utilizado biomaterial. Com isto, concluíram que a presença do  $\beta$ -TCP promove um ambiente mais favorável à formação de novos vasos sanguíneos no tecido ósseo regenerado, pensando na posterior instalação de implantes<sup>30</sup>.

Gupta AK et al em seu estudo com a avaliação de dois materiais de enxerto ósseo, isto é, hidroxiapatita bifásica e  $\beta$ -fosfato tricálcico, no tratamento de defeitos ósseos verticais periodontais mostraram resultados promissores para a redução da profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção clínica quando comparados aos desbridamento de retalho aberto<sup>31</sup>. Fairbairn P et al utilizaram material contendo  $\beta$ -TCP simultaneamente a instalação de implantes, visando reduzir etapas cirúrgicas adicionais aos pacientes<sup>32</sup>.

Além disso, foi descrito num estudo realizado por Tomás, M. et al, que o beta-tricálcio fosfato combinado (Maxresorb Inject<sup>®</sup>) pode ser administrado de forma injetável no leito ósseo do paciente, a partir do seu estudo com 38 indivíduos, no qual constatou-se que análises histopatológicas, histomorfométricas e imunohistoquímicas mostraram resultados comparáveis e provaram que o pode ser adequado e bem-sucedido para aumento da crista alveolar<sup>39</sup>.

#### 4.2.3 Estudos in vivo e in vitro

No estudo realizado por Machibya, F.M. et al, em que foi avaliado a taxa de movimentação dentária a partir da confecção de defeitos alveolares em cães beagles, foi constatado que o beta-tricálcio fosfato mostrou significativo reparo ósseo quando comparado ao grupo controle, entretanto não obteve movimentação dentária de elementos dentais adjacentes de forma lenta como o grupo xenógeno. Em síntese do teste realizado, o estudo inferiu que as possíveis variações nos componentes celulares e minerais do osso regenerado por diferentes substitutos ósseos, juntamente

com a quantidade variável de formação óssea nova com o tempo, são as prováveis razões para as diferenças encontradas entre os modos de regeneração óssea guiada neste estudo<sup>33</sup>.

Além disso, a utilização da biocerâmica foi estudada por Huang, R. Y. et al, em combinação com outros materiais como a proteína morfogenética e derivados da matriz do esmalte, para criar um andaime de criogel bifásico que teve potencial para reconstruir crista alveolar, ligamento periodontal e cimento dos cães beagle utilizados no experimento<sup>34</sup>.

A sinvastatina combinada a cerâmica bifásica contendo hidroxiapatita e beta-tricálcio fosfato demonstrou ótimo potencial de regeneração óssea, sendo uma opção viável para os biomateriais sem a necessidade de novas formulações, entretanto o grupo da medicação combina com substituto ósseo xenógeno mostrou potencial maior em comparação a todos os outros grupos do estudo realizado em defeitos críticos em calvária de ratos, segundo Sousa DN et al<sup>35</sup>.

Com relação ao estudo in vitro, realizado por Jeong HJ et al, foi feito a fabricação de material composto contendo  $\beta$ -TCP, para associação com uma cultura de células e posterior análise da atividade do material e levantamento estatístico. O andaime híbrido fabricado teve excelente molhabilidade, o que pode ser interpretado como capacidade inicial de adesão celular, devido à exposição de partículas de HA e  $\beta$ -TCP<sup>37</sup>. A imagem abaixo, extraída do artigo mostra como foi realizada a fabricação do material (Figura 5):

#### 4.2.4 Relato de caso

O relato de caso nesta revisão, realizado por Salviano, S. H. et al, teve como objetivo conduzir uma avaliação histomorfométrica detalhada da produção de colágeno na regeneração óssea guiada, usando o compósito nano-hidroxiapatita/  $\beta$ -tricálcio fosfato (nano-HA/  $\beta$ -TCP). Para o estudo foi descrito as informações da paciente de 52 anos com o segundo pré-molar superior esquerdo condenado devido à doença periodontal, sendo realizado o planejamento de implante no lugar do elemento dental. Devido à pneumatização do seio maxilar, o aumento do assoalho do seio maxilar teve que ser feito antes da colocação do implante. e o procedimento

realizado, permitindo a conclusão do caso e a explicação do desfecho com a utilização do compósito, que forneceu um nanoambiente favorável às células ósseas, aumentando a produção de matriz óssea<sup>38</sup>.

#### 4.2.5 Apresentação em congresso

Garcés Villalá, M. A. et al, com o trabalho intitulado como “Novo Enxerto Ósseo Argentino de Beta Tricálcio Fosfato Nanocristalino Poroso”, publicado na Revista Odontológica Internacional, realizaram a fabricação de  $\beta$ -TCP argentino que apresentou uma reabsorção mais rápida e completa, com menor quantidade de remanescentes de biomaterial e células ósseas abundantes em relação ao  $\beta$ TCP comercial. O  $\beta$ -TCP argentino atingiu as características químicas e estruturais, uma alta pureza da fase cerâmica (97%), as propriedades mecânicas e a bioatividade. Para isto, foi realizado um estudo experimental in vivo, com defeitos críticos na tíbia de coelhos (Nova Zelândia), sendo as análises para a avaliação da atividade do biomaterial: monitoramento radiográfico digital, estudos histológicos e histomorfométrico.

## 5 DISCUSSÃO

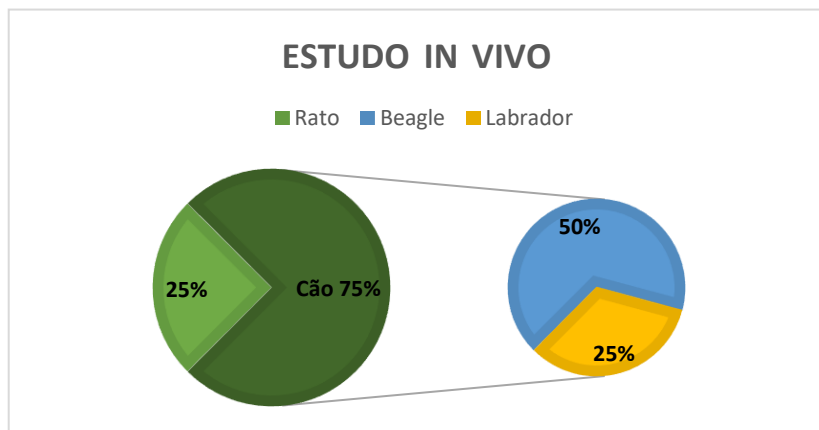
As revisões bibliográficas representaram 52% da coleta total de estudos, entre todas as bases de dados. Os trabalhos nesta modalidade de estudo se preocuparam em realizar um panorama geral relacionado a regeneração óssea e às técnicas de reconstrução com a utilização de substitutos ósseos e dos enxertos autógenos.

Com relação aos estudos clínicos, que representaram a segunda maior porcentagem de modelo de estudo na amostra final (24%), todos foram específicos para regiões alveolares, cujos defeitos ósseos foram preenchidos com o  $\beta$ -TCP em pelo menos um dos grupos de pacientes testados. Os tipos de análises utilizados para avaliar a atividade do biomaterial no organismo foram variados entre os estudos, e são eles: Histológico, histomorfométrico, imuno histológico, radiografias, parâmetros clínicos (profundidade de sondagem e nível de inserção), endoscopia, microscopia, contagem de vasos e estatísticas. Os resultados mostraram que tanto isolados quanto

combinados, a cerâmica bioativa apresenta capacidade osteocondutora nos defeitos ósseos, contribuindo para a regeneração do tecido

Os estudos *in vivo* representaram 14% da amostra final, já os estudos *in vitro* representaram 4%. Isso se deve pois em modelos *in vivo*, é possível observar a resposta completa a um tratamento ou intervenção, incluindo efeitos adversos, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do tratamento. Esses aspectos podem ser mais difíceis de avaliar em estudos *in vitro*. Entretanto, os estudos *in vitro* são extremamente valiosos uma vez que, permite estudar processos biológicos em um nível celular ou molecular sem as complexidades de um organismo inteiro, além de controlar as variáveis dos materiais de forma mais precisa.

Diante disto, ambos os tipos de estudo têm seu lugar na pesquisa científica, e muitas vezes são complementares. Estudos *in vitro* podem preceder estudos *in vivo*, ajudando a formular hipóteses e desenvolver teorias que serão testadas em organismos vivos posteriormente. Em se tratando dos estudos *in vivo*, os animais utilizados como modelo experimental estão representados no gráfico abaixo (*Gráfico 2*):



*Gráfico 2: Porcentagem dos tipos de animais nos estudos in vivo, sendo 25% ratos, 75% cães (50% beagles e 25% labrador)*

De maneira geral, a avaliação tanto em ratos quanto em cães, com o biomaterial isolado ou combinado nos defeitos ósseos, demonstrou que sua ação bioativa promoveu o reparo ósseo<sup>33,34,35,36</sup>.

## 5.1 Fabricação do material

Os estudos foram realizados com substitutos ósseos já apresentados no mercado, como Maxresorb inject®, BoneCeramic®, OsvehOss® entre outros, sendo utilizados de maneira isolada ou em combinação com outros materiais, para a regeneração óssea e para ampliação dos resultados, em consideração as limitações dos biomateriais cerâmicos.

Em nenhum dos estudos houve a caracterização do material de maneira isolada, tão menos a sinterização de  $\beta$ -TCP, o que de certa forma, não permite inferir no processo de fabricação do biomaterial, bem como as formas de análise para caracterizá-los.

Entretanto as revisões da literatura incluídas na amostragem final, convergem para a obtenção mais usual do  $\beta$ -TCP, que se dá através da sinterização em altas temperaturas (800°C). Além da forma cristalográfica do beta do tricálcio fosfato, também pode ser obtido a forma cristalográfica de alfa tricálcio fosfato ao se elevar ainda mais as temperaturas (1200°C aproximadamente)

A literatura também estudou a possibilidade de formulação do material híbrido contendo  $\beta$ -TCP, através da impressão 3D (Figura 2). Com isto, constatou-se que houveram alternativas conformacionais do beta-tricálcio fosfato nos estudos, em que além da impressão 3D, também houveram formações em grânulos em frascos ou canetas de aplicação local.

## 5.2 Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas do  $\beta$ -TCP têm sido apontadas como uma das características do material que mais o limitam como um substituto ósseo de ponta para as mais diversas situações. Isto se deve, pois o biomaterial apresenta baixa resistência a compressão e muitas vezes pode não suportar as forças aplicadas no osso. Por esta razão, ao se caracterizar o biomaterial, é importante, assegurar que este apresente propriedades mecânicas como módulo de elasticidade, resistência, módulo de cisalhamento, força de tração, força de fadiga e força compressiva<sup>39</sup>. A literatura tem demonstrado conhecimento deste fato, e em sua grande maioria, há mais

estudos do  $\beta$ -TCP combinado do que isolado, pensando justamente em possibilidades de aprimorar as propriedades mecânicas do material para uso clínico, uma vez que, a biomecânica estrutural dos andaimes de engenharia de tecidos está associada a propriedades osteocondutoras, enquanto a mecanotransdução está relacionada com as propriedades osteoindutoras<sup>39</sup>.

A porosidade do material pode influenciar nas propriedades mecânicas do  $\beta$ -TCP, pois em geral, a porosidade ajuda na migração e proliferação celular, proporcionando um ambiente que facilita o transporte de nutrientes para as estruturas subjacentes ou adjacentes ao andaime, entretanto, dependendo do aumento da porosidade pode ocorrer o comprometimento da resistência compressiva do andaime, o que pode levar a uma diminuição na força mecânica<sup>39</sup>.

### 5.3 Atividade biológica

O  $\beta$ -TCP é uma cerâmica bioativa, composta por cálcio e fosfato na formulação química de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , biocompatível aos tecidos dos organismos, não tóxica, não induz resposta inflamatória e tem sua elegibilidade como substituto ósseo pois apresenta atividade osteocondutora. Esta atividade é compreendida pela capacidade do material de influenciar na formação de novo osso ao fornecer um ambiente adequado para a adesão e proliferação dos osteoblastos e a formação de matriz óssea, ou seja, corresponde a formação de um arcabouço que estrutura, suporta e direciona o crescimento do novo tecido ósseo<sup>40</sup>.

Foi demonstrado que o uso de HA/ $\beta$ -TCP parece ser mais eficiente em osteocondução quando comparado ao HA e ao  $\beta$ -TCP isoladamente e pode ser uma estratégia promissora para a preservação de alvéolos, uma vez que o HA é reabsorvido lentamente e atua como um andaime para manter o espaço e a integridade no defeito ósseo do hospedeiro, enquanto o  $\beta$ -TCP é mais rapidamente reabsorvido, resultando na influência da reconstrução de novo osso por meio da liberação de íons de cálcio e fósforo<sup>42</sup>. Em um estudo obtido a partir da revisão realizada por Zhao R et al, relatou-se que o HA sintético é reabsorvido de forma lenta pelo organismo devido a taxa de reabsorção retardada pela relação Ca/P relativamente alta e cristalinidade<sup>43</sup>.

Pensando nisto, o HA nanocristalino tem sido estudado por exibir desempenho biológico e dissolução aprimoradas em comparação com suas formas convencionais de HA<sup>43</sup>.

Além disso, alguns estudos têm abordado a atividade osteoindutora do  $\beta$ -TCP como sendo uma das propriedades do material. Pensando nisto, esta revisão se preocupou em avaliar e discutir o motivo por essa classificação, e chegou-se à conclusão de que nos estudos que abordam o  $\beta$ -TCP como osteoindutor, como descrito por Su X et al, no qual além de afirmar esta propriedade biológica, também infere que a microporosidade (0,1 – 100  $\mu$ m) do beta-tricálcio fosfato pode influenciar na atividade osteoindutoras do material<sup>44</sup>.

Isto se deve através dos estudos recentes relacionados com a bioatividade do material, que relatam a nucleação heterogênea de cristais de apatita na superfície do material, reduzindo as concentrações de cálcio e fosfato que por sua vez estimulam a reação das células do organismo, promovendo então a osteoindução, embora de forma inconsistente. Isto ocorre devido aos processos de autoclavação da cerâmica e da interação com os fluídos corporais (pH e concentração de sais)<sup>44</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Diante da exposição desses fatos a respeito da atividade e das propriedades do  $\beta$ -TCP, pode-se concluir que, embora o biomaterial apresente algumas limitações para o seu uso como substituto ósseo quando isolado, ele se mostra adequado para uso em procedimentos locais, como para a periodontia e a manutenção do alvéolo antes da instalação de implantes. Além disso, a combinação de  $\beta$ -TCP com outros biomateriais como HA nas cerâmicas bifásicas, podem resultar em ossos excepcionalmente regenerados.

Além disso, a literatura está recentemente reivindicando a classificação do biomaterial e ainda não há um consenso sobre a sua atividade biológica quando a osteoindução. Também se conclui que, a literatura carece de mais estudos que realizem a caracterização do  $\beta$ -TCP e o investimento no aprimoramento das suas propriedades mecânicas.

Desta maneira, conforme estabelecido pela pergunta tema desta revisão, o  $\beta$ -TCP tem sido estudado tanto isoladamente quanto em combinação com outros materiais para reconstruções ósseas. Ele é amplamente utilizado na implantodontia e no tratamento de defeitos periodontais devido aos excelentes resultados que proporciona, considerando suas propriedades biológicas e limitações locais.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1- Yuan JC, Sukotjo C. Occlusion for implant-supported fixed dental prostheses in partially edentulous patients: a literature review and current concepts. *Journal of periodontal & implant Science*. 2013; 43(2), 51–57. doi: 10.5051/jpis.2013.43.2.51
- 2- Saito M, Shimazaki Y, Fukai K, Furuta M, Aida J, Ando Y, Miyazaki H, Kambara M. Risk factors for tooth loss in adult Japanese dental patients: 8020 Promotion Foundation Study. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2019; 10(2), e12392. doi: 10.1111/jicd.12392
- 3- Silva PG, Carvalho TA, Marangon Júnior H. Princípios da osseointegração em implantodontia: Uma revisão narrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 2023; 12 (13), e41121344216. doi: 10.33448/rsd-v12i13.44216
- 4- de Elío Oliveros J, Del Canto Díaz A, Del Canto Díaz M, Orea CJ, Del Canto Pingarrón M, Calvo JS. Alveolar Bone Density and Width Affect Primary Implant Stability. *The Journal of oral implantology*. 2020; 46(4), 389–395. doi: 10.1563/aaid-joi-D-19-00028
- 5- Mosekilde L, Thomsen JS, Mosekilde E. Dinâmica de remodelação óssea. *Modelando a Dinâmica de Sistemas Biológicos*. Springer, Berlim, Heidelberg. 1995; 65, 186–204. doi: 10.1007/978-3-642-79290-8\_10
- 6- Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *The Journal of biological chemistry*. 2010 285(33), 25103–25108. doi: 10.1074/jbc.R109.041087
- 7- Nascimento VA. Conceitos e aplicações de biomateriais. *Inovar*. 2020. doi: 10.36926/editorainovar-978-65-80476-47-3
- 8- FardinI AC, JardimII EC, PereiraiII FC, GuskumaIV MH, Aranega VAM, JúniorVI IR. Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura. *Innovations Implant Journal*. 2010
- 9- Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, Bornert F, Offner D. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects

- management. *Journal of tissue engineering*. 2018; 9, 2041731418776819. doi: 10.1177/2041731418776819
- 10- Zhang, S., Li, X., Qi, Y., Ma, X., Qiao, S., Cai, H., Zhao, B. C., Jiang, H. B., & Lee, E. S. (2021). Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 18(3), 327–341. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00333-4>
  - 11- Miron, R. J., Gruber, R., Hedbom, E., Saulacic, N., Zhang, Y., Sculean, A., Bosshardt, D. D., & Buser, D. (2013). Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. *Clinical implant dentistry and related research*, 15(4), 481–489. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00440.x>
  - 12- Ratnayake, J. T. B., Mucalo, M., & Dias, G. J. (2017). Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 105(5), 1285–1299. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33651>
  - 13- Nooh N, Ramalingam S, Al-Kindi M, Al-Rasheed A, Al-Hamdan KS, Al-Hezaimi K. Real-Time Assessment of Guided Bone Regeneration in Standardized Calvarial Defects in Rats Using Bio-Oss With and Without Collagen Membrane: An In Vivo Microcomputed Tomographic and Histologic Experiment. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 36 Suppl. 2019; s139–s149. doi: 10.11607/prd.2354
  - 14- Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, McKinley MP, Prusiner SB, Weissmann C. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*. 1986; 46(3), 417–428. doi: 10.1016/0092-8674(86)90662-8
  - 15- Giordano li R. Ceramics overview. *British dental jornal*. 2022; 232(9), 658–663. doi: 10.1038/s41415-022-4242-6
  - 16- Bohner M, Galea L, Doebelin N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. *Journal of the european ceramic Society*. 2012; 32(11), 2663-2671. doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2012.02.028
  - 17- Wang S, Liu J, Caroprese M, Gianfreda F, Melloni F, De Santis D. Exploring the potential of calcium-based biomaterials for bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Minerva dental and oral Science*. 2024; 73(3), 169–180. doi: 10.23736/S2724-6329.23.04859-3
  - 18- Gogolewski S, Pennings AJ. Materiais reabsorvíveis de poli( L - lactídeo). *Colloid & Polymer Sci*. 1983; 261 , 477–484. doi: 10.1007/BF01419831
  - 19- Williams DF. Sobre a biocompatibilidade de materiais de alta tecnologia. *MRS Online Proceedings Library*. 1985; 55, 117–126. doi: 10.1557/PROC-55-117
  - 20- Ryu HS, Youn HJ, Hong KS, Chang BS, Lee CK, Chung SS. An improvement in sintering property of beta-tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate. *Biomaterials*. 2002; 23(3), 909–914. doi: 10.1016/s0142-9612(01)00201-0

- 21-Koide M, Osaki K, Konishi J, Oyamada K, Katakura T, Takahashi A, Yoshizato K. A new type of biomaterial for artificial skin: dehydrothermally cross-linked composites of fibrillar and denatured collagens. *Journal of biomedical materials research*. 1993; 27(1), 79–87. doi: 10.1002/jbm.820270111
- 22-Tejero-Trujeque R. Understanding the final stages of wound contraction. *Journal of wound care*. 2001; 10(7), 259–264. doi: 10.12968/jowc.2001.10.7.26339
- 23-Bohner M, Galea L, Doebelin N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. *Journal of the European Ceramic Society*. 2012;32(11):2663-2671. doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2012.02.028
- 24-Adams CS, Mansfield K, Perlot RL, Shapiro IM. Matrix regulation of skeletal cell apoptosis. Role of calcium and phosphate ions. *The Journal of biological chemistry*. 2001; 276(23), 20316–20322. doi: 10.1074/jbc.M006492200
- 25-Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*, 2004; 25(6), 987–994. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00621-5
- 26-Souza MT, de Carvalho R, Dias da Silva M. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*. 2010; 8. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134
- 27-Jasser RA, AlSubaie A, AlShehri F. Effectiveness of beta-tricalcium phosphate in comparison with other materials in treating periodontal infra-bony defects around natural teeth: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*. 2021; 21(1), 219. doi: 10.1186/s12903-021-01570-8
- 28-Mohanasatheesh S, Balaji A, Subramaniam D, Ganapathy V, Rajendran KP, Farjana N. Biphasic Calcium Phosphate in the Extraction Socket Preservation: A Systematic Review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2021; 16(2), S1007–S1011. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_1003\_23
- 29-Beltrán V, Lazzarini M, Figueroa R, Sousa V, Engelke W. In Situ Endoscopic Analysis of Vascular Supply and Regenerated Alveolar Bone in  $\beta$ -TCP Grafted and Ungrafted Postextraction Sites before Implant Placement: A Prospective Case Control Study. *BioMed research international*. 2019, 2797210. doi: 10.1155/2019/2797210
- 30-Gupta AK, Arora KS, Aggarwal P, Kaur K, Mohapatra S, Pareek S. Evaluation of biphasic hydroxapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate as a bone graft material in the treatment of periodontal vertical bony defects - A clinical and digital radiological measurement study. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2022; 33(2), 152–157. doi: 10.4103/ijdr.IJDR\_234\_19
- 31-Fairbairn P, Kilner S, O'Hooley D, Fish A, Kurtzman GM. Aumento de seio maxilar para colocação de implante utilizando um novo material de enxerto sintético com enxerto de alvéolo imediato tardio: um estudo de caso de 2 anos. *J. Clin. Med*. 2022; 12 ,2485. doi: 10.3390/jcm12072485
- 32-Machibya FM, Zhuang Y, Guo W, Yue D, Lin S, Wu D, Chen J. Efeitos dos materiais de regeneração óssea e do tempo de movimentação dentária no

- tratamento ortodôntico experimental canino. *Ângulo Ortodontia*. 2017; 88(2), 171-178. doi: 10.2319/062017-407
- 33-Huang RY, Tai WC, Ho MH, Chang PC. Combination of a biomolecule-aided biphasic cryogel scaffold with a barrier membrane adhering PDGF-encapsulated nanofibers to promote periodontal regeneration. *Journal of periodontal research*. 2020; 55(4), 529–538. doi: 10.1111/jre.12740
- 35- Sousa DN, Roriz VM, Oliveira GJPL, Duarte WR, Pinto LNMP, Vianna LMS, Carneiro FP, Ferreira VMM. Local effect of simvastatin combined with different osteoconductive biomaterials and collagen sponge on new bone formation in critical defects in rat calvaria. *Acta cirurgica brasileira*. 2020; 35(1), e202000102. doi: 10.1590/s0102-865020200010000002
- 35-Si MS, Mo JJ, Zhuang LF, Gu YX, Qiao SC, Lai HC. Osteotome sinus floor elevation with and without grafting: an animal study in Labrador dogs. *Clinical oral implants research*. 2015; 26(2), 197–203. doi: 10.1111/clr.12313
- 36-Jeong HJ, Gwak SJ, Seo KD, Lee S, Yun JH, Cho YS, Lee SJ. Fabricação de andaime composto tridimensional para regeneração óssea alveolar simultânea na instalação de implantes dentários. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5):1863. doi: 10.3390/ijms21051863
- 37-Salviano SH, Amorim Lopes JC, Brum IDS, Frigo L, Dos Santos MJ, Consonni, SR, de Carvalho JJ. Histomorphometric Evaluation of Bone-Guided Regeneration in Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Nano-Hydroxyapatite/Beta-Tricalcium Phosphate Composite Biomaterial: A Case Report. *International medical case reports journal*. 2021; 14, 697–706. doi: 10.2147/IMCRJ.S315757
- 38-Tomás M, Carlos M, Čandrlić M, Matijević M, Juzbašić M, Peloza OC, Radetić ATJ, Kuiš D, Vidaković B, Ivanišević Z. Uma avaliação histológica, histomorfométrica e imuno-histoquímica de osso bovino anorgânico e fosfato de cálcio bifásico injetável em humanos: um ensaio clínico randomizado. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6), 5539. doi: 10.3390/ijms24065539
- 39-Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2015; 40(5), 363–408. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10
- 40-Jeong HJ, Gwak SJ, Seo KD, Lee S, Yun JH, Cho YS, Lee SJ. Fabrication of a three-dimensional composite scaffold for simultaneous alveolar bone regeneration during dental implant installation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5), 1863. doi: 10.3390/ijms21051863
- 41-Tomás M, Čandrlić M, Juzbašić M, Ivanišević Z, Matijević N, Včev A, Cvijanović Peloza O, Matijević M, Perić Kačarević Ž. Synthetic injectable biomaterials for alveolar bone regeneration in animal and human studies. *Materials*. 2021; 14(11), 2858. doi: 10.3390/ma14112858
- 42-Zhao R, Cooper PR, Khurshid Z, Shavandi A, Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: A review of current trends and developments. *Molecules*. 2021; 26(10), 3007. doi: 10.3390/molecules26103007

- 43-Su X, Jia S, Wang X, et al. Multiple biomaterials for immediate implant placement tissue repair: Current status and future perspectives. *MedComm – Biomaterials Applications*. 2023; 3(69). doi: 10.1002/mba2.69
- 44-Bohner M, Santoni BLG, Döbelin N.  $\beta$ -Tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomaterialia*. 2020; doi: 10.1016/j.actbio.2020.06.022