



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ISLENE SILVA MOREIRA

BIOMATERIAIS COMPÓSITOS POLIMÉRICOS – uma opção aos enxertos ósseos

BELÉM

2018

ISLENE SILVA MOREIRA

BIOMATERIAIS COMPÓSITOS POLIMÉRICOS – uma opção aos enxertos ósseos

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof.º Dr.º Newton Guerreiro da Silva Júnior

Coorientadora: Esp.ª Islen Silva Moreira

BELÉM

2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

Moreira, Islene Silva.

Biomateriais compósitos poliméricos – uma opção aos enxertos ósseos / Islene Silva Moreira ; orientador, Newton Guerreiro Silva Júnior, co-orientadora, Islene Silva Moreira. — 2018.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia (FOUFPA), Belém, 2018.

1. Biomateriais compósitos. 2. Polímero. 3. Fosfato de cálcio. 4. Regeneração óssea. I. Silva Júnior, Newton Guerreiro. II. Moreira, Islene Silva. III. Título.

---

ISLENE SILVA MOREIRA

**BIOMATERIAIS COMPÓSITOS POLIMÉRICOS** – uma opção aos enxertos  
ósseos

Trabalho de Conclusão de Curso, orientado pelo Prof.º Dr.º Newton Guerreiro da Silva Júnior, coorientado pela Esp.ª Islen Silva Moreira, apresentado ao curso de Odontologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção de grau de Bacharel em odontologia.

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Banca Examinadora:**

---

Prof.º Dr.º Newton Guerreiro da Silva Júnior  
UFPA

---

Prof.º Dr.º Armando Rodrigues Lopes Pereira Neto  
UFPA

---

Prof.ª Dr.ª Ana Cláudia Braga Amoras Alves  
UFPA

## DEDICATÓRIA

A Jeová Deus, a minha família e a todos os meus amigos que cooperaram.

## AGRADECIMENTOS

Sou grata a Jeová Deus, que tornou tudo isso possível, dando forças, ajudando a passar com êxito por todas as dificuldades e me cercando de pessoas com quem, tenho certeza, posso contar.

Obrigada, painho e mainha, pelo amor que eu jamais conseguiria retribuir e por estarem invariavelmente prontos para TUDO, absolutamente TUDO! A Islen, que foi desde paciente até coorientadora a distância, passando noites em claro comigo. A Ana, a todo tempo presente, com muito cuidado e pronta para me delatar pra mainha SEMPRE que necessário.

Aos amigos e família do coração, de todos os lugares que passei, aceitando minhas ausências e fazendo sempre questão da presença, ouvindo as agonias, ajudando no que podiam, e até por emprestar o computador nas madrugadas – meu muito obrigada!

À Letícia – a minha primeira e melhor amiga na faculdade, dupla, parceira, pronta para ajudar e até entrar nas minhas loucuras.

*You know what you gotta do when life gets you down?*

*Just keep swimming.*

(Thomas Newman)

## RESUMO

A busca pela reabilitação na odontologia tornou necessário o uso de enxertos ósseos para substituir o osso perdido. As limitações no uso de enxertos naturais estimularam a busca por alternativas sintéticas que se aproximem ao máximo das propriedades do osso humano. Foi conduzida uma revisão temática utilizando a pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (MEDLINE), avaliando a eficácia da utilização de biomateriais compostos à base de polímeros biorreabsorvíveis associado ao fosfato de cálcio. Os estudos realizados mostram osteocondução, estimulação à proliferação e propriedades mecânicas satisfatórias. Com pesquisas adicionais, há a possibilidade desse biomaterial preencher os requisitos do enxerto ósseo artificial ideal, substituindo os enxertos ósseos atuais.

**Palavras-chave:** Polímero. Fosfato de cálcio. Biomaterial. Osteocondução. Enxerto. Regeneração óssea.

## **ABSTRACT**

The quest for rehabilitation in dentistry made it necessary to use bone grafts to replace the lost bone. The limitations on the use of natural grafts stimulated the search for synthetic alternatives that approach the most of the human bone properties. A thematic review was conducted using the literature database of PubMed (MEDLINE) assessing the effectiveness of biomaterials based on compounds of bioresorbable polymers combined with calcium phosphate. Studies have shown osteoconduction, stimulation of proliferation and satisfactory mechanical properties. With further research there is the possibility of this biomaterial fulfill the requirements of ideal artificial bone graft, replacing the current bone grafts.

**Keywords:** Polymer. Calcium phosphate. Biomaterial. Osteoconduction. Graft. Bone regeneration

## LISTAS DE ABREVIATURAS

BCP	Fosfato de cálcio bifásico
BSE	Encefalopatia espongiforme bovina
CaPP	Polifosfato de cálcio
CCK8	Cellcounting kit-8
CS	Quitosana
DOX	Doxiciclina
HA	Hidroxiapatita
ISO	International Standard Organization
MTT	3- (4,5-dimetilazol-2il) -2,5-difeniltetrazólio)
PCL	Policaprolactona
Pg	Pigeonita
PLGA	Poli (ácido láctico-co-glicólico)
PRF	Plasma rico em fibrina
PVA	Álcool polivinílico
TCP	Tricálcio fosfato
$\beta$ CD	$\beta$ -ciclodextrina
$\beta$ -TCP	$\beta$ -tricálcio fosfato

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	<b>12</b>
<b>2. Objetivo</b>	<b>13</b>
<b>3. Metodologia</b>	<b>13</b>
<b>4. Resultados e Discussão</b>	<b>14</b>
<b>5. Conclusão</b>	<b>17</b>
<b>Referências</b>	<b>18</b>

## INTRODUÇÃO:

A odontologia busca cada vez mais a reabilitação estético-funcional dos pacientes – o surgimento e aplicação dos implantes osteointegrados possibilitou a produção de suporte para restaurações protéticas em zonas edêntulas reabilitando os pacientes esteticamente e funcionalmente, porém é essencial possuir osso com qualidade e quantidade adequadas – dificilmente obtidas fisiologicamente após longo tempo de perda dentária. (MATOS, 2010; TEIXEIRA, 2010). Em traumatologia bucomaxilofacial, o tecido ósseo é de extrema importância no tratamento de deformidades e defeitos dentofaciais, na união de fraturas e na prevenção de colapsos de segmentos ósseos dentro de defeitos iatrogênicos. (FARDIN et al. 2010)

Segundo Saima et al. (2016), a substituição do tecido ósseo perdido através do uso de enxertos de osso autógeno (tecido do próprio indivíduo) foi uma das primeiras técnicas desenvolvidas, considerado o padrão ouro, em razão das suas propriedades biológicas: osteogênese (neoformação óssea por osteoblastos presentes no enxerto), osteoindução (estimula diferenciação de células mesenquimais em osteoblásticas), osteocondução (suporte para crescimento ósseo, servindo como arcabouço para migração celular). Contudo, a utilização desse material é limitada pela disponibilidade de osso que pode ser retirado e a morbidade inerente a sua obtenção, levando à pesquisa e utilização de enxertos alógenos, xenógenos e biomateriais. (LUZIVITO et al., 2012).

O enxerto alógeno (doador da mesma espécie) apresenta menor custo e tempo cirúrgico, grande disponibilidade, além de incorporação similar ao enxerto autógeno. Entretanto, possui maior reabsorção e risco de contaminação inerente (DEL VALLE et al., 2006; WAASDORP, 2010; SILVA FILHO et al., 2013). Processos de liofilização e descalcificação reduzem o risco à transmissão de doenças, afetando, porém, a resistência mecânica e a capacidade osteoindutora (FEOFILOFF, JESUS-GARCIA, 1996; RODOLFO, et al., 2017).

O enxerto xenógeno, proveniente de espécie diferente, muito utilizado em odontologia, normalmente é produzido a partir de osso bovino ou equino, eliminando-se os componentes orgânicos e preservando a estrutura inorgânica, contendo cristais de apatita, (KUMAR et al. 2016) apresentando propriedade osteocondutora e biocompatibilidade (JENSEN, 1996; YILDRIM et al. 2000; TAPETY, 2004). Durante o surto de encefalopatia espongiforme bovina (BSE) que surgiu na Europa, alguns países proibiram a importação desses materiais, devido ao risco de transmissão do príon comprovado em pesquisas (KIM et al, 2013; KUMAR et al., 2016).

As restrições ao uso de enxertos naturais estimularam a pesquisa por substitutos ósseos totalmente sintéticos – os materiais aloplásticos. São cerâmicas, polímeros, vidros bioativos e sulfato de cálcio – produtos biocompatíveis, biotoleráveis, reabsorvíveis, sem risco de patologias cruzadas e, principalmente, osteocondutores. (MARIN-RUIZ et al., 2009; KUMAR et al., 2016).

O substituto ósseo ideal deve ser sintético, livre de contaminação, poroso, porém resistente, biocompatível e bioreabsorvido na mesma velocidade da regeneração óssea e de fácil manuseio (AL RUHAIMI, 2001; STĘPNIEWSKI et al., 2017). Alternativas envolvem incorporação de fatores de crescimento e de células da linhagem osteoblástica antes da realização do enxerto (BUSCHMANN et al., 2012; GARCIA, 2013; DANG et al., 2014).

Essas inovações dependem de um material que consiga aproximar-se o máximo possível das propriedades físico-químicas do osso humano, mimetizando a matriz óssea extracelular – sua estrutura física, composição e superfície química (DANG et al., 2014), composta de elementos inorgânicos, principalmente cristais de hidroxiapatita e orgânicos: colágeno tipo I e proteoglicanos (MESCHER, JUNQUEIRA, 2013). Para alcançar tal feito, tem-se desenvolvido, através da engenharia tecidual, materiais compostos, associando polímeros e cerâmicas, buscando criar o arcabouço ideal, aumentando a estabilidade mecânica e a interação tecidual, aprimorando a osteoindução e osteocondução desses materiais (AMINI et al., 2012).

Baseado nos avanços na pesquisa de biomateriais, este estudo avalia, em estudos originais publicados em todo mundo, no período de 2008 a 2018, os materiais compostos relevantes à base de polímeros associados ao fosfato de cálcio – quanto às características biológicas, comportamento *in vitro* e/ou *in vivo* e eficácia da utilização com foco na regeneração óssea.

### **OBJETIVO:**

Avaliar, baseando-se em estudos científicos originais, evidências sobre a eficácia da utilização de biomateriais compostos à base de polímeros biorreabsorvíveis associado ao fosfato de cálcio, como material osteocondutor para a regeneração tecidual óssea, nos últimos dez anos.

### **METODOLOGIA:**

Foi realizada revisão temática da literatura disponível, utilizando a pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (MEDLINE), por meio das palavras chaves: polymer,

bone graft, composite, calcium phosphate, combinados entre si com a utilização do operador booleano AND.

A amostra compreendeu artigos publicados em periódicos indexados, adotando como critérios de inclusão: 1) artigos em inglês; 2) artigos publicados nos últimos 10 anos; 3) artigos originais envolvendo pesquisas. Foram excluídos artigos: 1) que não tinham relação com uso de biomateriais na regeneração tecidual óssea; 2) revisões bibliográficas; 3) os em outros idiomas.

Após refinamento da pesquisa com análise dos resumos pelo orientador, foram selecionados os artigos das situações de interesse para montagem da revisão de literatura. Os dados obtidos foram criteriosamente analisados, correlacionados ou confrontados para a discussão dos resultados destacados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios de exclusão por ano de publicação, idioma e tipo de estudo e após refinamento da pesquisa com análise dos resumos pelo orientador, obtiveram-se 10 publicações para análise.

Os estudos foram realizados no Reino Unido (HUANG et al., 2018), Brasil (DA COSTA et al., 2012; TRAJANO et al., 2016), Coréia do Sul (KIM et al., 2009; SHIM et al., 2012; FRANCO et al., 2014; HWANG et al., 2017), Croácia (ROGINA et al., 2018), China (SONG et al., 2018) e Índia (DHIVYA et al., 2017); possuindo diferentes amostras, incluindo pesquisas *in vitro* e/ou *in vivo*.

Dos dez artigos encontrados, três foram realizados usando testes *in vitro* e *in vivo* na metodologia, com *in vitro* de células humanas e *in vivo* em ratos (FRANCO et al., 2014), com *in vitro* em osteoblastos de coelhos e *in vivo* em coelhos (SONG et al., 2018) e *in vitro* em osteoblastos de ratos e *in vivo* em ratos (DHIVYA et al., 2017). Dos estudos analisados, três foram testes *in vitro* através de cultura em células humanas (KIM et al., 2009; HUANG et al., 2018; ROGINA et al., 2018) e dois em cultura de osteoblastos de ratos (DA COSTA et al., 2012; TRAJANO et al., 2016). Os testes *in vivo* em animais de pequeno porte foram feitos em: coelhos (SHIM et al., 2012) e ratos (HWANG et al., 2017).

O ensaio de citotoxicidade *in vitro* é essencial em todas as pesquisas de engenharia tecidual, segundo a International Standard Organization (ISO 10993-5), (SEHNEM et al., 2012). Nos estudos *in vitro* pesquisados, os resultados se assemelharam – nenhuma das culturas relatou citotoxicidade após ensaios MTT (3- (4,5-dimetilazol-2il) -2,5-difeniltetrazólio) (DA COSTA et al., 2012; FRANCO et al., 2014; TRAJANO et al., 2016;

DHIVYA et al., 2017; ROGINA et al., 2018) ou CCK8 (cellcounting kit-8, Dojindo, Japan) (KIM et al., 2009; SONG et al., 2018), determinando boa biocompatibilidade dos materiais.

Alta porosidade é uma característica desejável para auxiliar a proliferação celular, neoformação tecidual e vascularização. Dang (2014) salientou que a interconectividade adequada é benéfica para dispersão celular uniforme, difusão de nutrientes, oxigênio e eliminação de resíduos metabólicos, nove dos artigos dos analisados relataram porosidade adequada na estrutura do biomaterial (KIM et al., 2009; DA COSTA et al., 2012; SHIM et al., 2012; TRAJANO et al., 2016; DHIVYA et al., 2017; HWANG et al., 2017; HUANG et al., 2018; ROGINA et al., 2018; SONG et al., 2018).

Mesmo com uso de biomateriais diferentes nas amostras de cada ensaio, em oito artigos o constituinte polimérico policaprolactona (PCL) fez parte da composição do arcabouço (KIM et al., 2009; DA COSTA et al., 2012; SHIM et al., 2012; FRANCO et al., 2014; TRAJANO et al., 2016; HWANG et al., 2017; HUANG et al., 2018; ROGINA et al., 2018). Dentre esses, seis relataram o PCL associado ao poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (KIM et al., 2009; DA COSTA et al., 2012; SHIM et al., 2012; FRANCO et al., 2014; TRAJANO et al., 2016; HWANG et al., 2017). Esses polímeros costumam ser empregados na engenharia tecidual devido à facilidade na obtenção, capacidade de controle na síntese (ABUKAWA et al., 2006; PRECHEUR, 2007) além de serem aprovados para uso clínico (BAKER et al., 2000).

O fosfato de cálcio, segundo LeGeros (2008), tem composição similar ao osso, é osteocondutor, bioativo, possibilitando boa adesão ao osso, produção de matriz, neoformação óssea e, em alguns materiais, propriedade de osteoindução “intrínseca”, baseado nas características arquitetônicas como geometria e porosidade, permitindo aprisionamento e concentração de fatores osteogênicos circulantes no ambiente. Nos estudos analisados, este se apresentou em diferentes composições: tricálcio fosfato (TCP e  $\beta$ -TCP) (KIM et al., 2009; SHIM et al., 2012; HWANG et al., 2017; HUANG et al., 2018); hidroxiapatita (HA) (HUANG et al., 2018; ROGINA et al., 2018); polifosfato de cálcio (CaPP) (DHIVYA et al., 2017) e o fosfato de cálcio bifásico (BCP) (DA COSTA et al., 2012; FRANCO et al., 2014; TRAJANO et al., 2016; SONG et al., 2018): combinação de hidroxiapatita (HA) e  $\beta$ -tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP), elevando a reatividade do composto (PUÉRTOLAS et al., 2011).

Um biomaterial ideal, em termos mecânicos, deve combinar rigidez e maleabilidade (MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, 2010). Em três experimentos comprovou-se que a adição de TCP melhorou propriedades mecânicas dos compósitos, aumentando valores de resistência à compressão e apresentando módulos próximos ao osso humano (50MPa) (KIM et al., 2009,

SHIM et al., 2012 e HUANG et al., 2018). Porém, Franco et al. (2014) relatou que o aumento na concentração do fosfato de cálcio na forma de BCP, apesar de elevar valores de resistência, tornam a estrutura mais rígida, reduzindo capacidade de alongamento.

#### **Estudos *in vivo* e *in vitro***

Franco et al. (2014) relatou que membranas de PCL, PLGA e 50% de BCP levaram ao aumento da adesão e densidade celular *in vitro* e *in vivo*, maior percentual de volume ósseo com características semelhantes ao osso nativo e possível vascularização dentro da área do defeito.

Song et al. (2018) utilizou amostras de BCP, álcool polivinílico (PVA) e plasma rico em fibrina (PRF) impressos. *In vitro*, o PRF funcionou estimulando diferenciação, com conformação de rede de fibrina, promoveu entrelaçamento de citocinas, contribuindo para migração celular, além de proporcionar hidrofobicidade e rugosidade ao compósito. *In vivo*, no defeito ósseo segmentar de tamanho crítico, sem capacidade de autorreparação, no osso rádio do coelho – exibiram maior formação de volume ósseo. Porém, constatou falhas no módulo de resistência baixo e taxa de degradação lenta.

Dhivya et al. (2017) testou arcabouços contendo quitosana (CS), biopolímero natural, que atua como um arcabouço na engenharia de tecidos ósseos, polifosfato de cálcio (CaPP), polímero inorgânico e partículas de pigeonita (Pg) cerâmica contendo ferro. *In vitro*, diferenciação osteoblástica nos níveis celular e molecular, evidenciado por aumento de depósitos de cálcio, adsorção de proteínas pelos esqueletos biomineralização e proliferação celular. Implantação *in vivo* não teve resultados significativos.

#### **Estudos *in vitro***

O estudo realizado por Huang et al. (2018) comparou amostras de HA e TCP associado ao PCL. Diferenças no comportamento do material só foram notadas ao final da segunda semana: PCL/HA 20% com maior atividade metabólica e proliferação de HA na superfície. A adição de HA, em comparação com TCP, melhorou o desempenho biológico, porém com propriedades mecânicas mais baixas. Os resultados sugerem que um arcabouço compósito ideal para a regeneração óssea deve ser composto de uma mistura das duas apresentações de fosfato de cálcio.

Trajano et al. (2016), associando o compósito PCL, PLGA e BCP com doxiciclina (DOX), antibiótico de amplo espectro encapsulado em  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD), constatou comportamento osteoindutor e osteocondutor do material, cultura com diferenciação dos osteoblastos, secreção de colágeno e nódulos mineralizados.

Kim et al. (2009), usando a amostra PCL, PLGA e TCP, comprovou que a adição do TCP aumentou rugosidade da superfície proporcionando maior adesão, interação e proliferação celular.

Rogina et al. (2018) estudou compostos porosos de HA (sintetizada do osso de *Sepia officinalis L.*), PCL, PLA. A proporção HA, PCL30% e PLA70%, se mostrou mais resistente que o HA puro, proliferação celular com deposição de fosfatos de cálcio e agregados de diferentes tamanhos e regularidades. Todas as amostras, entretanto, tinham boa bioatividade.

Da Costa et al. (2012) analisou diferentes materiais: PLGA / PCL / BCP revestido com propionato de testosterona apresentou maior adesão e proliferação.

### ***In vivo***

Shim et al. (2012) realizou ensaio comparando o compósito de PCL, PLGA com e sem  $\beta$ -TCP. Os mesmos se mostraram biocompatíveis e mantiveram a sua forma sem degradação significativa em 8 semanas. A porcentagem do osso neoformado na área total, no grupo contendo  $\beta$ -TCP, foi significativamente maior que nos outros grupos em 4 e 8 semanas, indicando que a adição do mesmo contribui para a formação de novo osso e aumento da qualidade óssea.

Hwang et al. (2017) contrastou *in vivo* a estrutura composta de PCL, PLGA,  $\beta$ -TCP, baseado em colágeno, e apenas BCP. Apesar de não haver diferenças significativas na quantidade de osso formado, constatou-se no compósito melhor capacidade de manutenção do espaço e produção de colágeno, levando à proliferação das células vizinhas e vasos sanguíneos, bem como à migração celular e formação óssea.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados dos estudos realizados sobre substitutos ósseos mostram efeitos promissores sobre a eficácia e desempenho de materiais compósitos compostos de polímeros biocompatíveis e fosfato de cálcio biorreabsorvível. Os compósitos apresentaram boa osteocondução, estimulação da osteogênese, além de propriedades mecânicas satisfatórias. Faltam, porém, pesquisas com período experimental mais extenso, para análise da reabsorção da estrutura; além de maior número de estudos *in vivo* para melhor compreensão de fenômenos biológicos – propiciando no futuro a possibilidade desse biomaterial preencher os requisitos do enxerto ósseo artificial ideal, substituindo os enxertos ósseos atuais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUKAWA, Haru et al. The engineering of craniofacial tissues in the laboratory: a review of biomaterials for scaffolds and implant coatings. *Dental Clinics*, v. 50, n. 2, p. 205-216, 2006.

AL RUHAIMI, Khalid A. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 16, n. 1, 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, 2012.

BAKER, Simon C. et al. The relationship between the mechanical properties and cell behaviour on PLGA and PCL scaffolds for bladder tissue engineering. *Biomaterials*, v. 30, n. 7, p. 1321-1328, 2009.

BUSCHMANN, Johanna et al. Tissue engineered bone grafts based on biomimetic nanocomposite PLGA/amorphous calcium phosphate scaffold and human adipose-derived stem cells. *Injury*, v. 43, n. 10, p. 1689-1697, 2012.

DA COSTA, Kelen Jorge Rodrigues et al. Effect of testosterone incorporation on cell proliferation and differentiation for polymer–bioceramic composites. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 23, n. 11, p. 2751-2759, 2012.

DEL VALLE, Ricardo Antonio; CARVALHO, M. L.; GONZALEZ, Marta Riesco. Estudo do comportamento de enxerto ósseo com material doador obtido dos bancos de tecidos músculo-esqueléticos. *Rev. Odontol. Univ. São Paulo*, v. 18, n. 2, p. 189-194, 2006.

DHIVYA, S. et al. Proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells on scaffolds containing chitosan, calcium polyphosphate and pigeonite for bone tissue engineering. *Cell proliferation*, v. 51, n. 1, p. e12408, 2018.

FARDIN, Angélica Cristiane et al. Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura. *Innovations Implant Journal*, v. 5, n. 3, p. 48-52, 2010.

FEOFILOFF, EDILENE TRISTÃO; JESUS-GARCIA, R. Técnicas de obtenção, processamento, armazenamento e utilização de homoenxertos ósseos. Protocolo do banco de ossos da Escola Paulista de Medicina. *Revta Bras. Ortop*, v. 31, n. 11, p. 895-903, 1996.

FRANCO, Rose Ann et al. Biphasic calcium phosphate loading on polycaprolactone/poly (lacto-co-glycolic acid) membranes for improved tensile strength, in vitro biocompatibility, and in vivo tissue regeneration. *Journal of biomaterials applications*, v. 28, n. 8, p. 1164-1179, 2014.

GARCIA, Ricardo Fernandes. Incorporação do hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) em matriz de polímero biodegradável. 2013. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

HUANG, Boyang et al. Polymer-ceramic composite scaffolds: The effect of hydroxyapatite and  $\beta$ -tri-calcium phosphate. *Materials*, v. 11, n. 1, p. 129, 2018.

HWANG, Kyoung-Sub et al. Comparative efficacies of collagen-based 3D printed PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP composite block bone grafts and biphasic calcium phosphate bone substitute for bone regeneration. *Materials*, v. 10, n. 4, p. 421, 2017.

ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices—Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 2009.

JENSEN, S. S. et al. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, v. 11, n. 1, p. 55-66, 1996.

KIM, Jong Young et al. Cell adhesion and proliferation evaluation of SFF-based biodegradable scaffolds fabricated using a multi-head deposition system. *Biofabrication*, v. 1, n. 1, p. 015002, 2009.

KIM, Yeongsug; NOWZARI, Hessam; RICH, Sandra K. Risk of Prion Disease Transmission through Bovine-Derived Bone Substitutes: A Systematic Review. *Clinical implant dentistry and related research*, v. 15, n. 5, p. 645-653, 2013.

KUMAR, Jitendra et al. Journey of bone graft materials in periodontal therapy: A chronological review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, v. 5, n. 1, p. 30, 2016.

LAURENCIN, C. T.; JIANG, T. Bone Graft Substitutes and Bone Regenerative Engineering. In: DANG, M. et al. Synthetic biomimetic porous polymer scaffolds for bone regeneration. 2. Ed. West Conshohocken: ASTM International, 2014. Cap. 9, p. 195-217

LEGEROS, Racquel Zapanta. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chemical reviews*, v. 108, n. 11, p. 4742-4753, 2008.

LIMAS, Clarissa Dudko. Momento atual do uso de biomateriais na recuperação de defeitos ósseos unitários. 2012.

LUVIZUTO, Eloá R. et al. Osteoconductive properties of  $\beta$ -tricalcium phosphate matrix, polylactic and polyglycolic acid gel, and calcium phosphate cement in bone defects. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 23, n. 5, p. e430-e433, 2012.

MARÍN RUIZ, M. et al. Injertos sustitutos no óseos: Aportaciones del ácido poliláctico y poliglicólico. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, v. 21, n. 1, p. 45-52, 2009.

MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, Francisco J. et al. Improving the compressive strength of bioceramic robocast scaffolds by polymer infiltration. *Acta Biomaterialia*, v. 6, n. 11, p. 4361-4368, 2010.

MATOS, Geraldo Roberto Martins. Fatores que influenciam no sucesso ou falha de implantes dentários. *Revista Dental Press de Periodontia e Implantologia*, v. 4, n. 3, 2010.

MESCHER, A. L.; JUNQUEIRA, L. C., Junqueira's basic histology: text and atlas. In: \_\_. Bone. 13. Ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013. Cap. 9, p.(FALTA)

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

PUÉRTOLAS, J. A. et al. Compression behaviour of biphasic calcium phosphate and biphasic calcium phosphate–agarose scaffolds for bone regeneration. *Acta biomaterialia*, v. 7, n. 2, p. 841-847, 2011.

RODOLFO, Lilian Merino et al. SUBSTITUTOS ÓSSEOS ALÓGENOS E XENÓGENOS COMPARADOS AO ENXERTO AUTÓGENO: REAÇÕES BIOLÓGICAS. Revista Brasileira Multidisciplinar, v. 20, n. 1, p. 94-105, 2017.

ROGINA, Anamarija; ANTUNOVIĆ, Maja; MILOVAC, Dajana. Biomimetic design of bone substitutes based on cuttlefish bone-derived hydroxyapatite and biodegradable polymers. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2018.

SAIMA, Syed et al. Bone grafts and bone substitutes in dentistry. Journal of Oral Research and Review, v. 8, n. 1, p. 36, 2016.

SEHNEM, Dayany Pereira et al. Métodos alternativos para avaliação da citotoxicidade de biomateriais. Revista Rede de Cuidados em Saúde, v. 6, n. 2, 2012.

SHIM, Jin-Hyung et al. Stimulation of healing within a rabbit calvarial defect by a PCL/PLGA scaffold blended with TCP using solid freeform fabrication technology. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 23, n. 12, p. 2993-3002, 2012.

SILVA FILHO, Omar Gabriel da et al. Reconstruction of alveolar cleft with allogeneous bone graft: clinical considerations. Dental press journal of orthodontics, v. 18, n. 6, p. 138-147, 2013.

SONG, Yue et al. Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. International journal of nanomedicine, v. 13, p. 505, 2018.

STĘPNIEWSKI, M.; MARTYNKIEWICZ, J.; GOSK, J. Chitosan and its composites: Properties for use in bone substitution. Polimery w medycynie, v. 47, n. 1, p. 49-53, 2017.

TAPETY, Fabricio I. et al. A histological evaluation of the involvement of Bio-Oss® in osteoblastic differentiation and matrix synthesis. Clinical Oral Implants Research, v. 15, n. 3, p. 315-324, 2004.

TEIXEIRA, Eduardo Rolim. Implantes dentarios en rehabilitación oral contemporánea. Actualidades Medico Odontológicas Latinoamérica (AMOLCA), 2010.

TRAJANO, V. C. C. et al. Osteogenic activity of cyclodextrin-encapsulated doxycycline in a calcium phosphate PCL and PLGA composite. *Materials Science and Engineering: C*, v. 64, p. 370-375, 2016.

WAASDORP, J., REYNOLDS, M. A. Allogeneic bone onlay grafts for alveolar ridge augmentation: a systematic review. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, v.25, n.3, p.525-31. May-Jun. 2010.

YILDIRIM, Murat et al. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss® in combination with venous blood. *Clinical Oral Implants Research*, v. 11, n. 3, p. 217-229, 2000.