

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Rodrigo Pedroso

**Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo: uma revisão de  
literatura**

Florianópolis

2022

Rodrigo Pedroso

**Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo: uma revisão de  
literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Cirurgião-dentista.  
Orientadora: Profa. Dra. Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Pedroso, Rodrigo

Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de  
tecido ósseo: uma revisão de literatura / Rodrigo Pedroso ;  
orientadora, Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, 2022.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Regeneração Óssea. 3. Biomateriais. 4.  
Engenharia de Tecido Ósseo. I. Cordeiro, Mabel Mariela  
Rodríguez. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Graduação em Odontologia. III. Título.

Rodrigo Pedroso

**Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo: uma revisão de literatura**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Cirurgião-Dentista” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia.

Florianópolis, 23 de Junho de 2022.

---

Prof.<sup>a</sup>. Gláucia Santos Zimmermann, Dr.<sup>a</sup>  
Coordenadora do Curso

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup>. Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, Dr.<sup>a</sup>  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>. Carolina Amália Barcellos Silva, Dr.<sup>a</sup>  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>. Michelle Tillmann Biz, Dr.<sup>a</sup>  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a todos, que de alguma  
forma contribuíram para a minha formação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a realização deste trabalho primeiramente a **Deus** que me concedeu a capacidade de enfrentar tal desafio.

À minha mãe **Terezinha**, pelo carinho, disposição, atenção, ensinamentos e sempre me guiar pelo caminho certo. Tudo que sou hoje dedico a ela, e agradeço por tudo que fez para eu estar onde estou.

Aos meus **familiares**, por permanecerem sempre ao meu lado me dando apoio e permitindo que eu chegasse onde estou.

As minhas amigas de curso **Isabelle**, **Renata** e **Tainá**, por sempre estarem ao meu lado e me apoiarem em tudo. Por fazerem, muitas vezes, dias tristes se transformarem em dias alegres e que sempre estavam presentes quando precisei e com certeza vou levar para toda a vida.

Um agradecimento especial a minha dupla **Tainá**, pela compreensão, pelos conselhos e paciência. Obrigado por tudo.

Aos colegas da **turma 17.2**, pelas experiências compartilhadas.

À minha orientadora **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro**, por ter aceito o convite de orientação e pela atenção, dedicação e ensinamentos que me ajudaram a crescer.

À **banca examinadora**, também deixo meu muito obrigado, por terem aceitado o convite e disponibilizado seu tempo para contribuir com esse trabalho.

Ao **curso de Odontologia da UFSC** por ter me proporcionado um ensino de qualidade, e de aprender com tantos **Professores** incríveis, aos quais também agradeço por compartilharem um pouco de seu conhecimento.

## RESUMO

O osso é um tecido conjuntivo especializado e altamente dinâmico. Apesar de possuir capacidade espontânea de reparação, esta é limitada em casos de grandes extensões de perda óssea, quando a reparação espontânea se torna crítica e se faz necessário o uso de procedimentos de enxertia. As perdas de tecido ósseo podem ocorrer devido a tumores, inflamação, acidentes, malformações congênitas e perdas dentárias. Devido às limitações e desvantagens associadas aos procedimentos tradicionais de enxertia, novas estratégias terapêuticas destinadas à regeneração óssea vêm sendo estudadas. Assim, a necessidade das reconstruções dos tecidos ósseos perdidos levou ao aperfeiçoamento técnico e ao avanço do estudo de biomateriais que pudessem substituir ou aprimorar os procedimentos de enxertia. Nas últimas décadas, as pesquisas têm avançado no campo da engenharia de tecidos, na busca por métodos de reparação tecidual, e até mesmo na formação de tecidos novos, tendo como objetivo ampliar as possibilidades terapêuticas nas diferentes áreas. O progresso científico de biomateriais e terapêuticas baseadas em células, criou avanços excepcionais no desenvolvimento de tecidos projetados. Assim, a engenharia de tecidos tem empregado novos biomateriais em associação com células-tronco e fatores de crescimento para melhorar o reparo ósseo. Com isso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura científica sobre o uso de biomateriais na regeneração óssea e na engenharia de tecido ósseo, discutindo suas propriedades, vantagens e desvantagens, perspectivas atuais e futuras. O trabalho proposto foi elaborado através de um levantamento bibliográfico nas bases de dados da literatura científica, que incluem artigos científicos, livros, dissertações e outras publicações científicas, nas línguas portuguesa e inglesa, entre os anos de 1991 a 2022. As palavras-chave utilizadas para o levantamento dos dados foram "*biomaterials*", "*bone regeneration*" e "*bone tissue engineering*". Após a análise da literatura científica sobre o tema, pode-se concluir que não existem relatos na literatura de um biomaterial de enxertia ideal, o que mantém o osso autógeno como o "padrão ouro", frente às demais opções. No entanto, muitos avanços já foram feitos nos últimos anos e várias pesquisas vêm sendo realizadas e, cada vez mais, os substitutos ósseos vêm apresentando melhores propriedades e aumentando as taxas de sucesso nos procedimentos clínicos realizados.

**Palavras-chave:** Regeneração óssea. Biomateriais. Engenharia de tecido.

## ABSTRACT

Bone is a specialized and highly dynamic connective tissue. Although it has the capacity for spontaneous repair, this is limited in cases of large extensions of bone loss, when spontaneous repair becomes critical and the use of grafting procedures becomes necessary. Bone tissue loss can occur due to tumors, inflammation, accidents, congenital malformations, and tooth loss. Due to the limitations and disadvantages associated with traditional grafting procedures, new therapeutic strategies aimed at bone regeneration have been studied. Thus, the need for reconstructions of lost bone tissues has led to technical improvement and the advancement of the study of biomaterials that could replace or improve grafting procedures. In the last decades, research has advanced in the field of tissue engineering, in the search for methods of tissue repair, and even in the formation of new tissues, aiming at expanding the therapeutic possibilities in different areas. The scientific progress of biomaterials and cell-based therapeutics has created exceptional advances in the development of engineered tissues. Thus, tissue engineering has employed new biomaterials in association with stem cells and growth factors to improve bone repair. Based on this, the objective of this study was to perform a review of the scientific literature on the use of biomaterials in bone regeneration and bone tissue engineering approaches, discussing their properties, advantages and disadvantages, current and future perspectives. The proposed study was elaborated through a bibliographic survey in scientific literature databases, which included scientific articles, books, dissertations, and other scientific works, published in Portuguese or English languages, between the years of 1991 and 2022. The keywords used for the data survey were "biomaterials", "bone regeneration" and "bone tissue engineering". After the analysis of the scientific literature on the subject of this study, it can be concluded that there are no reports in the literature of an ideal grafting biomaterial, which maintains autogenous bone as the "gold standard" when compared to other options. However, many advances have been made in the last years and several researches have been carried out showing that bone substitutes have been increasingly presenting better properties and improving success rates in the clinical procedures performed.

**Keywords:** Bone regeneration. Biomaterials. Tissue engineering.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC - Células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (do inglês *adipose stem cells*)

BMP - Proteína morfogenética óssea (do inglês *bone morphogenetic protein*)

BMSC - Células-tronco mesenquimais da medula óssea (do inglês *bone mesenchymal stem cells*)

CT - Células-tronco

CTA- Células-tronco adultas

CTE - Células-tronco embrionárias

CTM - Células- tronco mesenquimais

DPSC - Células-tronco de polpa de dentes permanentes (do inglês *dental pulp stem cells*)

FGF - Fator de crescimento de fibroblastos (do inglês *fibroblast growth factor*)

HA - Hidroxiapatita

IGF - Fator de crescimento insulínico (do inglês *insuline growth factor*)

iPSCs - Células-tronco pluripotentes induzidas (do inglês *inducible pluripotent stem cells*)

MEC - Matriz extracelular

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês *platelet derived growth factor*)

PCL - Policaprolactona

PLA - Ácido polilático (do inglês *poli-L-lactic acid*)

PLGA - Ácido polilático-co-glicólico (do inglês *poly(lactic-co-glycolic acid)*)

PGA - Ácido poliglicólico (do inglês *poly-glycolic acid*)

rhPDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (do inglês *recombinant human platelet derived growth factor*)

rhBMP-2 – Proteína morfogenética óssea-2 recombinante humana (do inglês *recombinant human bone morphogenetic protein-2*)

rhBMP-7 – Proteína morfogenética óssea-7 recombinante humana (do inglês *recombinant human bone morphogenetic protein-7*)

SHED - Células-tronco da polpa de dentes decíduos esfoliados (do inglês *stem cells from human exfoliated deciduous teeth*)

$\beta$ -TCP – Beta fosfato tricálcico (do inglês  *$\beta$ -Tricalcium phosphate*)

TGF-  $\beta$  - Fator de crescimento de transformação beta (do inglês *transforming growth factor beta*)

$\mu\text{m}$  - Micrometro

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês *vascular endothelial growth factor*)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
4.1 TECIDO ÓSSEO.....	15
4.2 ENGENHARIA DE TECIDO ÓSSEO.....	17
4.2.1 Células-tronco.....	18
4.2.2 Fatores de crescimento.....	23
4.2.3 Arcabouço.....	26
4.3 BIOMATERIAIS.....	29
4.3.1 Cerâmicas.....	31
4.3.2 Polímeros naturais.....	33
4.3.3 Polímeros sintéticos.....	35
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 1 - ATA DE DEFESA.....</b>	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido conjuntivo especializado e altamente dinâmico, que fornece resistência mecânica adequada e suporte estrutural ao corpo (ELIAZ; METOKI, 2017). Devido às suas propriedades de remodelamento, esse tecido tem capacidade espontânea de ser reparado, porém, essa capacidade é limitada pela extensão da perda óssea. Em casos de grandes extensões de perda, a reparação espontânea se torna crítica e se faz necessário o uso de procedimentos de enxertia (IAQUINTA *et al.*, 2019).

As perdas ósseas dos maxilares são frequentemente atribuídas às exodontias, que têm como consequências a reabsorção do processo alveolar e, tardiamente, atrofia do osso basal edêntulo (TITSINIDES *et al.*, 2019). Outros tipos de perdas ósseas são causados por acidentes (trânsito, trabalho, esportes), doença periodontal, remoção cirúrgica de lesões benignas (cistos, tumores), neoplasias malignas e malformações congênitas como fissuras labiais e palatinas (KUMAR *et al.*, 2013).

A necessidade das reconstruções dos tecidos ósseos perdidos levou ao aperfeiçoamento técnico e ao avanço do estudo de biomateriais que pudessem substituir ou aprimorar os procedimentos de enxertia (PRECHEUR, 2007). Os enxertos ósseos podem ser obtidos de diferentes origens: autógeno (do mesmo indivíduo), alógeno (de indivíduos da mesma espécie), xenógenos (de espécies diferentes) e aloplástico (sintéticos) (PÉREZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2010).

Os enxertos ósseos autógenos são considerados o "padrão ouro" entre os vários materiais de enxertos disponíveis, devido ser o único que conta com as três características ideais para promover o reparo ósseo: osteoindução, osteocondução e osteogênese, assim, possuem resultados positivos, com ganho ósseo adequado (SAKKAS *et al.*, 2017). Entretanto, esses enxertos têm como desvantagem apresentar disponibilidade limitada e, também, a necessidade de uma segunda cirurgia para a remoção do enxerto da área doadora, aumentando assim a morbidade e possíveis complicações (CHIAPASCO; CASENTINI; ZANIBONI, 2009). Assim, os substitutos de enxertos aloplásticos permitem o controle total de produção gerando maior disponibilidade e alta versatilidade de utilização, com isso, vêm se tornando, cada vez mais, a principal e mais segura escolha para reparação do tecido ósseo (TITSINIDES *et al.*, 2019).

Nas últimas décadas as pesquisas têm avançado no campo da engenharia de tecidos, a busca por métodos de reparação tecidual, e até mesmo a formação de tecidos novos, com o objetivo de ampliar as possibilidades terapêuticas nas diferentes áreas (DOAN *et al.*, 2010).

O progresso científico na área de biomateriais que são utilizados como arcabouços, nas terapêuticas baseadas em células e fatores de crescimento, criou avanços excepcionais no desenvolvimento de tecidos projetados. Assim, a engenharia de tecidos envolve uma tríade que é formada pelo arcabouço, fatores de crescimento e células. O arcabouço, que fornece estrutura e substrato para o crescimento e desenvolvimento do tecido, e é o biomaterial que vai atuar como arcabouço, mimetizando a matriz extracelular e, assim, favorecendo a reparação e regeneração dos tecidos; as células-tronco, imprescindíveis para facilitar a formação do tecido necessário; e os fatores de crescimento ou estímulos biofísicos, para direcionar o crescimento e a diferenciação de células dentro do arcabouço, esses componentes formam o que é conhecido como a tríade da engenharia de tecidos (MURPHY *et al.*, 2013). Com isso, ela tem empregado novos biomateriais que atuam como arcabouço em associação com células-tronco e fatores de crescimento para melhorar o reparo ósseo (DE WITTE *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, houve uma expansão na gama de biomateriais disponíveis com diferentes composições e arquiteturas, entretanto, para a engenharia de tecido ósseo um biomaterial deve possuir algumas características (MELEK, 2015), como promover osteocondução (deposição mineral óssea e de colágeno), osteoindução (diferenciação osteogênica) (ALBREKTSSON; JOHANSSON, 2001), biocompatibilidade para não desencadear reações adversas no meio fisiológico e biodegradabilidade para uma fácil integração no organismo do biomaterial utilizado (MURPHY *et al.*, 2013). Além disso, precisam proporcionar uma estrutura adequada, que servirá de suporte para a neoformação óssea (PRECHEUR, 2007).

A função do biomaterial é servir como arcabouço na regeneração óssea, assim atuando temporariamente como suporte que possibilita a transferência de estresse ao longo do tempo em regiões lesadas, facilitando e guiando o crescimento celular até a completa regeneração do tecido ósseo. Para alcançar esse objetivo é necessário que o arcabouço mantenha morfologia e propriedades mecânicas adequadas ao longo de todo o processo regenerativo, até que a área lesada esteja totalmente recuperada (CHEUNG *et al.*, 2007).

Diante destas considerações, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo, discutindo suas propriedades, vantagens e desvantagens, perspectivas atuais e futuras.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão da literatura sobre o uso de biomateriais na regeneração óssea e na engenharia de tecido ósseo.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Apresentar informações sobre as características e propriedades do tecido ósseo para a compreensão do seu processo de regeneração;
2. Descrever aspectos sobre a engenharia de tecido e sua tríade para a regeneração do tecido ósseo;
3. Discutir sobre os tipos, propriedades, aplicações, vantagens e desvantagens dos principais biomateriais empregados na regeneração óssea.

### 3 METODOLOGIA

O estudo foi elaborado por meio de um levantamento bibliográfico que incluiu artigos publicados em periódicos, assim como livros, dissertações, teses e outras publicações científicas, relacionadas a biomateriais na regeneração óssea e engenharia de tecido ósseo. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados em línguas portuguesa e inglesa, e foram selecionadas publicações entre os anos de 1991 a 2022. Ademais, não houve limitação quanto ao tipo de manuscrito, podendo ser artigos de revisão da literatura, casos clínicos, ensaios clínicos, estudos *in vitro* e *in vivo*, dentre outros.

O método para o levantamento bibliográfico envolveu uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo, Scopus, Portal de Periódicos CAPES e, também, na ferramenta de busca Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas para o levantamento dos dados foram "*biomaterials*", "*bone regeneration*" e "*bone tissue engineering*". Uma busca manual também foi feita, quando na leitura dos artigos foram identificadas referências de interesse a este trabalho.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 TECIDO ÓSSEO

O osso é um tecido conjuntivo especializado que constitui a principal estrutura de sustentação do organismo; associados aos músculos, os ossos possibilitam o movimento do corpo, protege órgãos vitais, como os contidos nas cavidades craniana e torácica, e contém a medula óssea onde são formadas as células sanguíneas. Além disso, armazenam íons, como o cálcio e o fosfato, contribuindo para a homeostase dos seus níveis sanguíneos (OVALLE; NAHIRNEY, 2014).

O tecido ósseo se desenvolve por ossificação intramembranosa ou endocondral. A ossificação intramembranosa ocorre em partes do esqueleto craniofacial, clavículas e escápulas, a ossificação ocorre dentro de uma camada de tecido conjuntivo, quando as células mesenquimais proliferam e se diferenciam em osteoblastos que passam a sintetizar matriz osteóide que mineraliza, ocorrendo a formação óssea. A ossificação endocondral ocorre dentro de um modelo cartilaginoso nos ossos longos e no resto do esqueleto. Este modelo de cartilagem é gradualmente destruído e substituído por osso formado por células que chegam de tecidos conjuntivos periosteais adjacentes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2003; NANJI, 2008).

Macroscopicamente, o tecido ósseo se apresenta como compacto na região mais periférica denominada cortical, e esponjoso ou trabecular na região central. As superfícies ósseas internas e externas são revestidas, respectivamente, pelo endóstio e o perióstio. Microscopicamente, o tecido ósseo pode ser classificado em primário (imaturo) que se apresenta com disposição irregular, fibras colágenas desorganizadas e menor quantidade de cristais de hidroxapatita, ou como secundário (maduro), com fibras colágenas dispostas em lamelas paralelas ou concêntricas em torno dos canais de Havers, formando osso compacto ou esponjoso. O tecido ósseo tem dois componentes básicos, células e matriz orgânica, sobre a qual se depositam os componentes inorgânicos (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006).

A matriz óssea consiste em uma parte orgânica, cerca de 35%, o osteóide, com fibras colágenas (colágeno do tipo I), proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas de adesão (osteonectina, osteocalcina, osteopontina e sialoproteína óssea), e uma parte inorgânica, cerca de 65% da matriz, com fosfato, cálcio, bicarbonato, magnésio, citrato, sódio e potássio (GARTNER; HIATT, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2003).

O tecido ósseo ainda exhibe quatro tipos de células: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos, osteoclastos, as quais são necessárias para a formação e manutenção óssea. As células osteoprogenitoras são derivadas das células mesenquimais e dão origem aos osteoblastos, devido à influência da família de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e do fator de crescimento de transformação- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Os osteoblastos sintetizam o componente orgânico da matriz óssea e ainda participam da mineralização. Após os osteoblastos serem aprisionados em lacunas em meio à matriz óssea mineralizada, passam a ser denominados osteócitos. Por fim, os osteoclastos, células gigantes multinucleadas derivadas dos monócitos, são as células que promovem a reabsorção óssea e liberação de cálcio para o organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2003).

Devido a estas características, o tecido ósseo tem capacidade de remodelamento, que consiste num mecanismo de substituição, ou reconstrução, de áreas de tecido ósseo de modo a preservar a sua integridade, aperfeiçoar a sua função e prevenir a sua degradação (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Contudo, essa capacidade é limitada pela extensão da perda óssea, em casos de grandes extensões de perda, quando a reparação espontânea se torna crítica e se faz necessário o uso de procedimentos de enxertia (IAQUINTA *et al.*, 2019). Segundo Kim *et al.* (2006) essa reparação tecidual também está condicionada a determinadas condições, tais como estabilidade mecânica, amplo suprimento sanguíneo e a presença de um arcabouço tridimensional.

As perdas do tecido ósseo na região oral e maxilofacial podem ocorrer devido a tumores, inflamação, traumas, malformações congênitas e perdas dentárias. A perda óssea pode ser causada por remoção do osso durante a cirurgia do tumor, destruição do osso alveolar devido a periodontite, fenda alveolar por malformação congênita e, por fim, a perda mais comum na odontologia, que é a atrofia óssea alveolar devido à perda dental (LIU *et al.*, 2019). Segundo Elgali *et al.* (2017), essa atrofia óssea alveolar acontece devido à ausência do dente no alvéolo, que desencadeia uma cascata de eventos biológicos que resultam em uma alteração anatômica significativa. A perda no volume do osso alveolar após a extração é um processo fisiológico que envolve a redução tanto na medida vertical quanto horizontal do osso alveolar. Se não houver nenhuma intervenção nesses casos de perdas, os prejuízos estéticos e funcionais podem afetar a saúde física e mental dos pacientes (LIU *et al.*, 2019).

Por fim, a regeneração óssea é um processo fisiológico complexo, que ocorre naturalmente ao longo da nossa vida, não só ao nível de fraturas causadas por fatores

externos, mas também por microfraturas causadas diariamente (DIMITRIOU *et al.*, 2011). Este processo conta com o recrutamento das células envolvidas, expressão gênica e síntese de fatores específicos, que irão restaurar a integridade e funcionamento do osso. A regeneração óssea pode ocorrer de duas maneiras, sendo a regeneração da fratura, onde o próprio osso se regenera a si próprio e, a regeneração guiada, onde é necessário recorrer a meios cirúrgicos com materiais de enxertia (CAMPANA *et al.*, 2014).

#### 4.2 ENGENHARIA DE TECIDO ÓSSEO

A engenharia tecidual é uma área multidisciplinar que envolve a tecnologia e metodologia da área biomédica e da engenharia, para auxiliar e acelerar a regeneração e o reparo de tecidos defeituosos ou danificados com base nos potenciais fisiológicos de cura (TABATA, 2009).

O tecido ósseo, em condições normais, tem uma capacidade de regeneração particular que não envolve a formação de tecido cicatricial. No entanto, em alguns casos, as perdas ou fraturas ósseas são muito complexas, assim a reparação espontânea se torna crítica e se faz necessário o uso de estratégias terapêuticas baseadas no enxerto ósseo (HO-SHUI-LING *et al.*, 2018).

Os enxertos ósseos podem ser de diferentes origens como, autógeno, material obtido do mesmo indivíduo, alógeno, material de indivíduos da mesma espécie, xenógenos de origem de espécies diferentes e os aloplástico de natureza sintética (PÉREZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2010).

Atualmente, a estratégia terapêutica mais utilizada é o enxerto autógeno, devido ser o único material que apresenta propriedades osteoindutoras, osteogênicas e osteocondutoras, no entanto, apresenta algumas desvantagens como ser uma fonte limitada, necessidade de uma segunda cirurgia para retirada do enxerto, a técnica também apresenta riscos cirúrgicos como sangramento, inflamação, infecção e dor crônica, além de danos à área doadora e morbidade, hipersensibilidade e cicatrizes (DE WITTE *et al.*, 2018; MARTIN; BETTENCOURT, 2018)

Conforme Kumar, Fathima, Vinitha (2013), o segundo tipo de enxerto ósseo mais comum é o alógeno, enxerto ósseo advindo de um doador da mesma espécie que podem ser de doadores vivos ou de material ósseo cadavérico, e estão disponíveis em bancos de ossos. Porém, também apresentam algumas limitações, como a falta de doadores, custos elevados, necessidade de esterilização e o risco de transmissão de agente infeccioso ou rejeição do tecido.

Outra abordagem terapêutica é a utilização de enxerto xenógeno, esse deriva de doadores de espécies diferentes em relação ao receptor, possui apenas características osteocondutoras com potencial de reabsorção limitado e costumam ser combinados com fatores de crescimento (MARTIN; BETTENCOURT, 2018). Várias origens ósseas estão incluídas nessa categoria, porém, a de origem bovina é a mais empregada. Esses enxertos têm como vantagens custo acessível e fonte ilimitada, entre suas desvantagens está o fato de que as características ósseas diferem em comparação com humanos, e seu procedimento de processamento pode afetar suas propriedades físico-químicas, além da possibilidade de transmissão de doenças e estimulação de imunogenicidade (TOVAR *et al.*, 2014).

Essas limitações e desvantagens associadas aos enxertos autógenos e alógenos implicaram em uma necessidade clínica de estratégias terapêuticas alternativas destinadas à regeneração óssea (KEMPEN *et al.*, 2009). Assim, isso levou ao desenvolvimento de novas abordagens para reparação do tecido ósseo, como a engenharia de tecido ósseo, que emprega biomateriais que funcionam como arcabouços, em associação com células-tronco e fatores indutores do crescimento e diferenciação celular, conhecidos como a tríade da engenharia de tecido, para assim impulsionar o campo da regeneração (AMINI; LAURENCIN; NUKAVARAPU, 2012; MURPHY *et al.*, 2013).

#### 4.2.1 Células-tronco

As células-tronco (CT), também chamadas de células fonte ou *stem cells*, são definidas como células com baixo grau de diferenciação, que têm a capacidade de se autorreproduzirem, e de gerarem células diferenciadas de tipos especializados de tecidos (MORRISON; SHAH; ANDERSON, 1997). As CT podem ser designadas como células-tronco embrionárias (CTE), que estão presentes no embrião ou células-tronco adultas (CTA), que podem ser encontradas em tecidos adultos (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001). Há, ainda, a possibilidade das células-tronco pluripotentes induzidas (IPSCs, do inglês *induced pluripotent stem cells*), que são células diferenciadas que podem ser reprogramadas geneticamente para um estado semelhante ao embrionário (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

As CT ainda podem ser classificadas segundo sua potencialidade em totipotentes, pluripotentes e multipotentes (GAGE, 2000). As totipotentes podem originar qualquer tipo

celular do corpo, correspondem às células do embrião recém-formado e têm potencial para originar até mesmo as células do folheto extraembrionário. As pluripotentes são células capazes de originar qualquer tipo de tecido, exceto os extraembrionários, formam a massa celular interna do blastocisto e participam da formação de todos os tecidos do organismo (ROBEY, 2000). As CT multipotentes são um pouco mais diferenciadas, presentes no indivíduo adulto, com capacidade de originar apenas um limitado número de tipos teciduais (GAGE, 2000).

As CTE são células pluripotentes providas de grande plasticidade, apresentam características particulares, como uma ilimitada capacidade de proliferação *in vitro* sob estímulos específicos, além da possibilidade de formar células derivadas dos três folhetos embrionários (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001). As CTE estão presentes no embrião no estágio de blastocisto. As CT da massa celular interna se diferenciam para formar o ectoderma primitivo durante a gastrulação, e diferenciam-se nos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma). Quando removidas do seu ambiente embrionário normal e cultivadas em condições apropriadas, as CTE dão origem a células que se proliferam e renovam-se indefinidamente (WEISSMAN, 2000).

O uso dessas células em terapias celulares, traz consigo muitas questões éticas. A primeira delas vem do fato de se utilizar embriões derivados de fertilização *in vitro* para obtenção das CTE. Outro problema são as questões religiosas que também levantam dúvidas sobre o uso dessas células. A principal questão é: quando começa a vida? Outro problema ético é relacionado à clonagem terapêutica, visto que a técnica seria a mesma para se clonar um indivíduo (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2012).

As CTA são consideradas multipotentes, são células indiferenciadas, encontradas entre as células diferenciadas dentro de um tecido ou órgão e podem renovar-se e diferenciar-se para produzir tipos celulares especializados. A função primária das CTA em um organismo vivo é manter e reparar o tecido no qual elas são encontradas. Há várias fontes de CTA, tais como medula óssea, sangue, córnea e retina, fígado, pele, trato gastrointestinal, pâncreas e polpa dental (SLACK, 2000). As CTA têm alta plasticidade, que significa a habilidade de uma CT de um tecido diferenciar-se em tipos celulares especializados de outro. Em experimentos, por exemplo, CTA da medula óssea geram células semelhantes a neurônios ou a qualquer outro tipo celular encontrado no cérebro. Evidências sugerem que, de acordo com o ambiente, algumas células são capazes de reprogramação genética para gerar células especializadas características de outros tecidos (CLARKE, *et al.*, 2000).

As iPSCs têm aptidão para desenvolver vários tipos de tecidos e órgãos. Essa tecnologia de CT é muito promissora, que pode revolucionar a medicina regenerativa. Elas são obtidas pela introdução de fatores de reprogramação ou produtos específicos de genes associados a pluripotência em um determinado tipo celular, ou seja, CTA são induzidas a se comportarem igual às embrionárias, quando elas conseguem gerar células que podem ser utilizadas para regenerar alguns tecidos específicos. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para entender como controlar sua diferenciação, além disso, as iPSCs ao serem reprogramadas podem levar ao crescimento de cânceres e tumores (PAZ; MAGHAIREH; MANGANO, 2018).

Assim, atualmente a engenharia de tecidos clinicamente aplicável envolvendo CT está focada no uso de CTA, devido as CTE e as iPSCs levantarem várias questões éticas e de segurança, como a formação de teratoma, que continuam a impedir a sua implementação clínica (WU V. *et al.*, 2019).

As CT somáticas, principalmente as células-tronco mesenquimais (CTM), que são aplicadas na engenharia de tecido ósseo, são isoladas de vários tecidos. As principais fontes de CT aplicadas clinicamente na região oral e maxilofacial originam-se da medula óssea, tecido adiposo e tecidos dentários (WU V. *et al.*, 2019).

A medula óssea foi a primeira fonte de CTM a ser relatada e, até hoje, as células-tronco da medula óssea (BMSC, do inglês *bone marrow stem cells*) são as mais frequentemente investigadas na engenharia de tecido ósseo. Muitas aplicações de BMSCs *in vivo* bem-sucedidas foram relatadas na região oral e maxilofacial como as células da crista ilíaca para a elevação do assoalho do seio maxilar (BERTOLAI *et al.*, 2015) e reconstrução de fenda alveolar (BAJESTAN *et al.*, 2017) e, também, BMSCs obtidas da tuberosidade da maxila aplicadas na regeneração de defeito periodontal intraósseo (BABA *et al.*, 2016).

Existem duas intervenções diferentes na aplicação de BMSC: o uso de aspirado de medula óssea, uma fração de tecido completo contendo BMSC, e o uso de BMSC cultivadas *in vitro* expandidas com ou sem fatores de diferenciação. O aspirado de medula óssea concentrado em comparação com o aspirado não concentrado parece ter um maior potencial osteogênico *in vivo* (HERNIGOU *et al.*, 2005).

Vários estudos mostram resultados promissores com a aplicação de BMSC em procedimentos cirúrgicos na região oral e maxilofacial. Alguns estudos de elevação do assoalho do seio maxilar apresentaram dados histomorfométricos que mostraram aumento da

formação óssea após três a quatro meses, em comparação com métodos tradicionais usando substitutos ósseos isoladamente (BERTOLAI *et al.*, 2015). Baba *et al.* (2016) conduziram um ensaio clínico envolvendo dez pacientes com periodontite, que necessitaram de um procedimento cirúrgico para defeitos intraósseos, aplicando BMSC com um arcabouço biodegradável à base de ácido polilático e plasma rico em plaquetas. Após 12 meses, o defeito ósseo apresentou uma significativa melhora clínica em comparação aos procedimentos cirúrgicos periodontais convencionais sem aplicação de CT.

Entretanto, existem limitações na aplicação de BMSC, a aspiração da medula óssea é um procedimento invasivo e doloroso para o doador e a recuperação de células é escassa, uma vez que a frequência de BMSC na medula óssea humana é bastante baixa. Assim, aspirados de medula óssea frescos podem resultar em um número e concentração muito baixos de BMSC para exercer efeitos osteogênicos desejáveis (PITTENGER *et al.*, 1999). Portanto, a expansão da cultura *in vitro* é necessária para obter um número suficiente de células para aplicação clínica, no entanto, essa expansão das células precisa ser feita em um laboratório, o que é trabalhoso, caro e demorado (HERNIGOU *et al.*, 2005). Outras limitações incluem a perda de capacidade proliferativa e de diferenciação durante a expansão celular e um risco aumentado de contaminação por patógenos e transformação genética. Por último, mas não menos importante, o número, a proliferação e o potencial de diferenciação das BMSCs diminuem com o aumento da idade (RUBIO *et al.*, 2008).

As células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (ASC, do inglês *adipose stem cells*) são outra possibilidade atraente em terapias de regeneração óssea. As ASCs podem ser obtidas por meio de lipectomia ou lipoaspiração de áreas como queixo, quadris, braços e abdômen, com baixa morbidade da área doadora, pois a lipoaspiração é um procedimento cosmético muito comum (MIZUNO; TOBITA; YSAL, 2012). As ASCs mostram muitas semelhanças com as BMSCs no que diz respeito aos perfis de marcadores de superfície, potencial de diferenciação, multilinhagem e propriedades de crescimento (JURGENS *et al.*, 2008). No entanto, em contraste com as outras fontes como medula óssea e dentária, o tecido adiposo tem inúmeras vantagens como alta proporção de CT por volume de tecido, CT menos sensíveis ao envelhecimento, colheita pode ser facilmente aumentada de acordo com a necessidade, e pode ser processada dentro de um curto período de tempo para obter preparações de ASC altamente enriquecidas (OVERMAN *et al.*, 2013).

Vários estudos *in vitro* fizeram avanços importantes na aplicação de ASCs na engenharia de tecido ósseo. Recentemente, resultados bem-sucedidos também foram obtidos

em ensaios clínicos. Os resultados da aplicação de ASCs têm mostrado uma opção de tratamento viável, segura e eficaz na regeneração óssea (PRINS *et al.*, 2016).

Khojasteh *et al.* (2017) usaram ASCs derivadas do corpo adiposo da bochecha, que foram cultivadas *in vitro* e semeadas em osso bovino desmineralizado e osso autólogo, na reconstrução de fenda alveolar. A tomografia computadorizada seis meses após o tratamento mostrou mais formação óssea no grupo teste com suplementação de ASCs em comparação com o grupo controle. Castillo-Cardiel *et al.* (2017) trataram fraturas de côndilo mandibular com ASCs, obtidas de tecido adiposo do abdômen que foram cultivadas *in vitro* e injetadas no local da fratura. Após 12 semanas de tratamento cirúrgico, o grupo teste com ASCs teve uma taxa de ossificação 37% maior em comparação com o grupo controle.

Os tecidos dentários também podem ser fonte de obtenção de CT, as tecnologias atuais em engenharia de tecidos revelam uma perspectiva promissora na regeneração óssea (YUSOF *et al.*, 2018). Várias populações de CT foram isoladas de diferentes partes do dente, incluindo a polpa de dentes decíduos e permanentes, do ligamento periodontal e do folículo dentário. As células-tronco da polpa dentária (DPSCs, do inglês *dental pulp stem cells*) e as células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED, do inglês *stem cells from human exfoliated deciduous teeth*) têm propriedades semelhantes às CTMs, como autorrenovação e diferenciação. As DPSCs e as SHED têm a capacidade de gerar não apenas tecido dentário, mas também tecido ósseo. Como as SHED exibem taxas de proliferação mais altas e são obtidas com maior facilidade em comparação com as BMSCs, elas podem se tornar uma fonte atraente de CT autólogas para a regeneração óssea (JIMI *et al.*, 2012).

Monti *et al.* (2017) usaram frações de tecido da polpa dentária por desagregação mecânica, seguido de imersão de uma esponja de colágeno no tecido desagregado resultante, e observaram que, 60 dias após a enxertia, a calcificação foi aumentada na preservação do alvéolo dentário no grupo teste suplementado com DPSCs, onde apresentou radiopacidade mais forte quando comparado ao local controle com esponjas de colágeno sem DPSCs. A análise histológica mostrou osso bem diferenciado com formação de sistema de Havers, no grupo teste, onde obteve maior formação óssea.

Ferrarotti *et al.* (2018) avaliaram se as DPSCs distribuídas em defeitos intraósseos em uma estrutura de colágeno aumentariam os parâmetros clínicos e radiográficos da regeneração. Os locais de teste exibiram significativamente maior redução da profundidade de sondagem, ganho do nível de inserção clínica e preenchimento do defeito ósseo do que os

controles. Assim, o estudo clínico mostrou sucesso após a aplicação de DPSCs em uma esponja de colágeno na regeneração periodontal intraóssea.

No entanto, ainda há poucos estudos clínicos publicados, bem-sucedidos, com uso de CT de origem de tecido dentário, porém, essas células podem se tornar uma fonte atraente de CT autólogas para regeneração óssea (WU V. *et al.*, 2019).

#### 4.2.2 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento são proteínas produzidas por células que atuam como moléculas sinalizadoras em uma célula apropriada para realizar uma função desejada. Essas proteínas ativam a rede de comunicação celular e influenciam funções, como proliferação celular, deposição de matriz e diferenciação de tecidos (GERSTENFELD *et al.*, 2011).

Os fatores de crescimento têm demonstrado desempenhar um papel fundamental na formação óssea e no reparo de outros tecidos musculoesqueléticos. Sua amplitude de atividade varia consideravelmente durante a embriogênese, crescimento pós-natal e idade adulta. Durante o desenvolvimento embrionário, os fatores de crescimento estão envolvidos na padronização dos membros e na morfogênese de muitos órgãos, enquanto na vida pós-natal seu papel é restrito principalmente à regeneração e reparo de tecidos (GIANNOUDIS; POUNTOS, 2003).

A reparação óssea é um processo composto por várias etapas orquestrado por uma complexa cascata de citocinas, que requer a combinação de vários tipos celulares, incluindo células inflamatórias, células vasculares, células progenitoras mesenquimais e osteócitos (NYBERG *et al.*, 2016). Essas cascatas de sinalização resultam da expressão elevada de diferentes fatores de crescimento pró-inflamatórios, angiogênicos e osteogênicos (VO; KASPER; MIKOS, 2012). As abordagens da engenharia de tecidos, portanto, visam combinar células e biomateriais com essas biomoléculas de sinalização cruciais para o reparo eficaz do tecido (DE WITTE *et al.*, 2018).

As principais famílias de fatores de crescimento envolvidos na regeneração óssea incluem o fator de crescimento de fibroblasto (FGF, do inglês *fibroblast growth factors*), proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, do inglês *bone morphogenetic proteins*), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), fator de crescimento insulínico (IGF, do inglês *insulin-like growth factor*), fator de crescimento de transformação beta (TGF $\beta$ , do inglês *transforming growth factor  $\beta$* ) e fator de crescimento

derivado de plaquetas (PDGF, do inglês *human platelet-derived growth factor*) (AZEVEDO; PASHKULEVA, 2015).

Atualmente as BMPs são agrupadas na superfamília TGF $\beta$  por causa de suas semelhanças na estrutura da proteína e homologia de sequência. As BMPs estão intimamente associadas à matriz óssea e são expressas durante as fases iniciais da reparação óssea. Seu papel é recrutar CTMs para o local de reparação e, então, diferenciá-las na linhagem osteogênica para deposição óssea. Embora existam muitas BMPs descritas, as BMP 2, 4, 6 e 7 são as mais estudadas na biologia craniofacial e são consideradas como tendo o maior potencial de regeneração (MELEK, 2015). Já a sinalização de FGF é conhecida por exibir funções múltiplas na osteogênese craniofacial, como crescimento e padronização dos ossos, homeostase óssea, diferenciação de BMSC em osteoblastos, enquanto os PDGFs são fatores mediadores potentes envolvidos na cicatrização de feridas, reparo ósseo e remodelação, induzindo a proliferação de células osteoblásticas precursoras (CAPLAN; CORREA, 2011). Os IGFs têm um papel importante no crescimento geral e na manutenção do esqueleto, onde esse fator está envolvido na proliferação de osteoblastos, síntese de matriz óssea e reabsorção óssea (CANALIS, 2009). O VEGF, além de seu papel na proliferação, vascularização e ossificação, durante a formação óssea é conhecido por influenciar a ossificação dos ossos do crânio, bem como os maxilares e o palato (DUAN *et al.*, 2016). Assim, os fatores de crescimento podem ser amplamente utilizados em ambientes clínicos como potenciais agentes terapêuticos para aumentar o processo de regeneração (SCHLIEPHAKE, 2002).

O reparo do tecido ósseo é um processo altamente dinâmico que depende de respostas celulares e biomoleculares durante períodos de várias semanas. Para cumprir seus papéis terapêuticos de maneira eficaz, os fatores de crescimento devem chegar ao local alvo sem perda da sua bioatividade e permanecer no local durante o período terapêutico. Isso sugere a necessidade de tecnologias de liberação capazes de entrega controlada das moléculas de sinalização para a regeneração do tecido ósseo (CHEN; ZHANG; WU, 2010). Embora a administração direta de fatores de crescimento em tecidos danificados seja considerada uma estratégia óbvia, muitas vezes grandes doses e múltiplas injeções são necessárias para atingir respostas biológicas específicas em humanos, devido à sua meia-vida mais curta em circulação, difusão lenta, degradação rápida e clivagem (LEE; SILVA; MOONEY, 2011). No entanto, *in vivo*, os fatores de crescimento são protegidos e estabilizados por sua ligação a diferentes moléculas da matriz extracelular (MEC). Portanto, a seleção de um biomaterial

adequado tem sido considerada de extrema importância para adaptar a liberação localizada e sustentada dos fatores de crescimento (SHRIVATS; MCDERMOTT; HOLLINGER, 2014).

A fim de atender aos requisitos de entrega de fatores de crescimento, várias estratégias baseadas em arcabouços estão sendo exploradas. Os métodos de entrega dessas moléculas podem contar com o aprisionamento físico de proteínas dentro do arcabouço, a ligação covalente ou não covalente das proteínas ao arcabouço ou o uso de micro ou nanopartículas como reservatórios de proteína. Assim, uma ampla gama de sistemas de entrega tem sido desenvolvida, com base em uma variedade de biomateriais e para entregar uma grande variedade de fatores de crescimento (DE WITTE *et al.*, 2018).

Contudo, uma infinidade de veículos de entrega com base em polímeros naturais e sintéticos, biomateriais inorgânicos e seus compostos são projetados na forma de esponjas, membranas nanofibrosas, micro e nanopartículas e hidrogéis, para aprisionar química ou fisicamente fatores de crescimento dentro ou sob o substrato (LEE; SHIN, 2007). Dependendo do modo de imobilização, a taxa de liberação dos fatores de crescimento pode ser regulada por processos incluindo difusão, fluxo, erosão ou degradação, carga superficial, densidade de carga, molhabilidade, dissolução ou por meio de um mecanismo de disparo sob demanda, incluindo pH, temperatura, enzimas, etc. (KING; KREBSBACH, 2012).

Muitos fatores de crescimento e de diferenciação de diferentes origens têm sido empregados no reparo de tecidos. Quando os fatores de crescimento são destinados à aplicação terapêutica, os fatores de crescimento recombinantes são comumente usados. Os fatores de crescimento recombinantes são idênticos aos fatores de crescimento humanos no que diz respeito às sequências de aminoácidos e à estrutura tridimensional. Eles são produzidos inteiramente em laboratório a partir de técnicas de biotecnologia, por células eucarióticas ou bactérias que foram transduzidas com o respectivo gene. Os principais fatores de crescimento utilizados são as proteínas morfogenéticas ósseas recombinantes humanas (rhBMPs) (MELEK, 2015).

Atualmente, os produtos comercialmente disponíveis para uso clínico são baseados em fatores de crescimento recombinantes. Como exemplo, o rhBMP-2 infiltrado na esponja de colágeno absorvível o *Infuse*® que tem aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para aplicação em defeitos ósseos, como elevação do seio maxilar e aumento localizado do rebordo alveolar (TRIPLETT *et al.*, 2009). Da mesma forma, a *OP-1 implant*®, composta de colágeno bovino incorporado com rhBMP-7, é outro biomaterial de enxerto disponível comercialmente para regeneração óssea. Outros enxertos baseados em carreadores reconhecidos para aplicações clínicas incluem o *GEM 21S*® que é composto por beta fosfato

tricálcico ( $\beta$ -TCP) infundido com rhPDGF, para tratar defeitos ósseos periodontais (KRETLOW *et al.*, 2009).

### 4.2.3 Arcabouço

Os biomateriais atuam como arcabouços, que são estruturas que fornecem uma arquitetura e um ambiente para o tecido ósseo se desenvolver e crescer, guiando o processo complexo da regeneração óssea, eles são projetados para promover a adesão, sobrevivência, migração e proliferação celular, acelerar a remodelação óssea, fornecer orientação estrutural osteocondutora e, em alguns casos, atuar como transportadores de fatores de crescimento e medicamentos (KOLK *et al.*, 2012). Na engenharia de tecido ósseo, os arcabouços imitam o perfil estrutural e funcional da MEC, assim favorecendo a reparação e regeneração dos tecidos. Um arcabouço ideal deve ter uma superfície química apropriada, biocompatibilidade, porosidade e propriedades mecânicas para se integrar com o tecido do hospedeiro (HUTMACHER, 2000).

Para a regeneração óssea ser bem-sucedida os arcabouços devem atender a alguns requisitos biológicos, mecânicos e estruturais. Os requisitos biológicos são: ser biodegradável, biocompatível e não tóxico (ROSETI *et al.*, 2017). Os arcabouços determinam a forma anatômica do osso a ser regenerado e, ao longo do tempo, à medida que o processo de regeneração progride, as células invadem e depositam nova matriz óssea. O arcabouço é projetado para se degradar conforme o processo de regeneração óssea avança, deixando para trás apenas o tecido funcional recém-formado. A biocompatibilidade também é crucial, pois o sucesso clínico é altamente dependente das interações positivas com as estruturas dos tecidos adjacentes (KOLK *et al.*, 2012).

Um arcabouço deve promover a adesão celular, vascularização e fornecimento de nutrientes e oxigênio para as células, bem como apoiar a atividade celular normal, incluindo sistemas de sinalização molecular; ademais, após a implantação, o arcabouço não deve provocar respostas locais ou sistêmicas indesejáveis para o hospedeiro. Citotoxicidade, genotoxicidade, imunogenicidade, mutagenicidade e trombogenicidade são alguns dos efeitos indesejáveis a serem eliminados, pois podem causar resposta inflamatória grave, reduzindo assim o processo de regeneração ou causando rejeição pelo corpo (POLO-CORRALES; LATORRE-ESTEVEZ; RAMIREZ-VICK, 2014).

Os arcabouços também devem atender aos requisitos mecânicos, suas propriedades devem ser adaptadas para coincidir com as do tecido hospedeiro, a fim de reduzir a chance de complicações. Normalmente, os arcabouços são projetados para corresponder às propriedades mecânicas do osso esponjoso, que tem uma resistência à compressão entre 2 a 12 MPa (megapascal) e um módulo de elasticidade entre 0,1 a 5 GPa (gigapascal) (WU S. *et al.*, 2014). As propriedades mecânicas do arcabouço também são influenciadas pelo tipo de composição do biomaterial que é utilizado para tal. As cerâmicas como o beta fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP), biovidro e a hidroxiapatita (HA) possuem módulo de elasticidade e resistência à compressão semelhantes ao osso cortical, no entanto, eles são quebradiços e exibem taxas de degradação lentas (REZWAN *et al.*, 2006). Os arcabouços de HA se assemelham à composição natural do osso e podem ter porosidades variáveis para aumentar o crescimento ósseo (CHENG *et al.*, 2019).

Por outro lado, os arcabouços de polímero biodegradável exibem mecânica compatível com o osso esponjoso com degradação ajustável. Os polímeros sintéticos mais comumente usados incluem ácido poliglicólico (PGA, do inglês *polyglycolic acid*), ácido polilático (PLA, do inglês *polylactic acid*), ácido polilático-co-glicólico (PLGA, do inglês *poly(Lactic-co-Glycolic)acid*) e a policaprolactona (PCL, do inglês *Polycaprolactone*) (GENTILE *et al.*, 2014). A quantidade e combinações variáveis desses polímeros biodegradáveis podem ser usadas para personalizar propriedades de superfície, mecânicas e estruturais. As propriedades mecânicas do arcabouço podem ser otimizadas para servir em diferentes propósitos estruturais ao longo do processo de regeneração (YILGOR *et al.*, 2012), essas possibilidades os tornam ideais para o fornecimento de medicamentos ou fatores de crescimento e para servir como suporte estrutural que são eventualmente substituídos por novos tecidos (ULERY; NAIR; LAURENCIN, 2011). Contudo, a associação de polímero-cerâmica está se tornando cada vez mais atraente, pois suas propriedades podem ser adaptadas às demandas mecânicas e fisiológicas particulares do tecido hospedeiro, controlando efetivamente o volume, morfologia e arranjo da fase particulada inorgânica e a matriz de polímero (REZWAN *et al.*, 2006).

Além dos polímeros sintéticos, os polímeros naturais são frequentemente usados para aplicações na engenharia de tecido ósseo. O colágeno tipo I, um dos principais componentes do tecido conjuntivo, é mais comumente usado para simular a estrutura e a composição da MEC, os polissacarídeos, como a quitosana, e os polipeptídeos, como a fibroína de seda, são outros polímeros naturais que podem ser usados como arcabouços (CHENG *et al.*, 2019). Os

biomateriais serão abordados mais especificamente a seguir, no tópico de biomateriais neste trabalho.

O arcabouço também deve apresentar um grau de porosidade que é essencial para o crescimento e migração celular adequados, fluxo de nutrientes, vascularização e organização espacial, assim tendo propriedades estruturais suficientes para um desempenho ideal (AMINI; LAURENCIN; NUKAVARAPU, 2012). Segundo Bose *et al.* (2013) arcabouços com tamanhos de poros de 150  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$  são ideais para a formação de tecido ósseo. Wu S. *et al.* (2014) acreditam que uma estrutura porosa com um tamanho de poro maior que 300  $\mu\text{m}$  promova a angiogênese, melhorando assim a regeneração óssea. A porosidade do arcabouço também é essencial para a osseointegração com o osso hospedeiro, pois permite a ligação entre o biomaterial e o tecido circundante, garantindo a fixação estável, a longo prazo, do arcabouço implantado (LOH; CHOONG, 2013). Além do tamanho, a interconectividade dos poros é um requisito fundamental. Os poros interconectados são importantes para o crescimento contínuo do osso, bem como para a remoção de resíduos e transporte de nutrientes em direção ao centro do arcabouço. A presença de uma rede porosa e interconectada também é essencial para a vascularização adequada do tecido (LIU; LIM; TEOH, 2013).

Vários métodos foram desenvolvidos e empregados para fabricar arcabouços para aplicações na engenharia de tecido ósseo, estes podem ser divididos em duas categorias principais: técnicas de fabricação convencionais e técnica sólida de forma livre, este último também é denominado prototipagem rápida. Cada uma dessas técnicas produz diferentes recursos e características de arquitetura interna, como tamanho dos poros, estrutura dos poros e interconectividade, bem como propriedades mecânicas (HUTMACHER, 2000). As técnicas convencionais incluem fundição de solvente e lixiviação de partículas, secagem por congelamento, separação de fase induzida termicamente, formação de espuma de gás, formação de pó, sol-gel e eletrofiação. As principais tecnologias da técnica sólida de forma livre desenvolvidas nos últimos anos são: estereolitografia, modelagem por deposição fundida, sinterização seletiva a laser, impressão 3D e bi impressão (THAVORNYUTIKARN *et al.*, 2014).

### 4.3 BIOMATERIAIS

Os biomateriais são definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (incluindo fluidos biológicos), com aplicações diagnósticas, vacinais, cirúrgicas ou terapêuticas, podendo ser constituídos de compostos de origem sintética ou natural, assim como de materiais naturais quimicamente modificados, tanto na forma de sólidos, géis, pastas ou líquidos (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Os biomateriais utilizados para a regeneração do tecido, também podem ser projetados para servirem de arcabouço na engenharia tecidual, sendo adaptáveis de modo a atender melhor às necessidades do tecido a ser reparado (HOLLISTER, 2005)

O uso de biomateriais para substituir a perda óssea tem sido uma prática comum há décadas (CHOW, 2009). Os clínicos inicialmente utilizavam autoenxertos para restituir as perdas ósseas, considerados ideais por representarem material do próprio indivíduo. Entretanto, esse procedimento apresenta desvantagens, como maior incidência de enfermidades no sítio doador e tamanho limitado do material passível de doação, que, na maioria das vezes, é insuficiente (OLIVEIRA *et al.*, 2009). Diante dessas limitações, os aloenxertos, compostos de materiais de outro indivíduo da mesma espécie, e os xenoenxertos, materiais obtidos de outra espécie, surgiram como possíveis substitutos, no entanto, eles também apresentam limitações importantes, como risco de rejeição ou de transmissão de doenças (PRECHEUR, 2007). Assim surgiram, então, os enxertos aloplásticos, que correspondem a biomateriais, classificados ou subdivididos conforme sua origem que pode ser natural ou sintética, ou de acordo com sua composição química: metálicos, cerâmicas, polímeros ou compósitos (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Atualmente, o campo da regeneração óssea craniofacial experimentou uma grande expansão desde o início do conceito da engenharia de tecidos (LANGER; VACANTI, 1993) há mais de duas décadas (THRIVIKRAMAN *et al.*, 2017). Indiscutivelmente, a pesquisa e o desenvolvimento na área da regeneração óssea contribuem significativamente para o estabelecimento da engenharia de tecidos como uma opção de tratamento viável na medicina e na odontologia (BERTASSONI; COELHO, 2015). Os biomateriais representam um aspecto fundamental na regeneração óssea, é amplamente reconhecido que eles podem ser adaptados para regular o microambiente no qual as células residem durante o processo de formação óssea. Isso significa, essencialmente, que a capacidade de manipular a composição,

arquitetura e propriedades de diferentes biomateriais permite controlar a taxa de regeneração e, idealmente, melhorar o processo de neoformação óssea (ANNABI *et al.*, 2014).

Além disso, esses biomateriais devem ter características específicas que incluem a biocompatibilidade, biodegradabilidade e características específicas da estrutura e, também, propriedades osteoindutivas e osteocondutoras adequadas para estimular a proliferação celular e a diferenciação osteogênica no local de aplicação do biomaterial (PEREZ *et al.*, 2018). A biocompatibilidade refere-se à capacidade de um biomaterial de suportar o crescimento celular e a regeneração tecidual *in vivo*, sem desencadear uma resposta inflamatória ou imunogênica que possa resultar em sua rejeição. A inflamação local limitada pode promover a cura e a neovascularização, no entanto, a inflamação crônica e/ou uma resposta imunológica adversa pode comprometer tanto o implante quanto o paciente (HUTMACHER, 2000).

Idealmente, a biodegradação deve ocorrer durante um período de tempo que permita que o biomaterial desapareça em simultâneo com a formação óssea, deixando para trás o tecido reparado ou regenerado. Isso impede a necessidade de uma segunda cirurgia para remover o implante (HAUGH; JAASMA; O'BRIEN, 2009). No caso de entrega de fatores de crescimento ou medicamentos, a degradação precisa ser controlada a uma taxa que possa facilitar a liberação ideal deles. A escolha do biomaterial e sua micro e macroestrutura, influenciarão na biocompatibilidade e degradabilidade (MURPHY *et al.*, 2013).

Os biomateriais devem possuir topografia de superfície e química adequadas para a promoção da propagação, fixação e proliferação de células (KO *et al.*, 2013). Foi demonstrado que as características da superfície desempenham um papel importante na extensão da adesão e propagação celular na superfície do arcabouço (GUILAK *et al.*, 2008). Além do tipo de biomaterial usado como arcabouço, seu tratamento de superfície ou inclusão de nanopartículas pode, de fato, afetar a rugosidade da superfície e resultar em uma bioatividade melhorada (BOBBERT; ZADPOOR, 2017). Os arcabouços devem ter uma arquitetura adequada para facilitar o fluxo de nutrientes, formação de vasos sanguíneos, o crescimento e a infiltração celular, bem como o recrutamento para o local da lesão, além disso, a estrutura do biomaterial também pode ser usada para encapsular moléculas bioativas, como fatores de crescimento, genes e citocinas (JU *et al.*, 2014), que são considerados cruciais para controlar o microambiente *in vivo* e, assim, otimizar o processo de regeneração do tecido *in situ*, promovendo recrutamento e crescimento específicos de células (THEVENOT *et al.*, 2010).

Do ponto de vista clínico, é desejável que o biomaterial seja facilmente manipulado em diferentes formas e tamanhos, assim, adaptável para cada caso de tratamento de defeito ósseo (WEBBER *et al.*, 2015). Existem três classificações principais de biomateriais que têm sido usados na regeneração óssea: os cerâmicos, os polímeros naturais e os polímeros sintéticos (MURPHY *et al.*, 2013).

#### 4.3.1 Cerâmicas

As cerâmicas podem ser tanto sintéticas quanto naturais e possuem diversas vantagens para utilização na regeneração do tecido ósseo. Os biomateriais cerâmicos são estruturalmente semelhantes ao componente inorgânico do osso, são biocompatíveis, osteocondutores e podem se ligar diretamente ao osso. Eles não possuem proteínas em sua composição, o que proporciona ausência de resposta imunológica, além de possuírem longo tempo de degradação *in vivo* (ABUKAWA *et al.*, 2006). As cerâmicas encontradas no mercado podem se apresentar em composição única ou em associação com outro biomaterial, e incluem o sulfato de cálcio, vidro bioativo e fosfatos de cálcio (BOSE; TARAFDER, 2012).

O sulfato de cálcio tem sido usado como preenchedor de cavidades ósseas há bastante tempo, sua biocompatibilidade, bioatividade e reabsorção o tornam um candidato desejável para substitutos do enxerto ósseo, mas seu tempo de degradação é curto para o reparo ósseo, entre 30 e 60 dias. Além disso, há perda significativa de propriedades mecânicas na degradação (KUMAR; FATHIMA; VINITHA, 2013). Atualmente, o sulfato de cálcio pode ser encontrado comercialmente em composição única como o *Osteoset*®, que são pastilhas biodegradáveis utilizadas para preencher cavidades ósseas, ou em combinação com matriz óssea desmineralizada, o *Osteoset 2*®. Um estudo clínico conduzido durante dois anos avaliou o desempenho do sulfato de cálcio usado como preenchedor de cavidades ósseas. Os resultados mostraram que o biomaterial obteve bom desempenho, com a regeneração óssea ocorrendo entre 5 e 24 semanas (tempo médio de cicatrização = 13,4 semanas) e ocorreu da parte externa em direção à parte interna dos defeitos, comportamento que foi mimetizado pela reabsorção das pastilhas de sulfato de cálcio (MIRZAYAN *et al.*, 2001).

Outro grupo de cerâmicas usadas na regeneração óssea é o vidro bioativo, um vidro à base de silicato biologicamente ativo. O vidro bioativo tem a capacidade de reagir quimicamente em fluidos corporais fisiológicos, resultando na formação de uma camada de hidroxicarbonato apatita à qual o osso pode se ligar. Embora o vidro bioativo esteja disponível comercialmente na forma de partículas, sua resistência limitada e baixa tenacidade à fratura

impedem, portanto, o reparo de defeitos ósseos maiores em sítios anatômicos de alto impacto (GERHARDT; BOCCACCINI, 2010).

Os vidros bioativos não só são capazes de formar uma camada superficial semelhante a HA após serem colocadas em contato com fluidos biológicos, promovendo assim uma ligação estável ao osso (osteocondução), como também têm propriedades osteoindutivas, ou seja, são capazes de estimular as células ósseas em direção a um caminho de regeneração (BAINO; FIORILLI; VITALE-BROVARONE, 2018). Assim, devido ao potencial de melhorar a resposta osteogênica das células, o vidro bioativo é utilizado como preenchimento ou revestimento de arcabouços. Alguns exemplos de biomateriais clinicamente disponíveis para regeneração óssea, que dependem da ação do vidro bioativo incluem *GlassBone*®, *BonAlive*® e *Perioglass*® (THRIVIKRAMAN *et al.*, 2017).

Os fosfatos de cálcio constituem a maioria dos substitutos de enxerto ósseo cerâmicos atualmente disponíveis no mercado. Existem vários tipos de fosfatos de cálcio, como o  $\beta$ -TCP, HA sintético e HA natural, disponíveis em pastas, massas, matrizes sólidas e grânulos (LAURENCIN; KHAN; EL-AMIN, 2006).

O  $\beta$ -TCP exibe boa biocompatibilidade e osteocondutividade, sem propriedades osteogênicas ou osteoindutivas. A sua composição porosa permite fagocitose, absorção, vascularização e a regeneração óssea. Apresenta algumas desvantagens por ser quebradiço e fraco sob tensão e cisalhamento, mas resistente a cargas de compressão. Comparado a HA, o  $\beta$ -TCP é reabsorvível mais rapidamente e menos estável mecanicamente (YU *et al.*, 2015).

O  $\beta$ -TCP é um típico substituto ósseo sintético utilizado na odontologia no tratamento de lesões ósseas periodontais e na cirurgia bucomaxilofacial. Caracterizado por sua excelente osteocondução e biocompatibilidade, devido à semelhança química e cristalográfica com a apatita humana, o  $\beta$ -TCP não tem mostrado efeito adverso sobre a contagem celular, viabilidade e morfologia e pode fornecer uma matriz que privilegia a proliferação celular (DOROZHKIN, 2010). Comercialmente, o  $\beta$ -TCP está disponível na forma de blocos, massas ou pastas, que incluem a *Vitoss*®, *alpha-BSM*® e a *Norian SRS*® (LAURENCIN; KHAN; EL-AMIN, 2006).

A HA, que representa o principal componente inorgânico estrutural dos ossos e dentes, possui excelente biocompatibilidade com o corpo humano e, portanto, pode ser utilizada como enxerto ósseo. Os cristais de HA possuem, principalmente, propriedades osteocondutoras e baixa taxa de reabsorção e, embora sejam quebradiços, este biomaterial é

estabelecido como um excelente transportador de fatores de crescimento e osteoindutor de células osteogênicas (TITSINIDES *et al.*, 2019). Foi um dos primeiros biomateriais usados como arcabouço, semeado com células-tronco do periósteo e da medula óssea, para engenharia de tecido ósseo (OHGUSH; CAPLAN, 1999).

A HA possui uma porosidade semelhante à do tecido ósseo, promovendo, assim, o crescimento de osso dentro dos poros do arcabouço. Além disso, foi relatado que, durante o processo de degradação da HA, íons de cálcio e fosfato são liberados, os quais ajudam a induzir a resposta osteogênica e contribuem para a osteoindutividade do biomaterial (AMINI; LAURENCIN; NUKAVARAPU, 2012). No entanto, seu uso como um biomaterial é limitado por causa de suas baixas propriedades mecânicas, ser quebradiço e a sua taxa de reabsorção ser particularmente lenta (BARRERE; VAN; GROOT, 2006).

Alguns exemplos de biomateriais a base de HA clinicamente disponíveis para regeneração óssea são: *Bio-Oss*®, *OsteoGraft*® e o *Pro-Osteon*®. Ambos os produtos usam HA, seja como um particulado (*Bio-Oss*®) ou como blocos e particulados (*OsteoGraft*®). O *Pro-Osteon*® é um produto exclusivo à base de coral marinho, que é convertido de carbonato de cálcio em HA, a vantagem desse biomaterial é que sua estrutura é semelhante à do osso trabecular (KUMAR; FATHIMA; VINITHA, 2013).

#### 4.3.2 Polímeros naturais

Os polímeros naturais podem ser derivados de polissacarídeos ou proteínas, são biomateriais que possuem excelentes propriedades biodegradáveis e biocompatíveis, bem como outras características que mimetizam a MEC, tornando-os uma escolha muito atraente para aplicações na engenharia de tecidos (XIA *et al.*, 2018). Entre os polímeros naturais mais comuns usados para aplicações na regeneração óssea estão o colágeno e a fibroína de seda, derivados de proteínas, e a quitosana, alginato e ácido hialurônico, derivados de polissacarídeos (THRIVIKRAMAN *et al.* 2017).

Os polímeros naturais são utilizados para a entrega de células e/ou fatores de crescimento para a regeneração óssea, devido à sua citocompatibilidade, capacidade de estimular uma resposta celular adequada, porosidade e degradabilidade controlada em condições fisiológicas, sendo empregados para essa finalidade uma vez que mimetizam a estrutura, composição química e propriedades bioquímicas da parte orgânica da matriz óssea natural, possuem baixas propriedades imunogênicas e são capazes de estimular resposta

celular adequada e função, ao mesmo tempo em que apoiam a remodelação do tecido (STOPPEL *et al.*, 2015).

O colágeno é um biomaterial amplamente utilizado na regeneração óssea porque o colágeno I é abundante no tecido ósseo (FERNANDEZ-YAGUE *et al.*, 2015). O colágeno é biocompatível e biodegradável, minimamente antigênico e pode ser facilmente combinado com outros biomateriais (FERREIRA *et al.*, 2012). O colágeno desempenha um papel fundamental na promoção da diferenciação osteogênica das células osteoprogenitoras, por meio de interações com o receptor da integrina alfa e beta, promovendo, assim, o crescimento celular e a produção de minerais. A principal desvantagem do colágeno continua sendo suas baixas propriedades mecânicas, que não se aproximam das do tecido ósseo (FERNANDEZ-YAGUE *et al.*, 2015). Assim, para resolver essa desvantagem, sua associação com outros biomateriais vem sendo usada, como exemplo, o *Collagraft*<sup>®</sup>, um produto disponível comercialmente que combina o colágeno com fosfatos de cálcio (LAURENCIN; KHAN; EL-AMIN, 2006).

Os polissacarídeos naturais, como quitosana, alginato e o ácido hialurônico, são outros tipos de biomateriais poliméricos naturais. Além das propriedades desejáveis de todos os polímeros naturais, esses possuem grupos amino carregados positivamente em sua superfície que permitem interações com ânions, como DNA, lipídios, proteínas e até mesmo membranas celulares. Particularmente, a natureza catiônica da quitosana promove interações com glicosaminoglicanos e proteoglicanos que são conhecidos por estimular citocinas e fatores de crescimento importantes para a regeneração de tecidos. Este efeito estimulador foi evidenciado em vários estudos onde estruturas à base de quitosana promoveram a formação de novo osso *in vivo* (VENKATESAN *et al.*, 2017).

A quitosana é derivada do polissacarídeo natural quitina, um recurso natural abundante, mais comumente obtido não apenas de materiais esqueléticos de crustáceos, mas também presente em envelopes de cogumelos, paredes celulares de algas verdes e leveduras. Vários relatos indicam a capacidade superior da quitosana em promover a adesão e proliferação celular, bem como a diferenciação de osteoblastos, quando comparada a outros polímeros naturais e sintéticos (BALAGANGADHARAN; DHIVYA; SELVAMURUGAN, 2017). A quitosana também demonstrou promover osteocondutividade, aumentar a mineralização óssea e apresentar propriedades antibacterianas, analgésicas, hemostáticas e mucoadesivas (GAN *et al.*, 2015).

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano aniônico linear caracterizado pela citocompatibilidade, biodegradabilidade enzimática e viscoelasticidade, sua principal aplicação é como hidrogéis (CHIRCOV; GRUMEZESCU; BEJENARU, 2018). O ácido hialurônico é conhecido por regular a diferenciação celular e a formação óssea, conforme confirmado por estudo *in vitro* que mostra a capacidade do ácido hialurônico na osteodiferenciação de CTM (ZHU *et al.*, 2017). Estudos indicam que a incorporação de componentes inorgânicos, como HA,  $\beta$ -TCP, entre outros, com o ácido hialurônico produz maiores taxas de osteoindutividade e propriedades de osteocondutividade do biomaterial (ZHAI *et al.*, 2020).

A fibroína de seda, outro polímero natural, também demonstrou capacidade de suportar a proliferação celular, induzir a osteogênese *in vitro* e a formação óssea em modelo de defeito ósseo *in vivo*. Ainda assim, apesar de sua biocompatibilidade e natureza osteocondutora, os arcabouços a base de fibroína possuem baixa resistência à compressão, limitando, assim, a sua aplicação em alguns locais do tecido ósseo (POLO-CORRALES; LATORRE-ESTEVEZ; RAMIREZ-VICK, 2014).

Contudo, diante dos polímeros naturais apresentarem baixa resistência, foram criados biomateriais compostos que derivam de uma combinação de polímero e cerâmica. Este tipo de biomaterial tem certas características como alta biocompatibilidade e boa resistência mecânica que os torna adequados para a engenharia de tecido ósseo (IAQUINTA *et al.*, 2019).

#### **4.3.3 Polímeros sintéticos**

Os polímeros sintéticos apresentam estrutura e propriedades que podem ser personalizadas e essa vantagem garante propriedades previsíveis, reproduzíveis e ajustáveis que podem ser variadas de acordo com a aplicação específica. Por exemplo, sua taxa de degradação poderia ser alterada atuando na composição química, na cristalinidade e no peso molecular (DONNALOJA *et al.*, 2020).

Os polímeros sintéticos são especialmente atraentes no contexto de hidrogéis, que são redes poliméricas altamente hidratadas e, portanto, materiais atraentes para serem usados na engenharia de tecidos e sistemas de entrega de drogas (JAYARAMAN *et al.*, 2015). Apesar da versatilidade fornecida pela síntese de polímeros orgânicos, a falta de bioatividade do biomaterial resultante restringe as interações com o tecido do hospedeiro. Isto é especialmente aparente quando comparado com a bioatividade de polímeros naturais, que apresentam domínios de ligação à MEC de forma exclusiva e, assim, integração de tecido melhorada

(MOURIÑO; BOCCACCINI, 2010). Uma solução para lidar com a bioatividade limitada dos polímeros sintéticos tem sido a fabricação de polímeros associados com outros biomateriais (GENTILE *et al.*, 2014).

Os polímeros sintéticos não podem imitar as propriedades mecânicas do tecido ósseo, especialmente a resistência, e o módulo de elasticidade, devido a deficiências intrínsecas. No entanto, eles oferecem certas vantagens. É possível usar esses polímeros para projetar ambientes precisos em micro e nano escala, que são benéficos para a fixação, proliferação e diferenciação de células. Eles também podem ser adaptados para entrega ajustável de medicamentos. Por causa dessas vantagens, eles estão sendo amplamente desenvolvidos para a regeneração de tecidos. Para melhorar suas propriedades mecânicas e osteogênicas, eles são hibridizados com outros tipos de biomateriais (LEI *et al.*, 2019). Dentre os polímeros sintéticos, os mais utilizados são: PGA, PLA, PLGA e PCL (GENTILE *et al.*, 2014).

O PLA é caracterizado por vários aspectos fundamentais para a regeneração óssea, como citocompatibilidade, estabilidade térmica e produtos de degradação atóxicos. Além disso, neste biomaterial, a estabilidade térmica e as propriedades de degradação podem ser ajustadas variando a escolha e a distribuição de estereoisômeros dentro das cadeias de polímeros, bem como para os pesos moleculares (GREGOR *et al.*, 2017).

Holmes *et al.* (2016) testaram o PLA em combinação com a HA com o objetivo de melhorar as propriedades mecânicas. Um arcabouço de PLA/HA foi obtido por tecnologia de impressão 3D, com canal de mimetização microvascular e bom comportamento elástico. Ensaio *in vitro* com CTM demonstraram maior adesão, proliferação e osteodiferenciação das células em comparação com os mesmos arcabouços sem a adição de HA.

O polímero sintético mais utilizado é o PLGA, um copolímero linear que combina PLLA e PGA. No campo da regeneração do tecido ósseo, o PLGA é preferido devido à sua sintonia com a taxa de degradação, de semanas a meses, variando apenas a proporção dos dois monômeros. No entanto, esse biomaterial tem como desvantagem suas baixas propriedades mecânicas e baixa osteocondutividade, que limitam a adesão celular (GENTILE *et al.*, 2014).

Outro polímero sintético envolvido na regeneração óssea é o PCL, um poliéster alifático semicristalino, biodegradável, não tóxico, de lenta taxa de degradação. Sua desvantagem é a hidrofobicidade, que causa problemas na adesão e infiltração celular (CHOCHOLATA; KULDA; BABUSKA, 2019).

Devido à falta de bioatividade do PCL, diversas estratégias de copolimerização têm sido testadas com o objetivo de melhorar essa propriedade. Um teste *in vitro* exibiu resultados promissores para um arcabouço de PCL/alginato impresso em 3D. Os pré-osteoblastos, semeados nesse arcabouço, apresentaram atividades biológicas aumentadas como diferenciação osteogênica, viabilidade celular, deposição de cálcio e eficiência de semeadura celular em comparação ao arcabouço de somente PCL (KIM, M.; KIM, G. 2014).

Alguns exemplos de biomateriais a base de polímeros sintéticos disponíveis comercialmente como um material de substituição óssea são: *TruGraft*<sup>®</sup> um granulado de PLA, o *Trufit*<sup>®</sup> composto por PLGA e sulfato de cálcio na forma de grânulos, pequenos cubos, blocos porosos ou plugues pré-formados (LAURENCIN; KHAN; EL-AMIN, 2006).

## 5 DISCUSSÃO

A regeneração óssea é uma das abordagens mais importantes e desafiadoras da engenharia tecidual, sendo uma técnica promissora na odontologia, pois é considerada uma estratégia ideal para o tratamento de doenças, lesões e defeitos ósseos na região maxilofacial. Os princípios da engenharia de tecidos têm sido aplicados em diversos ramos da odontologia, como cirurgia bucomaxilofacial, periodontia e implantodontia, com uma grande variedade de biomateriais disponíveis no mercado (GIRÓN *et al.*, 2021).

Os biomateriais são geralmente usados como sistemas de suporte biocompatíveis que permitem a migração, proliferação e diferenciação de células. Uma grande variedade de biomateriais tem sido utilizada para a regeneração óssea maxilofacial, os quais podem ser tanto autógenos, alógenos, xenógenos e aloplásticos (THRIVIKRAMAN *et al.*, 2017).

Dentro dessa perspectiva, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o uso de biomateriais na regeneração óssea e na engenharia de tecido ósseo. Para isto, foi realizada uma busca na literatura científica utilizando as palavras-chave “*biomaterials*” “*bone regeneration*” e “*bone tissue engineering*”. Nas bases de dados PubMed, Scielo, Scopus, Portal Periódicos CAPES e Google Acadêmico, foram analisados os artigos, do ano de 1991 até 2022, que abordavam o tema biomateriais e engenharia de tecidos relacionadas à regeneração óssea.

A literatura mostra que o enxerto autógeno continua sendo o padrão ouro para a regeneração óssea, como apontado por vários trabalhos como o de Martin e Bettencourt (2018) e o de Sakkas (2017). Isso é devido a ele ser o único material que é osteocondutor, osteoindutor e que promove a osteogênese. Além disso, por ser um material autógeno, ou seja do próprio indivíduo, não há o risco de rejeição ou transmissão de doenças, mas apresenta algumas desvantagens, como a limitação na quantidade de tecido ósseo disponível e causar maior morbidade ao paciente, que precisa submeter-se a dois procedimentos, o de remoção do material e ao procedimento de enxerto.

Em busca do biomaterial ideal e que não tenha as desvantagens oferecidas pelo enxerto autógeno, inúmeras pesquisas vêm sendo desenvolvidas e avanços têm surgido nesta área. Ainda não há um biomaterial ideal, entretanto, cada vez mais vêm surgindo no mercado biomateriais com melhores propriedades e maior eficiência. Uma das inúmeras opções

existentes hoje em dia são os biomateriais aloplásticos, como as cerâmicas, os polímeros sintéticos e os naturais, que são alternativas muito promissoras para uso na regeneração óssea.

Dentre esse grupo de biomateriais, há os polímeros sintéticos como PLA, PCL, PLLA e PLGA, os polímeros naturais como o colágeno, ácido hialurônico, fibroína de seda e quitosana, e as cerâmicas como o sulfato de cálcio, vidro bioativo e os fosfatos de cálcio. As cerâmicas são similares ao componente inorgânico do osso, são biocompatíveis e osteocondutoras e podem se apresentar em composição única ou em associação com outro biomaterial. Segundo Rezwan et al. (2006) elas apresentam algumas desvantagens como o  $\beta$ -TCP, vidro bioativo e a HA que são quebradiças e exibem taxas de degradação lentas. Os polímeros naturais são biodegradáveis e biocompatíveis, além de terem características que mimetizam a MEC, são muito utilizados para a entrega de células e fatores de crescimento. Devido à sua citocompatibilidade, porosidade e degradabilidade controlada em condições fisiológicas, eles mimetizam a estrutura, composição química e propriedades bioquímicas da parte orgânica da matriz óssea, possuem baixas propriedades imunogênicas e podem estimular tanto a resposta celular quanto a função celular enquanto, ao mesmo tempo, atuam como arcabouço. Os polímeros sintéticos apresentam estrutura e propriedades que podem ser alteradas e personalizadas. Contudo, não possuem bioatividade e não conseguem mimetizar a MEC como os polímeros naturais, assim, para essas desvantagens, a solução é associá-los com outros biomateriais. Entretanto, é possível utilizar esses polímeros para projetar ambientes em micro e nano escala para a fixação, proliferação e diferenciação de células. Como é possível controlar a sua degradabilidade, eles também podem ser adaptados para entrega de medicamentos ou fatores de crescimento.

Segundo Titsinides et al. (2018), a vantagem dos substitutos ósseos aloplásticos é que, em função da sua natureza completamente sintética, eles não trazem risco de transmissão de doenças, além de reduzir a morbidade e o custo, com isso levaram a pesquisas para o desenvolvimento de uma variedade de enxertos de origem sintética como alternativa. A outra razão principal pela qual esses biomateriais têm ganhado atenção clínica e científica é a possibilidade teórica de se individualizar o material de acordo com a sua aplicação clínica.

A Engenharia de Tecidos é uma área que veio para revolucionar o campo da regeneração, ela usa os princípios e métodos da biologia e da engenharia, para desenvolver substitutos para o reparo e a regeneração de tecidos lesados ou perdidos, e envolve a tríade arcabouço, indutores biológicos e células. A função do biomaterial é servir como arcabouço na regeneração óssea, imitando a MEC e, assim, favorecendo a reparação e regeneração dos tecidos. Contudo, para um biomaterial servir como arcabouço, precisa ter uma superfície

química apropriada, biocompatibilidade, porosidade e propriedades mecânicas para se integrar com o tecido do hospedeiro.

As principais famílias de fatores de crescimento envolvidos na regeneração óssea incluem BMPs, FGF, VEGF, IGF, TGF $\beta$ , PDGF, que atuam como moléculas sinalizadoras em uma célula apropriada para realizar uma função desejada. Essas proteínas ativam a rede de comunicação celular e influenciam funções, como proliferação celular, deposição de matriz e diferenciação de tecidos, sendo moléculas extremamente importantes para o sucesso da regeneração óssea. Atualmente, já existem produtos comercialmente disponíveis para uso clínico, que são baseados em fatores de crescimento recombinantes, como os rhBMP-2, rhBMP-7, rhPDGF, associados a biomateriais.

Para completar a tríade, há necessidade de células-tronco. Atualmente, as clinicamente aplicáveis são as CTA, pois as CTE e as iPSCs ainda levantam várias questões éticas e de segurança. As principais fontes de CT aplicadas clinicamente, originam-se da medula óssea, tecido adiposo e tecidos dentários. As células são necessárias para facilitar a formação do novo tecido.

Para finalizar, é sabido que, nas últimas décadas, uma extensa pesquisa é feita no campo dos biomateriais, para cada vez mais melhorar suas características, como resistência mecânica, biocompatibilidade e composição, a fim de se assemelhar às características ósseas. Estes estudos com biomateriais, com o auxílio da engenharia de tecidos, em associação com células e fatores de crescimento, abrirá ainda mais um novo horizonte na área da regeneração óssea, para o desenvolvimento de protocolos mais previsíveis e seguros, com potencial aplicação clínica futura. Contudo, para esse sucesso, é necessário que se tenha profundo conhecimento sobre os biomateriais e suas propriedades, de modo a alcançar o melhor resultado clínico possível.

## 6 CONCLUSÃO

O presente trabalho se propôs a realizar uma revisão de literatura sobre o uso de biomateriais na regeneração óssea e engenharia de tecido ósseo, com o intuito de apresentar os biomateriais utilizados, suas principais características e potencial uso clínico, além das perspectivas da engenharia de tecido, sua tríade e pesquisas para aplicação na regeneração óssea.

De acordo com os artigos pesquisados, pode-se concluir que, até o momento atual, não existem relatos na literatura de um biomaterial de enxertia ideal. O que mantém, ainda, o osso autógeno como o padrão ouro frente às demais opções, dado que este é o único que apresenta, conjuntamente, osteocondução, osteoindução e osteogênese. No entanto, alguns fatores têm sido contrários à sua aplicação, como morbidade do sítio doador e a disponibilidade óssea.

Surge então, a engenharia de tecidos como alternativa regeneradora, esta técnica implica o uso de arcabouços, células-tronco e fatores de crescimento. O arcabouço deve cumprir determinados critérios para ser aplicado e possibilitar o tratamento. Os fatores de crescimento, por sua vez, são essenciais para regular todos os processos envolvidos, enquanto as células são imprescindíveis para facilitar a formação do tecido necessário. Estudos nessa área já obtiveram sucesso, porém mais pesquisas devem ser realizadas, principalmente na área da odontologia, para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos clínicos seguros e de eficácia previsível. Apesar dos grandes avanços na engenharia de tecido ósseo, ainda existe um longo caminho a ser percorrido até se tornar algo cotidiano na prática clínica.

Embora não exista um biomaterial dito ideal, muitos avanços já foram feitos nos últimos anos e várias pesquisas vêm sendo realizadas e, cada vez mais, os substitutos ósseos vêm apresentando melhores propriedades, aumentando as taxas de sucesso nos procedimentos clínicos realizados. Contudo, muitos estudos ainda são necessários para que se obtenha o biomaterial ideal, ou associação ideal de biomateriais.

Apesar disso, já existem biomateriais comercialmente disponíveis que possibilitam a realização de procedimentos de regeneração óssea com altas taxas de sucesso, como os biomateriais associados a fatores de crescimento recombinantes, o *Infuse*® que é rhBMP-2 infiltrado em uma esponja de colágeno absorvível, indicado para defeitos ósseos como elevação do seio maxilar e aumento localizado do rebordo alveolar, e o *GEM 21S*® para tratar defeitos ósseos periodontais. Além de cerâmicas como o *Osteoset*®, *GlassBone*®, *Vitoss*®, *alpha-BSM*®, *Norian SRS*®, *Bio-Oss*®, *OsteoGraft*® e o *Pro-Osteon*®; os polímeros

sintéticos como *Trufit*®, *TruGraft*®, e o polímero natural *Collagraft*®.

## REFERÊNCIAS

ABUKAWA, H. *et al.* The Engineering of Craniofacial Tissues in the Laboratory: A Review of Biomaterials for Scaffolds and Implant Coatings. **Dental Clinics of North America**, v. 50, n. 2, p. 205-216, Abr. 2006.

ALBREKTSSON, T.; JOHANSSON, C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. **European Spine Journal**, v. 10, p. 96-101, Jun. 2001.

AMINI, Ami R.; LAURENCIN, Cato T.; NUKAVARAPU, Syam P. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 40, n. 5, p. 363-408, 2012.

ANDI, D. C.; CERRI, P. S.; SPOLIDORIO, L. C. Bone tissue: morphological and histophysiological aspects. **Rev Odontol UNESP**. v. 35, n.2 p.191-198, 2006.

ANNABI, N. *et al.* 25th Anniversary Article: Rational Design and Applications of Hydrogels in Regenerative Medicine. **Advanced Materials**, v. 26, n. 1, p. 85-124, Jan. 2014.

AZEVEDO, H. S.; PASHKULEVA, I. Biomimetic supramolecular designs for the controlled release of growth factors in bone regeneration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 94, p. 63-76, Nov. 2015.

BAINO, F.; FIORILLI, S.; VITALE-BROVARONE, C. Composite Biomaterials Based on Sol-Gel Mesoporous Silicate Glasses: A Review. **Bioengineering**, v. 4, n. 4, p. 15, Fev. 2017.

BABA, S. *et al.* Phase I/II Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation with a Three-Dimensional Woven-Fabric Scaffold for Periodontitis. **Stem Cells International**, v. 2016, p. 1-7, 2016.

BAJESTAN, M. N. *et al.* Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: A randomized controlled, clinical trial. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 19, n. 5, p. 793-801, Out. 2017.

BALAGANGADHARAN, K.; DHIVYA, S.; SELVAMURUGAN, N. Chitosan based nanofibers in bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 1372-1382, Nov. 2017.

BARRERE, F.; VAN, B. C.; GROOT, K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. **Int J Nanomedicine**, v. 1, n. 3, p. 317-332, Set. 2006.

BERTASSONI, L. E.; COELHO, P. G. **Engineering Mineralized and Load Bearing Tissues**. Cham: Springer International Publishing, 2015. v. 881

BOBBERT, F. S. L.; ZADPOOR, A. A. Effects of bone substitute architecture and surface properties on cell response, angiogenesis, and structure of new bone. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 5, n. 31, p. 6175-6192, 2017.

BOSE, S. *et al.* Bone tissue engineering using 3D printing. **Materials Today**, v. 16, n. 12, p. 496-504, Dez. 2013.

BOSE, S.; TARAFDER, S. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 4, p. 1401-1421, Abr. 2012.

CAMPANA, V. *et al.* Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 25, n. 10, p. 2445–2461, Out. 2014.

CANALIS, E. Growth factor control of bone mass. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 108, n. 4, p. 769-777, Nov. 2009.

CAPLAN, A. I.; CORREA, D. PDGF in bone formation and regeneration: New insights into a novel mechanism involving MSCs. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 29, n. 12, p. 1795-1803, Dez. 2011.

CASTILLO-CARDIEL, G. *et al.* Bone regeneration in mandibular fractures after the application of autologous mesenchymal stem cells, a randomized clinical trial. **Dental Traumatology**, v. 33, n. 1, p. 38-44, Fev. 2017.

CHEN, F.-M.; ZHANG, M.; WU, Z.-F. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. **Biomaterials**, v. 31, n. 24, p. 6279-6308, Ago. 2010.

CHENG, A. *et al.* Advances in Porous Scaffold Design for Bone and Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 25, n. 1, p. 14-29, Fev. 2019.

CHEUNG, Hoi-Yan *et al.* A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. **Composites Part B: Engineering**, v. 38, n. 3, p. 291-300, Abr. 2007.

CHIAPASCO, M.; CASENTINI, P.; ZANIBONI, M. Bone Augmentation Procedures in Implant Dentistry. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 24, p. 237-259, Jan. 2009.

CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M.; BEJENARU, L. E. Hyaluronic acid-based scaffolds for tissue engineering. **Rom J Morphol Embryol** v. 59, n. 1, p. 71–76, 2018.

CHOCHOLATA, P.; KULDA, V.; BABUSKA, V. Fabrication of Scaffolds for Bone-Tissue Regeneration. **Materials**, v. 12, n. 4, p. 568, Fev. 2019.

CHOW, L. C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. **Dent. Mater. J.**, v.28, n.1, p.1-10, Jan 2009.

CLARKE, D. L. *et al.* Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells. **Science**, v. 288, n. 5471, p. 1660–1663, Jun. 2000.

DE WITTE, T.-M. *et al.* Bone tissue engineering via growth factor delivery: from scaffolds to complex matrices. **Regenerative Biomaterials**, v. 5, n. 4, p. 197–211, Ago. 2018.

DIMITRIOU, R. *et al.* Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 66, Dez. 2011.

DOAN, L. *et al.* Engineered cartilage heals skull defects. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** V. 137, n. 2, p. 162-169, Fev. 2010.

DONNALOJA, F. *et al.* Natural and Synthetic Polymers for Bone Scaffolds Optimization. **Polymers**, v. 12, n. 4, p. 905, Abr. 2020.

DOROZHKIN, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. **Biomaterials**, v. 31, n. 7, p. 1465-1485, Mar. 2010.

DUAN, X. *et al.* VEGF stimulates intramembranous bone formation during craniofacial skeletal development. **Matrix Biology**, v. 52–54, p. 127-140, Maio 2016.

ELIAZ, N.; METOKI, N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. **Materials**, v. 10, n. 4, p. 334, mar. 2017.

ELGALI, I. *et al.* Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. **European Journal of Oral Sciences**, v. 125, n. 5, p. 315–337, Out. 2017.

FERRAROTTI, F. *et al.* Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 7, p. 841-850, Jul. 2018.

FERNANDEZ-YAGUE, M. A. *et al.* Biomimetic approaches in bone tissue engineering: Integrating biological and physicochemical strategies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 84, p. 1-29, Abr. 2015.

FERREIRA, A. M. *et al.* Collagen for bone tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 9, p. 3191-3200, Set. 2012.

GAGE, F. H. Mammalian neural stem cells. **Science**, Washington, DC, v. 287, p.1433-1438, Feb. 2000.

GAN, Q. *et al.* A dual-delivery system of pH-responsive chitosan-functionalized mesoporous silica nanoparticles bearing BMP-2 and dexamethasone for enhanced bone regeneration. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 10, p. 2056-2066, Mar. 2015.

GARTNER, Leslie P.; HIATT, James L. **Tratado de Histologia em cores**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, 139-140 p.

GENTILE, P. *et al.* An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 3640-3659, Fev. 2014

GERHARDT, L. C.; BOCCACCINI, A. R. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. **Materials**, v. 3, n. 7, p. 3867-3910, Jul. 2010.

GERSTENFELD, L. C. *et al.* Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, n. 5, p. 873-884, Abr. 2003.

GIANNOUDIS, P. V.; POUNTOS, I. Tissue regeneration. The past, the present and the future. **Injury**, v. 36, n. 4, p. S2–S5, Nov. 2005.

Girón, J., *et al.* Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 54, nº 9, 2021, p. e11055.

GUILAK, F. *et al.* Control of Stem Cell Fate by Physical Interactions with the Extracellular Matrix. **Cell Stem Cell**, v. 5, n. 1, p. 17-26, Jul. 2009.

GREGOR, A. *et al.* Designing of PLA scaffolds for bone tissue replacement fabricated by ordinary commercial 3D printer. **Journal of Biological Engineering**, v. 11, n. 1, p. 31, Dez. 2017.

HAUGH, M. G.; JAASMA, M. J.; O'BRIEN, F. J. The effect of dehydrothermal treatment on the mechanical and structural properties of collagen-GAG scaffolds. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 89A, n. 2, p. 363-369, Maio 2009.

HERNIGOU, P. *et al.* Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions: influence of the number and concentration of progenitor cells. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 87, n. 7, p. 1430–1437, 2005.

HOLLISTER, S. J. Porous scaffold design for tissue engineering. **Nature Materials**, v. 4, n. 7, p. 518-524, Jul. 2005.

HOLMES, B. *et al.* A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. **Nanotechnology**, v. 27, n. 6, p. 064001, Fev. 2016.

HO-SHUI-LING, A. *et al.* Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. **Biomaterials**, v. 180, p. 143–162, Out. 2018.

HUTMACHER, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials**, v. 21, n. 24, p. 2529-2543, Dez. 2000.

- IAQUINTA, M. *et al.* Innovative Biomaterials for Bone Regrowth. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 618, Jan. 2019.
- JAYARAMAN, P. *et al.* Controlled release of drugs in electrosprayed nanoparticles for bone tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 94, p. 77-95, Nov. 2015.
- JIMI, E. *et al.* The Current and Future Therapies of Bone Regeneration to Repair Bone Defects. **International Journal of Dentistry**, v. 2012, p. 1-7, 2012.
- JU, Y. M. *et al.* In situ regeneration of skeletal muscle tissue through host cell recruitment. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 10, p. 4332-4339, Oct. 2014.
- JUNQUEIRA, Luis. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara- koogan, 2003, 488 p.
- JURGENS, W. J. F. M. *et al.* Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. **Cell and Tissue Research**, v. 332, n. 3, p. 415-426, Jun. 2008.
- KEMPEN, D. H. R. *et al.* Effect of local sequential VEGF and BMP-2 delivery on ectopic and orthotopic bone regeneration. **Biomaterials**, v. 30, n. 14, p. 2816–2825, Maio 2009.
- KIM, M. S.; KIM, G. Three-dimensional electrospun polycaprolactone (PCL)/alginate hybrid composite scaffolds. **Carbohydrate Polymers**, v. 114, p. 213-221, Dez. 2014.
- KIM, S-S. *et al.* Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 27, n. 8, p. 1399-1409, Mar. 2006.
- KING, W. J.; KREBSBACH, P. H. Growth factor delivery: How surface interactions modulate release in vitro and in vivo. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 12, p. 1239-1256, Set. 2012.
- KUMAR, P.; FATHIMA, G.; VINITHA, B. Bone grafts in dentistry. **Journal Of Pharmacy And Bioallied Sciences**, v. 5, n. 5, p. 125-127, Jun. 2013.
- KO, I. K. *et al.* In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 11, p. e57–e57, Nov. 2013.

KOLK, A. *et al.* Current trends and future perspectives of bone substitute materials – From space holders to innovative biomaterials. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 8, p. 706-718, Dez. 2012.

KHOJASTEH, A. *et al.* Lateral Ramus Cortical Bone Plate in Alveolar Cleft Osteoplasty with Concomitant Use of Buccal Fat Pad Derived Cells and Autogenous Bone: Phase I Clinical Trial. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1-12, 2017.

KRETLOW, J. D. *et al.* Injectable Biomaterials for Regenerating Complex Craniofacial Tissues. **Advanced Materials**, v. 21, n. 32-33, p. 3368-3393, Set. 2009.

LAURENCIN, C.; KHAN, Y.; EL-AMIN, S. F. Bone graft substitutes. **Expert Review of Medical Devices**, v. 3, n. 1, p. 49-57, Jan. 2006.

LANGER, R.; VACANTI, J. Tissue engineering. **Science**, v. 260, n. 5110, p. 920-926, Maio 1993.

LEE, K.; SILVA, E. A.; MOONEY, D. J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 8, n. 55, p. 153-170, Fev. 2011.

LEE, S.-H.; SHIN, H. Matrices and scaffolds for delivery of bioactive molecules in bone and cartilage tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 4-5, p. 339-359, Maio 2007.

LEI, B. *et al.* Hybrid polymer biomaterials for bone tissue regeneration. **Frontiers of Medicine**, v. 13, n. 2, p. 189-201, Abr. 2019.

LIU, Y.; LIM, J.; TEOH, S.-H. Review: Development of clinically relevant scaffolds for vascularised bone tissue engineering. **Biotechnology Advances**, v. 31, n. 5, p. 688-705, Set. 2013.

LIU, Y. *et al.* Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–16, Dez. 2019.

LOH, L.; CHOONG, C. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 19, n. 6, p. 485-502, Dez. 2013.

MARTIN, V.; BETTENCOURT, A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. **Materials Science and Engineering: C**, v. 82, p. 363–371, Jan. 2018.

MELEK, L. N. Tissue engineering in oral and maxillofacial reconstruction. **Tanta Dental Journal**, v. 12, n. 3, p. 211-223, Set. 2015.

MIZUNO, H.; TOBITA, M.; UYSAL, A. C. Concise Review: Adipose-Derived Stem Cells as a Novel Tool for Future Regenerative Medicine: Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine. **STEM CELLS**, v. 30, n. 5, p. 804-810, Maio 2012.

MORRISON, S. J.; SHAH, N. M.; ANDERSON, D. J. Regulatory Mechanisms in Stem Cell Biology. **Cell**, v. 88, n. 3, p. 287–298, fev. 1997.

MONTI, M. *et al.* In Vitro and In Vivo Differentiation of Progenitor Stem Cells Obtained After Mechanical Digestion of Human Dental pulp. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 3, p. 548-555, Mar. 2017.

MURPHY, Ciara m. *et al.* Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. **European Cells And Materials**, v. 26, p. 120-132, set. 2013.

MIRZAYAN, R. *et al.* The Use of Calcium Sulfate in the Treatment of Benign Bone Lesions: A Preliminary Report. **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, v. 83, n. 3, p. 355-358, Mar. 2001.

MOURIÑO, V.; BOCCACCINI, A. R. Bone tissue engineering therapeutics: controlled drug delivery in three-dimensional scaffolds. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 7, n. 43, p. 209–227, Fev. 2010.

NANCI, A. **Ten Cate Histologia Bucal – Desenvolvimento, Estrutura e Função**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013, 95 p.

NYBERG, E. *et al.* Growth factor-eluting technologies for bone tissue engineering. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 6, n. 2, p. 184-194, Abr. 2016

ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. **Stem Cells**, Basel, v. 19, n. 3, p. 193-204, 2001.

OHGUSH, H; CAPLAN, AI. Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. **J Biomed Mater Res.** v. 48, n. 6, p. 913-927, 1999.

OLIVEIRA, L. *et al.* Biomateriais com aplicação na regeneração óssea—método de análise e perspectivas futuras. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 9, n. 1, p. 37-44, Nov. 2010.

OVALLE, William K.; NAHIRNEY, Patrick C. **Netter. Bases da Histologia.** 2. ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2014, Cap. 6, 147 p.

OVERMAN, J. R. *et al.* Growth factor gene expression profiles of bone morphogenetic protein-2-treated human adipose stem cells seeded on calcium phosphate scaffolds in vitro. **Biochimie**, v. 95, n. 12, p. 2304-2313, Dez. 2013.

PAZ, A. G.; MAGHAIREH, H.; MANGANO, F. G. Stem Cells in Dentistry: Types of Intra- and Extraoral Tissue-Derived Stem Cells and Clinical Applications. **Stem Cells International**, v. 2018, p. 1–14, Jul. 2018.

PEREZ, J. R. *et al.* Tissue Engineering and Cell-Based Therapies for Fractures and Bone Defects. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 6, p. 105, Jul. 2018.

PEREZ-SANCHEZ, M.J. *et al.* Biomaterials for bone regeneration. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 15, n. 3, p. 517-522, Maio 2010.

Pires, Ana Luiza R; Bierhalz, Andréa C. K.; Moraes, Ângela M. BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, Ago. 2015.

PITTENGER, M. F. *et al.* Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 143-147, Abr. 1999.

POLO-CORRALES, L.; LATORRE-ESTEVEZ, M.; RAMIREZ-VICK, J. E. Scaffold Design for Bone Regeneration. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 1, p. 15-56, Jan. 2014.

PRECHER, Harry V. Bone graft materials. **Dental Clinics North America**, v. 51, n. 3, p. 729-746, Jul. 2007.

PRINS, H.-J. *et al.* Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics:

Bone Regeneration With Autologous Fat Stem Cells. **STEM CELLS Translational Medicine**, v. 5, n. 10, p. 1362-1374, Out. 2016.

REZWAN, K. *et al.* Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 27, n. 18, p. 3413-3431, Jun. 2006.

ROBEY, P. G. Series Introduction: Stem cells near the century mark. **Journal of Clinical Investigation**, v. 105, n. 11, p. 1489–1491, Jun. 2000.

ROSETI, L. *et al.* Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. **Materials Science and Engineering: C**, v. 78, p. 1246-1262, Set. 2017.

RUBIO, D. *et al.* Molecular Characterization of Spontaneous Mesenchymal Stem Cell Transformation. **PLoS ONE**, v. 3, n. 1, p. 1398, Jan. 2008.

SAKKAS, A. *et al.* Autogenous bone grafts in oral implantology - is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. **International Journal Of Implant Dentistry**, v. 3, n. 1, p. 23, Jun. 2017.

SCHLIEPHAKE, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 31, n. 5, p. 469-484, Out. 2002.

SCHWINDT T.T.; BARNABÉ G.F.; MELLO LEAM. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **JBNC - Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 16, n. 1, p. 13–19, Jan. 2018.

SHRIVATS, A. R.; MCDERMOTT, M. C.; HOLLINGER, J. O. Bone tissue engineering: state of the union. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 6, p. 781-786, Jun. 2014.

SLACK, J. M. Stem Cells in Epithelial Tissues. **Science**, v. 287, n. 5457, p. 1431–1433, Fev. 2000.

STOPPEL, W. L. *et al.* Clinical Applications of Naturally Derived Biopolymer-Based Scaffolds for Regenerative Medicine. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 3, p. 657-680, Mar. 2015

TABATA, Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 6, p. 311-324, Jun. 2009.

TAKAHASHI, K; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 663-676, Ago. 2006.

TITSINIDES, S. *et al.* Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. **Japanese Dental Science Review**, v. 55, n. 1, p. 26-32, Nov. 2019.

THAVORNYUTIKARN, B. *et al.* Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques. **Progress in Biomaterials**, v. 3, n. 2-4, p. 61-102, Dez. 2014.

THEVENOT, P. T. *et al.* The effect of incorporation of SDF-1 $\alpha$  into PLGA scaffolds on stem cell recruitment and the inflammatory response. **Biomaterials**, v. 31, n. 14, p. 3997-4008, Maio 2010.

THRIVIKRAMAN, G. *et al.* Biomaterials for Craniofacial Bone Regeneration. **Dental Clinics of North America**, v. 61, n. 4, p. 835-856, Out. 2017.

TOVAR, N. *et al.* Evaluation of bone response to various anorganic bovine bone xenografts: an experimental calvaria defect study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 2, p. 251–260, Fev. 2014.

TRIPLETT, R. G. *et al.* Pivotal, Randomized, Parallel Evaluation of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2/Absorbable Collagen Sponge and Autogenous Bone Graft for Maxillary Sinus Floor Augmentation. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 9, p. 1947-1960, Set. 2009.

ULERY, B. D.; NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biomedical applications of biodegradable polymers. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 49, n. 12, p. 832-864, jun. 2011.

VENKATESAN, J. *et al.* Chitosan as a vehicle for growth factor delivery: Various preparations and their applications in bone tissue regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 1383-1397, Nov. 2017.

VO, T. N.; KASPER, F. K.; MIKOS, A. G. Strategies for controlled delivery of growth factors and cells for bone regeneration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 12, p. 1292-1309, Set. 2012.

WEBBER, M. J. *et al.* A Perspective on the Clinical Translation of Scaffolds for Tissue Engineering. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 3, p. 641-656, Mar. 2015.

WEISSMAN, I. L. Translating Stem and Progenitor Cell Biology to the Clinic: Barriers and Opportunities. **Science**, v. 287, n. 5457, p. 1442–1446, Fev. 2000.

WU, S. *et al.* Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, v. 80, p. 1-36, Jun. 2014.

WU, V. *et al.* Bone Tissue Regeneration in the Oral and Maxillofacial Region: A Review on the Application of Stem Cells and New Strategies to Improve Vascularization. **Stem Cells International**, v. 2019, p. 1–15, Dez. 2019.

XIA, H. *et al.* Author Correction: Tissue repair and regeneration with endogenous stem cells. **Nature Reviews Materials**, v. 3, n. 8, p. 279-279, Ago. 2018.

YILGOR, I. *et al.* Tunable Wetting of Polymer Surfaces. **Langmuir**, v. 28, n. 41, p. 1480-14814, Out. 2012.

YU, X. *et al.* Biomaterials for Bone Regenerative Engineering. **Advanced Healthcare Materials**, v. 4, n. 9, p. 1268-1285, Jun. 2015.

YUSOF, M. F. H. *et al.* Angiogenic and osteogenic potentials of dental stem cells in bone tissue engineering. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 8, n. 1, p. 48-53, Jan. 2018.

ZHAI, P. *et al.* The application of hyaluronic acid in bone regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 151, p. 1224–1239, Maio 2020.

ZHU, Z. *et al.* Hyaluronic acid: a versatile biomaterial in tissue engineering. **Plastic and Aesthetic Research**, v. 4, n. 12, p. 219, Dez. 2017.

## ANEXO 1 - ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

### ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 23 dias do mês de junho de 2022, às 17 horas, em sessão pública *online* via plataforma RNP/ConferênciaWeb, na presença da Banca Examinadora presidida pela Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro e pelos examinadores:

1 – Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michelle Tillmann Biz,

2 - Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carolina Amália Barcellos Silva,

o aluno Rodrigo Pedroso apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado **“Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo: uma revisão de literatura”** como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente  
Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro  
Data: 23/06/2022 17:56:19-0300  
CPF: 003.895.919-47  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

---

Presidente da Banca Examinadora – Prof.<sup>a</sup> Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro



Documento assinado digitalmente  
Michelle Tillmann Biz  
Data: 23/06/2022 18:07:50-0300  
CPF: 020.196.489-97  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

---

Examinador 1 – Prof.<sup>a</sup> Michelle Tillmann Biz



Documento assinado digitalmente  
Carolina Amália Barcellos Silva  
Data: 23/06/2022 18:01:36-0300  
CPF: 029.175.849-55  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

---

Examinador 2 – Prof.<sup>a</sup> Carolina Amália Barcellos Silva



Documento assinado digitalmente  
Rodrigo Pedroso  
Data: 24/06/2022 19:50:27-0300  
CPF: 076.749.909-31  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

---

Aluno - Rodrigo Pedroso