

Thiago Ferreira Montalvão

Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricálcio fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura.

Brasília  
2022



Thiago Ferreira Montalvão

Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricálcio fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Flaviana Soares Rocha

Brasília  
2022



## RESUMO

MONTALVÃO, Thiago Ferreira. Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricálcio fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Introdução:** Defeitos ósseos são frequentemente encontrados após perda dental. Nestas situações, substitutos ósseos naturais ou sintéticos, obtidos por diferentes técnicas podem ser necessários para promover e potencializar a formação óssea durante o reparo tecidual. Scaffolds produzidos com beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) já têm se mostrado promissores devido à sua biocompatibilidade e características osteocondutoras. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade do scaffold de  $\beta$ -TCP em promover o reparo de defeitos ósseos humanos. **Metodologia:** Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio da consulta de artigos disponíveis nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO e Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS em 25 de maio de 2022. A busca foi feita nos últimos 10 anos, irrestrita por idioma e status de publicação. **Resultado:** Foram encontrados 2103 artigos segundo os critérios pré-estabelecidos para coleta de dados, e apenas 22 foram incluídos nesta revisão. Todos demonstraram a utilização de scaffolds de  $\beta$ -TCP em cirurgias de enxerto ósseo. **Discussão/conclusão:** A capacidade osteocondutora e carreadora de células tronco do scaffold de  $\beta$ -TCP, quando enxertado em defeitos ósseos humanos, foi comprovada.



## ABSTRACT

MONTALVÃO, Thiago Ferreira. Repair potential of porous scaffolds produced with  $\beta$ -tricalcium phosphate in human bone defects: an integrative literature review. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

**Introduction:** Bone defects are frequently found after tooth loss. In these situations, natural or synthetic bone substitutes obtained by different techniques may be necessary to promote and enhance bone formation during tissue repair. Scaffolds produced with beta tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) have already shown promise due to their biocompatibility and osteoconductive characteristics. Thus, the aim of the present study was to evaluate the ability of the  $\beta$ -TCP scaffold to promote the repair of human bone defects. **Methodology:** An integrative literature review was performed by consulting articles available in the MEDLINE databases via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO and Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS on May 25, 2022. The search was performed over the last 10 years, unrestricted by language and publication status. **Result:** 2103 articles were found according to the pre-established criteria for data collection, and only 22 were included in this review. All demonstrated the use of  $\beta$ -TCP scaffolds in bone graft surgeries. **Discussion/Conclusion:** The osteoconductive and stem cell-carrying capacity of the  $\beta$ -TCP scaffold, when grafted into human bone defects, has been proven.





## SUMÁRIO

Artigo Científico .....	11
Folha de Título .....	13
Resumo .....	15
Abstract .....	17
Introdução .....	19
Metodologia.....	22
Resultados.....	24
Discussão.....	34
Conclusão.....	40
Referências .....	41
Apêndice .....	47
Anexos .....	51



## ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

FERREIRA MONTALVÃO, Thiago; SOARES ROCHA, Flaviana. Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricálcio fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura.

Apresentado sob as normas de publicação da Revista Brazilian Journal of Health Review (BJHR)



## FOLHA DE TÍTULO

Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricalcário fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura.

Repair potential of porous scaffolds produced with  $\beta$ -tricalcium phosphate in human bone defects: an integrative literature review.

Thiago Ferreira Montalvão<sup>1</sup>

Flaviana Soares Rocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluno de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília (UnB)

<sup>2</sup>Professora Adjunta de Cirurgia Bucomaxilofacial da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Flaviana Soares Rocha

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: flavianasoares.rocha@gmail.com



## RESUMO

Potencial reparador de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -tricálcio fosfato em defeitos ósseos humanos: uma revisão integrativa da literatura.

### Resumo

Defeitos ósseos são frequentemente encontrados após perda dental. Nestas situações, substitutos ósseos naturais ou sintéticos, obtidos por diferentes técnicas podem ser necessários para promover e potencializar a formação óssea durante o reparo tecidual. Scaffolds produzidos com beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) já têm se mostrado promissores devido à sua biocompatibilidade e características osteocondutoras. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade do scaffold de  $\beta$ -TCP em promover o reparo de defeitos ósseos humanos. Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio da consulta de artigos disponíveis nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO e Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS em 25 de maio de 2022. A busca foi feita nos últimos 10 anos, irrestrita por idioma e status de publicação. Foram encontrados 2103 artigos segundo os critérios pré-estabelecidos para coleta de dados, e apenas 22 foram incluídos nesta revisão. Todos demonstraram a utilização de scaffolds de  $\beta$ -TCP em cirurgias de enxerto ósseo. A capacidade osteocondutora e carreadora de células tronco do scaffold de  $\beta$ -TCP, quando enxertado em defeitos ósseos humanos, foi comprovada.

### Palavras-chave

Materiais biomédicos e odontológicos, materiais biocompatíveis, substitutos ósseos, fosfato de cálcio.





## ABSTRACT

Repair potential of porous scaffolds produced with  $\beta$ -tricalcium phosphate in human bone defects: an integrative literature review.

## ABSTRACT

Bone defects are frequently found after tooth loss. In these situations, natural or synthetic bone substitutes obtained by different techniques may be necessary to promote and enhance bone formation during tissue repair. Scaffolds produced with beta tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) have already shown promise due to their biocompatibility and osteoconductive characteristics. Thus, the aim of the present study was to evaluate the ability of the  $\beta$ -TCP scaffold to promote the repair of human bone defects. An integrative literature review was performed by consulting articles available in the MEDLINE databases via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO and Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS on May 25, 2022. The search was performed over the last 10 years, unrestricted by language and publication status. 2103 articles were found according to the pre-established criteria for data collection, and only 22 were included in this review. All demonstrated the use of  $\beta$ -TCP scaffolds in bone graft surgeries. The osteoconductive and stem cell-carrying capacity of the  $\beta$ -TCP scaffold, when grafted into human bone defects, has been proven.

## Keywords

Biomedical and Dental Materials, biocompatible materials, bone substitutes, calcium phosphate.



## INTRODUÇÃO

Cirurgias que envolvem a reconstrução óssea do complexo maxilo-mandibular são comumente realizadas através da substituição do osso perdido por enxertos. Um enxerto considerado ideal deve ser capaz de promover osteogênese, osteoindução e osteocondução (1). Osteogênese constitui o potencial de desenvolvimento de células osteogênicas viáveis responsáveis pela formação de matriz óssea, sendo caracterizada pela formação de novo osso por meio de células oriundas do enxerto ou do hospedeiro (2). Osteoindução, por sua vez, é capacidade de induzir células mesenquimais indiferenciadas a serem estimuladas e se diferenciarem em células formadoras do tecido ósseo (3). Enquanto a osteocondução é o processo no qual células osteogênicas, capilares e tecidos perivasculares penetram a estrutura porosa de um enxerto, que consiste em um arcabouço que permite migração e proliferação celular (4).

Autoenxertos ou enxertos autógenos são considerados como padrão ouro na terapia regenerativa (5) pois apresentam características osteogênicas, osteoindutoras, osteocondutoras e são completamente biocompatíveis (6). Esse tipo de enxerto é retirado de um local doador do corpo para ser utilizado na reconstrução de uma deformidade em outro local receptor do corpo, no mesmo indivíduo (7). Apesar de sua ampla utilização, os autoenxertos apresentam limitações, como aumento da morbidade, além de complicações no local doador decorrentes da cirurgia que podem se apresentar na forma de dor e infecção (8).

Aloenxertos, por sua vez, são oriundos de indivíduos geneticamente diferentes, porém da mesma espécie (7). Podem ser encontrados na forma fresca, congelada e liofilizada. Apesar de constituírem uma possibilidade interessante para reconstrução óssea, tem como desvantagem a possibilidade de

respostas imunes e transferência de patógenos, se utilizado na forma fresca. Além disso, na forma congelada e liofilizada apresentam uma pobre característica osteoindutora (6).

Xenoinxertos são originários de diferentes espécies, sendo os de origem bovina os mais comuns. Por isso, durante sua obtenção são submetidos a procedimentos de esterilização mais rigorosos, reduzindo a possibilidade de respostas imunes ou contaminação, com prejuízo às suas propriedades osteoindutoras. (9)

Materiais aloplásticos são substitutos ósseos sintéticos que apresentam apenas características osteocondutoras, sem propriedades osteoindutoras ou osteogênicas (10). Os mais conhecidos são a hidroxiapatita, os fosfatos tricálcicos (TCP) e os vidros bioativos (11). Esses materiais sintéticos têm sido uma escolha promissora como novos substitutos ósseos, por possuírem características bioativas e biocompatibilidade.

A partir do desenvolvimento de biomateriais que satisfaçam critérios de osteocondutividade, taxa de degradação semelhante à remodelação do tecido ósseo natural e estabilidade biomecânica, surgem estruturas tridimensionais, porosas e capazes de suportar a formação do tecido novo. Conhecidos como scaffolds, esses arcabouços se assemelham à microestrutura e propriedades mecânicas e funcionais do tecido nativo (12). Os scaffolds são compostos por nanofibras biodegradáveis, que podem ser produzidas utilizando diversos biomateriais e técnicas de manufatura; ele consiste em uma espécie de guia para as interações celulares e para a formação da matriz extracelular óssea, capaz de fornecer suporte estrutural ao tecido recém-formado (13).

Um scaffold ideal deve: possuir propriedades mecânicas semelhantes ao tecido ósseo, ser biocompatível, biodegradável e esterilizável, promover adesão e proliferação celular, possuir porosidade adequada para que haja migração celular, proliferação de vasos sanguíneos e difusão de nutrientes em seu

interior, além de poder ser construído em diversos formatos e dimensões economicamente e clinicamente viáveis (14).

Sabe-se que as propriedades dos scaffolds dependem principalmente do processo de fabricação e da natureza do biomaterial utilizado (13). Biomateriais sintéticos como as cerâmicas de fosfato de cálcio têm sido testadas na produção de scaffolds porosos por apresentarem composição inorgânica similar ao osso natural (15). Uma das cerâmicas de fosfato de cálcio mais utilizadas na produção de scaffolds é o  $\beta$ -tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) (16).

O  $\beta$ -tricálcio fosfato,  $\beta$ -  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , ou ainda ortofosfato de cálcio tribásico  $\beta$ , pode ser encontrado em cremes dentais e complexos multivitamínicos, e ainda na forma de melhorador de panificação, texturizador e antiaglomerante para alimentos em pó como leite em pó, farinha, cacau em pó e outros (17). Ele é um sólido branco e quebradiço, com estabilidade térmica e estrutura cristalina que surgiu nos últimos anos como um substituto ósseo promissor, por apresentar propriedades osteocondutoras, ser de natureza sintética e exibir reabsorção mediada por células (18).

Um estudo realizado em 2012 com 9 coelhos machos da raça Nova Zelândia demonstrou que apesar dos scaffolds fabricados unicamente com  $\beta$ -TCP serem capazes de promover regeneração óssea insuficiente em um defeito de tamanho crítico, quando carregados com rhBMP-7 uma superior capacidade regenerativa é identificada. Os autores concluíram que tal fato se deve às capacidades osteocondutoras do  $\beta$ -TCP e osteoindutoras do rhBMP-7 (1).

Outro estudo realizado em 2014, com 36 coelhos também da raça Nova Zelândia demonstrou que a neoformação óssea promovida pelos scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -TCP pode ser ampliada através do carregamento desses scaffolds com células-tronco mesenquimais (MSCs) do tipo hBMSCs e hPCs sozinhas ou combinadas, em diferentes proporções, dado

o potencial de diferenciação osteogênica isolado ou sinérgico das MSCs, quando combinadas (19).

O potencial reparativo osteocondutor do beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) já é conhecido na literatura, especialmente em estudos em animais. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é avaliar a capacidade do beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) de promover o reparo de defeitos ósseos em humanos, por meio de uma extensa revisão integrativa da literatura.

## METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que busca sintetizar e analisar as informações acerca de um determinado tema presente na literatura contemporânea. A questão de pesquisa utilizada para realizar esta revisão integrativa foi: “Scaffolds porosos produzidos com beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP) melhoram o reparo ósseo em humanos?”. Os critérios de elegibilidade (aplicando a estrutura PICO) foram os seguintes:

- População: Pacientes com defeitos ósseos.
- Intervenção: Material de enxerto (scaffolds porosos produzidos com beta tricálcio fosfato ( $\beta$ -TCP)).
- Controle: Todos os outros materiais de enxerto usados para tratar tais defeitos.
- Resultados: fechamento dos defeitos ósseos com osso neoformado.

Uma busca avançada e aberta da literatura foi conduzida nas bases de dados eletrônicas (MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO e Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS), em 25 de maio de 2022,

utilizando os descritores: ("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates"). A busca foi por artigos publicados nos últimos 10 anos, irrestrita por idioma e status de publicação. Além disso, foi efetuada busca manual por citações nas publicações inicialmente selecionadas.

Foram elegíveis para inclusão todos os estudos de ensaios clínicos randomizados ou não, casos-controle, séries de casos e relatos de casos em que o objetivo principal era avaliar o benefício de scaffolds porosos produzidos com  $\beta$ -TCP para reparo de defeitos ósseos em humanos. Foram excluídos da pesquisa: 1- Revisões de literatura, livros e capítulos de livro, opiniões pessoais, editoriais, cartas e pôsteres; 2- resumos de congressos; 3- estudos sem texto completo acessíveis nas bases de dados e acesso CAFe (Comunidade Acadêmica Federada); 4- estudos escritos em alfabeto não latino ou estudos não passíveis de tradução em tradutor eletrônico; 5- estudos em modelos animais; e 6- estudos que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho.

Os registros obtidos foram exportados para o software EndNote Web™ (Thomson Reuters™, Toronto, Canadá), onde as duplicatas foram removidas automaticamente. Os registros restantes foram analisados e as duplicatas remanescentes foram removidas manualmente. A avaliação dos estudos elegíveis foi realizada, por um único examinador, em duas fases: 1- análise de títulos e resumos e 2- leitura dos artigos em texto completo. As listas de referências dos estudos selecionados foram analisadas para identificar artigos que poderiam ter sido perdidos durante a busca. Os estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade foram registrados separadamente, esclarecendo os motivos da exclusão.

Os estudos elegíveis foram analisados e seus dados extraídos por um examinador, em uma planilha eletrônica. Um

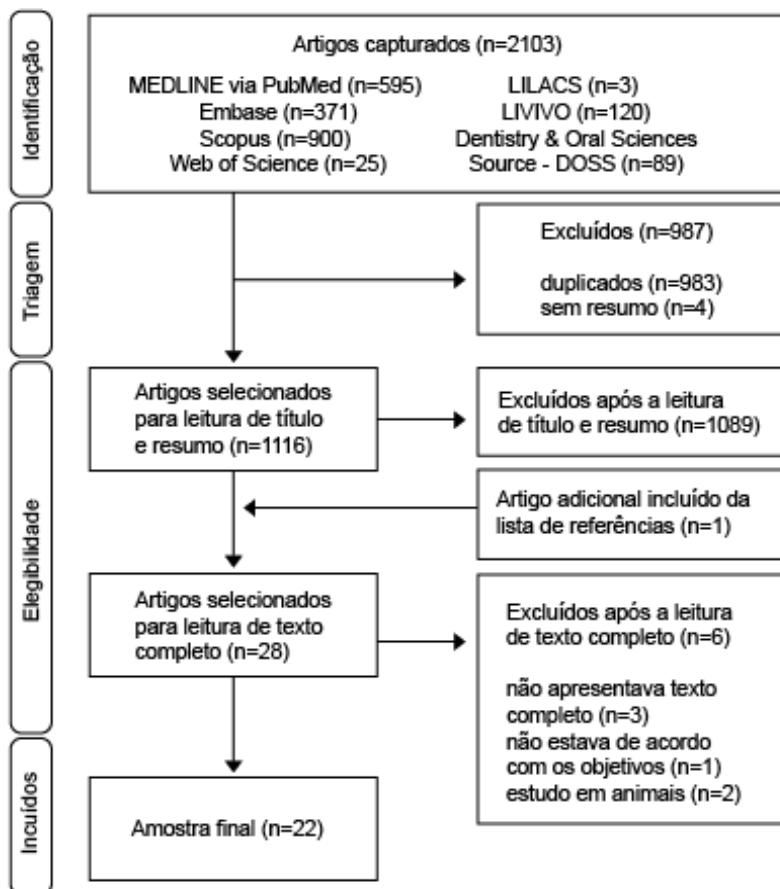
formulário foi desenvolvido para extrair os seguintes dados: Autor; tipo de estudo; tamanho da amostra; período de acompanhamento; finalidade do enxerto; materiais utilizados; método de mensuração da intervenção; resultados e suas variações; nível de evidência, apoio financeiro, conflitos de interesses e risco de viés. O nível de evidência oferecido pelos estudos incluídos foi analisado e classificado em 4 níveis: nível I - evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados; nível II - ensaios clínicos não-randomizados; nível III - caso-controle; nível IV - séries de casos; nível V - relatos de casos. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando: as Listas de Verificação do Instituto Joanna Briggs, para série de casos, relatos de caso e ensaios clínicos randomizados; a Lista de Verificação do Critical Appraisals Skills Program (CASP) para estudos caso-controle; e a ferramenta The Risk Of Bias In Non Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) para ensaios clínicos não-randomizados. Com exceção do ROBINS-I que conta com parâmetros próprios, o risco de viés foi definido como crítico quando atingiu uma pontuação "sim" de até 29%, sério quando 30 a 49%, moderado quando 50% a 69% e baixo quando >70%.

## RESULTADOS

A busca nas bases de dados identificou 2103 artigos. Após a exclusão de 983 artigos duplicados e 4 artigos sem resumo, 1116 artigos foram selecionados para leitura de título e resumo (fase 1), dos quais foram removidos 1089 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Na fase 2 foram lidos 28 artigos em texto completo e excluídos 6 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade (3 apresentavam somente o resumo na base de dados, 1 não estava de acordo com os objetivos do trabalho e 2 eram estudos em modelos animais). A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção.



Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção



Foram incluídos 22 artigos publicados nos últimos 10 anos em língua inglesa (2 ensaios clínicos randomizados, 6 ensaios clínicos não-randomizados, 1 caso-controle, 9 séries de caso e 4 relatos de caso). O tamanho das amostras investigadas variou de 1 a 130 pacientes, enquanto o menor e o maior período de acompanhamento foram 6 e 36 meses, respectivamente. Um heterogêneo nível de evidência foi obtido. O recebimento de apoio financeiro foi confirmado em apenas 18 artigos e em apenas 1 artigo foi relatado o não recebimento de qualquer tipo

de apoio financeiro. Possíveis conflitos de interesse foram relatados em 4 artigos e 14 afirmam não haver qualquer tipo de conflito de interesse. A maioria dos artigos apresentaram baixo risco de viés (11 artigos). Moderado risco foi encontrado em 8 artigos, enquanto apenas 1 artigo apresentou alto risco de acordo com as ferramentas utilizadas. A Tabela 1 apresenta as características dos artigos incluídos.

Os trabalhos incluídos nesta revisão avaliaram o uso de scaffolds de  $\beta$ -TCP de forma isolada ou associado a outros materiais, entre eles hidroxiapatida (HA) (8 artigos), rh-BMP-2 (1 artigo), fibrina rica em plaquetas (1 artigo) ou até mesmo células tronco mesenquimais (MSCs) (12 artigos).

Em sua maioria, os scaffolds de  $\beta$ -TCP foram usados para tratamento de defeitos ósseos previamente à colocação de implantes (10 artigos), elevação do seio maxilar (6 artigos), tratamento de defeitos após retirada de tumores (2 artigos). Apenas 4 trabalhos relataram o uso dos scaffolds de  $\beta$ -TCP em regiões de fêmur e quadril.

Os resultados relatados nos artigos incluídos nesta revisão foram avaliados por meio de exames de imagem como Radiografias (11 Artigos), Tomografia computadorizada (8 Artigos), Microtomografia computadorizada (4 Artigos) ou Ressonância magnética (1 artigo); ou análises histológicas como descrição histológica (8 Artigos) e histomorfometria (5 Artigos). Apenas 1 artigo utilizou a profundidade de sondagem como método de avaliação pois neste trabalho o scaffold de  $\beta$ -TCP foi utilizado para o tratamento de defeitos periodontais.

Os resultados relatados pelos artigos incluídos nesta revisão foram superiores quando scaffolds de  $\beta$ -TCP foram utilizados de forma associada. Quando utilizado em conjunto com PRF e aspirado da medula óssea, ou quando utilizado com MSCs o resultado encontrado foi comparável a atualização do osso autógeno. A Tabela 2 apresenta os dados de metodologia e os resultados dos trabalhos incluídos nesta revisão.

**Tabela 1: Características gerais dos artigos incluídos**

Autor	Tipo de estudo	Amostra (pacientes)	Acompanhamento (meses)	Nível de evidência	Apoio financeiro	Conflito de interesse	Risco de viés
Bulgin et al. (20)	Relato de caso	1	18	V	Não	-	Moderado
Giuliani et al. (21)	Ensaio clínico não randomizado	12	6-7	II	Sim	-	Baixo
Mangano et al. (22)	Série de casos	12	6	IV	Sim	-	Moderado
Sándor et al. (23)	Relato de caso	1	3	V	Sim	Não	Baixo
Shalash et al. (24)	Ensaio clínico não randomizado	20	6	II	-	Não	Baixo
Rajan et al. (25)	Relato de caso	1	10	V	Sim	Não	Moderado
Annibali et al. (26)	Ensaio clínico randomizado	4	6	I	Sim	Não	Moderado
Giuliani et al. (27)	Série de casos	12	5-6 e 9	IV	Sim	Não	Moderado
Li et al. (28)	Série de casos	2	9	IV	Sim	Não	Sério
Luongo et al. (29)	Série de casos	15	7	IV	-	Não	Moderado
Šponer et al. (30)	Ensaio clínico prospectivo, controlado e não randomizado	18	12	II	Sim	Não	Baixo

Sotome et al. (31)	Ensaio clínico randomizado	130	+/- 6	I	Sim	Sim	Moderado
Katagiri et al. (32)	Ensaio clínico não randomizado	6	6	II	Sim	Não	Baixo
Zhuang et al. (33)	Série de casos	42	24	IV	Sim	Não	Baixo
Callanan et al. (34)	Série de casos	50	12	IV	-	Sim	Moderado
Geivelis et al. (35)	Série de casos	2	12	IV	Sim	Sim	Sério
Gjerde et al. (36)	Série de casos	11	12	IV	Sim	Não	Moderado
Helder et al. (37)	Ensaio clínico não randomizado	26	9,5	II	Sim	-	Baixo
Šponer et al. (38)	Ensaio clínico não randomizado	37	12	II	Sim	Não	Baixo
Wang et al. (39)	Caso-controle retrospectivo	50	3, 6 e 9 (máx. 24)	III	Sim	Não	Baixo
Kobbe et al. (40)	Relato de caso	1	33	V	Sim	Sim	Baixo
Levin e Clark-Perry (41)	Série de casos prospectiva	10	12	IV	Sim	Não	Baixo

**Tabela 2: Dados da metodologia e resultados dos artigos incluídos**

Autor	Finalidade do enxerto	Materiais utilizados	Método de mensuração da intervenção	Resultados e suas variações
Bulgin et al. (20)	Tratamento de cisto ósseo aneurismático (ABC) do úmero direito	BMMNCs, grânulos de $\beta$ -TCP e tiras de atelocolágeno	Radiografia e ressonância magnética	Os substitutos ósseos foram gradualmente substituídos pela ossificação progressiva do cisto e a lesão tornou-se indolor.
Giuliani et al. (21)	Aumento na região posterior da maxila previamente a colocação de implante	Scaffolds de Biocoral, $\beta$ -TCP e HA/ $\beta$ -TCP 30/70	Micro-CT de Raios-X, análise histológica	Biocoral e HA/ $\beta$ -TCP 30/70 foram capazes de promover regeneração óssea semelhante ao osso natural, enquanto $\beta$ -TCP promoveu apenas uma pequena quantidade de osso regenerado.
Mangano et al. (22)	Elevação do seio maxilar para reabilitação implante-prótese	Scaffolds de HA/ $\beta$ -TCP 30/70	Tomografia computadorizada (TC) e análise histomorfométrica	Foi demonstrada biocompatibilidade e osteocondutividade do HA/ $\beta$ -TCP 30/70 e clinicamente seu uso bem-sucedido para procedimentos de aumento do seio.
Sándor et al. (23)	Tratamento de ameloblastoma em parassínfise de mandíbula	Scaffolds de $\beta$ -TCP, ASCs e rh-BMP-2	Radiografia panorâmica, cefalograma lateral, análise histológica	Scaffolds de $\beta$ -TCP, ASCs e rh-BMP-2 podem ser usados para reconstruir grandes defeitos como a parassínfise da mandíbula.

Shalash et al. (24)	Regeneração Óssea Guiada prévia à colocação de implante	$\beta$ -TCP e $\beta$ -TCP/ DBM ambos com membrana não reabsorvível de politetrafluoretileno (d-PTFE)	Radiografia e Análise histomorfométrica	GBR usando membranas de d-PTFE e $\beta$ -TCP promove aumento suficiente de rebordo horizontal para a colocação de implantes dentários e a combinação de $\beta$ -TCP com DBM aumenta ainda mais o ganho ósseo.
Rajan et al. (25)	Enxerto ósseo reconstutivo avançado prévio a instalação de implantes	ixmyelocel-T semeada em scaffold de $\beta$ -TCP	Tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT)	A regeneração óssea horizontal foi alcançada e a restauração funcional e estética completa da área foi concluída após a colocação de implantes e instalação de prótese dentária.
Annibali et al. (26)	Aumento de seio na maxila posterior atrofica previamente a colocação de implante	Scaffolds de HA- $\beta$ -TCP 30/70, osso bovino inorgânico (ABB), aloenxerto ósseo desidratado com solvente mineralizado (MSDBA) e osso eqüino (EB)	Radiografia, análise histológica e histomorfométrica	HA- $\beta$ -TCP 30/70 pode ser adequado para procedimentos de aumento bem-sucedidos do seio maxilar e representa uma opção muito interessante.
Giuliani et al. (27)	Elevação do seio maxilar previamente a colocação de implante	Scaffolds de HA/ $\beta$ -TCP 30/70 em blocos e em grânulos	Análise histológica, histomorfométrica e MicroCT	Amostras baseadas em blocos imitam ligeiramente melhor o osso nativo saudável da maxila do que as amostras baseadas em grânulos.

Li et al. (28)	Tratamento de lesões periodontais	Scaffolds de BTCP carregados com (DPSCs-IPs)	Radiografia e profundidade de sondagem	DPSCs-IPs podem ser bem enxertadas em $\beta$ -TCP sem efeito colateral ou desconforto. Portanto, sugere-se que o $\beta$ -TCP possa ser usado como um bom carreador para reparo tecidual no futuro.
Luongo et al. (29)	Aumento ósseo previamente a colocação de implantes	Scaffolds de HA- $\beta$ -TCP 30/70	Radiografia e CBCT	Embora os resultados clínicos e radiográficos positivos tenham sido encontrados, altas taxas de complicações também foram relatadas. Dessa forma, mais estudos são necessários.
Šponer et al. (30)	Revisão femoral com soltura asséptica de uma artroplastia total do quadril	Scaffolds de $\beta$ -TCP e $\beta$ -TCP/MSCs	Radiografia	O uso de MSCs autólogos combinados com $\beta$ -TCP é uma abordagem viável, segura e eficaz para o tratamento de defeitos ósseos.
Sotome et al. (31)	Tratamento de defeitos ósseos < 30 cm causados por fratura, tumor ósseo benigno ou retirada de autoenxerto ósseo	Scaffolds de HAp/Col e $\beta$ -TCP	Radiografia e TC.	HAp/Col porosa tem maior capacidade de regeneração óssea do que $\beta$ -TCP.
Katagiri et al. (32)	Elevação do assoalho do seio maxilar (SFE).	Scaffolds MSC-CM e $\beta$ -TCP (MSC-CM) ou solução salina e $\beta$ -TCP ( $\beta$ -TCP)	TC e análise histológica	MSC-CM pode acelerar a degradação e substituição do $\beta$ -TCP e, portanto, reduzir o tempo de tratamento para SFE e reabilitação protética da maxila edêntula.

Zhuang et al. (33)	Pacientes que necessitam de cirurgia de enxerto ósseo	Scaffolds de MSC/ $\beta$ -TCP	Radiografia	Embora todos os pacientes tenham obtido regeneração óssea satisfatória, são necessários ensaios clínicos randomizados com uma grande amostra usando esta nova técnica de citoterapia para avaliar melhor seu efeito clínico.
Callanan et al. (34)	Tratamento de doenças degenerativas da coluna que necessitavam de cirurgia de fusão lombar pósterolateral (PLF)	Fibrina rica em plaquetas, $\beta$ -TC e aspirado de medula óssea combinados	Radiografia	Foi encontrada uma taxa de fusão de 92%. Essa taxa é comparável ao padrão-ouro do enxerto ósseo de crista ilíaca, evitando complicações relacionadas à colheita
Geivelis et al. (35)	Instalação de implante em alvéolo pós exodontia	Scaffolds de $\beta$ -TCP/PLGA, com e sem membrana bioabsorvível	Radiografia, CBCT e análise histológica	A substituição do $\beta$ -TCP/PLGA por osso foi alcançada de modo a permitir a instalação de implantes. Estudos com tamanho de amostra adequado serão realizados.
Gjerde et al. (36)	Aumento ósseo previamente a colocação de implantes	MSCs e HA/ $\beta$ -TCP 20/80	Análise histológica, CBCT, Micro-CT	O aumento do rebordo alveolar usando MSCs e HA/ $\beta$ -TCP 20/80 é viável, seguro e previsível. Todos os implantes dentários osseointegraram e foram restaurados com coroas.



Helder et al. (37)	Elevação do seio maxilar previamente a colocação de implante	HA/ $\beta$ -TCP 60/40 e HA/ $\beta$ -TCP 20/80	Micro-CT, análise histológica e histomorfométrica	HA/ $\beta$ -TCP 20/80 mostrou potencial osteogênico aumentado em comparação com HA/ $\beta$ -TCP 60/40. Uma maior proporção de TCP contribuiu positivamente para a taxa de remodelação óssea.
Šponer et al. (38)	Revisão femoral com soltura asséptica de uma artroplastia total do quadril	$\beta$ -TCP / MSCs, $\beta$ -TCP, e aloenxertos esponjosos	Radiografia	$\beta$ -TCP / MSCs produziu regeneração óssea comparável à aloenxerto esponjoso (de cabeça femoral) no tratamento de defeitos ósseos do fêmur.
Wang et al. (39)	Tratamento de não união do osso diafisário	Enxerto ósseo autógeno e scaffolds de CTMs/ $\beta$ -TCP	Radiografia	Foi encontrado um resultado clínico semelhante quando utilizado enxerto autógeno e scaffolds de CTMs/ $\beta$ -TCP.
Kobbe et al. (40)	Tratamento de fratura exposta da diáfise femoral e lesão pélvica instável.	Scaffolds de policaprolactona e fosfato tricálcico (mPCL-TCP)	Radiografia e TC	A fusão óssea quase completa do defeito de tamanho crítico e a formação óssea dentro e fora da arquitetura de arcaçouço totalmente interconectada foi confirmada.
Levin e Clark-Perry (41)	Tratamento de defeito ósseo envolvendo até 3 dentes para colocação de implante	Scaffold de fosfato de cálcio bifásico (BCP) de endurecimento in situ: HA + $\beta$ -TCP	Radiografia	A osseointegração dos implantes dentários colocados com o BCP de endurecimento in situ ocorreu sem intercorrências e todos os implantes sobreviveram após o primeiro ano de acompanhamento. No entanto, mais estudos devem ser realizados com tamanho amostral adequado.

## DISCUSSÃO

### Scaffolds de $\beta$ -TCP

Conforme evidenciado por Giuliani et al. (21), Shalash et al. (24), Šponer et al. (30) e Katagiri et al. (32) scaffolds de  $\beta$ -TCP, quando utilizados de forma isolada, possuem um potencial reparador limitado, dada a sua capacidade apenas osteocondutora (34), ou seja, guiando as células osteogênicas que já se encontram no leito receptor (24).

Quando enxertados, scaffolds de  $\beta$ -TCP são invadidos por células osteogênicas e vasos sanguíneos que se distribuem através da sua estrutura porosa, o que favorece a neoformação óssea (42). Quando comparado com scaffolds de hidroxiapatita/colágeno (HAp/Col), uma menor capacidade regenerativa é atribuída aos scaffolds de  $\beta$ -TCP (31).

Scaffolds de  $\beta$ -TCP em formato de partículas ou blocos podem ser utilizados tanto de forma acelular (implantação do scaffold e colonização do mesmo por células vizinhas) quanto de forma híbrida, combinando-o com células *in vitro* (21).

Um maior potencial reparador é relatado quando  $\beta$ -TCP é utilizado de forma combinada com outros métodos ou como carreador de células tronco.

### Scaffolds de $\beta$ -TCP e células-tronco

Scaffolds de  $\beta$ -TCP tem sido utilizado em conjunto com células-tronco devido a capacidade que essas células possuem de se diferenciarem em células de linhagens osteogênicas (30). Scaffolds de  $\beta$ -TCP misturados com células mononucleares derivadas da medula óssea (BMMNCs) e atelocolágeno se mostraram eficazes de forma clínica e radiográfica no tratamento de um cisto ósseo aneurismático do úmero direito. Dezoito meses após a cirurgia, foi possível observar no exame de

ressonância magnética o predomínio de tecidos fibrosos, ósseos e medulares no local, evidenciando a reparação proporcionada pela combinação de BMMNCs, grânulos de  $\beta$ -TCP e atelocolágeno(20).

A capacidade das células-tronco adiposas autólogas (ASCs) aderirem e se proliferam nas estruturas tridimensionais do scaffold de  $\beta$ -TCP foi comprovada no mesmo estudo que utilizou de forma bem-sucedida scaffolds de  $\beta$ -TCP misturados com células-tronco adiposas autólogas (ASCs) e proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rh-BMP-2) na reconstrução mandibular de um paciente acometido com ameloblastoma mandibular. Sinais de formação e remodelação óssea foram identificados na análise histológica e histomorfométrica realizada aos 10 meses. Além disso, grânulos de  $\beta$ -TCP residuais (8,6%) encontravam-se interconectados por pontes de osso recém-formado, composto por: tecido ósseo (36,7%), osteóide (32,4%) e tecido fibroso (23,3%) (23).

Rajan et al. (25) demonstraram em seus estudos a eficácia da utilização do scaffold de  $\beta$ -TCP como carreador de células de reparo tecidual (ixmyelocel-T) ao obter um reparo de 80% do defeito ósseo maxilar do paciente, observado por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT), 4 meses após o enxerto, possibilitando que fossem instalados implantes de forma estável.

Li et al. (28) demonstraram a eficácia da utilização do scaffold de  $\beta$ -TCP como carreador de DPSCs-IPs ao obter completa regeneração óssea de defeitos periodontais causados por periodontite. Os autores observaram diminuição de 3mm na profundidade de sondagem 9 meses após a cirurgia de enxerto em relação a sondagem inicial no paciente 1. Enquanto no paciente 2 foi observada diminuição de 2 mm na profundidade de sondagem 9 meses após a cirurgia de enxerto em relação a sondagem inicial.

Šponer et al. (30) demonstraram em seu estudo que a remodelação óssea foi detectada em todos os pacientes tratados com  $\beta$ -TCP/MSCs, evidenciando a viabilidade, eficiência e segurança da utilização na revisão da artroplastia total do quadril. A análise radiográfica mostrou que a reabsorção do material de enxerto aumentou de próximo a zero em 6 semanas para entre 80% e 100% em 12 meses. A radiolucidez dentro do defeito diminuiu de 10% em 6 semanas para 0% em 12 meses, enquanto o trabeculado ósseo, por sua vez, aumentou de forma constante.

MSC-CM/ $\beta$ -TCP foram capazes de melhorar a vascularização e a formação óssea precoce nas cirurgias de elevação do seio maxilar realizadas por Katagiri et. al, (32) quando comparado com  $\beta$ -TCP sozinho. Por meio de tomografia computadorizada, realizada 6 meses após o implante, não era possível diferenciar os scaffolds de  $\beta$ -TCP. Além disso, não foi observada reabsorção óssea. Na avaliação histológica foi observado osso recém-formado nos dois grupos. Entretanto, mais osteoblastos e osteoclastos foram observados em volta do scaffold remanescente no grupo MSC-CM/ $\beta$ -TCP do que no grupo  $\beta$ -TCP, assim como vascularização e osso recém-formado no centro da área enxertada.

Todos os pacientes tratados MSC/ $\beta$ -TCP obtiveram cicatrização óssea no estudo realizado por Zhuang et al. (33). Callanan et al. (34) encontraram uma taxa de sucesso de 92% na utilização conjunta de fibrina rica em plaquetas (fatores de crescimento osteoindutores),  $\beta$ -TCP (scaffold osteocondutor) e aspirado de medula óssea (células osteogênicas) na cirurgia de fusão póstero-lateral, o que segundo os autores é equivalente a encontrada quando se utiliza enxerto ósseo da crista ilíaca.

O aumento do rebordo alveolar usando MSCs/BCP segundo Gjerde et al. (36) é viável, seguro e previsível, uma vez que a análise histológica revelou a neoformação óssea com a presença de grânulos de BCP (20% de hidroxiapatita (HA) e 80%

de beta fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP)) bem integrados, em degradação, com células multinucleadas (osteoclastos e macrófagos CD68), tecido ósseo neoformado e células de revestimento de osteoblastos em sua superfície. Além disso, os autores obtiveram êxito na instalação de implantes dentários nos sítios mandibulares aumentados. Šponer et al. (38) identificaram em todos os pacientes submetidos a cirurgia de revisão do quadril e tratados com scaffold de  $\beta$ -TCP servindo como carreador de MSCs, scaffold de  $\beta$ -TCP sozinho e aloenxertos esponjosos o correto posicionamento da prótese utilizada e um completo preenchimento do defeito ósseo. A taxa de sucesso encontrada por Wang et al. (39) no tratamento da não união do osso diafisário utilizando scaffold de  $\beta$ -TCP enriquecido com MSCs foi semelhante à encontrada quando enxerto ósseo autólogo foi utilizado.

#### Scaffolds de fosfato de cálcio bifásico (BCP): HA + $\beta$ -TCP

$\beta$ -TCP também pode ser combinado com hidroxiapatita (HA) em diferentes proporções formando um scaffold de fosfato de cálcio bifásico (BCP). Estudos prévios demonstraram a rápida reabsorção do  $\beta$ -TCP em comparação com HA, e posterior precipitação no local de íons cálcio e fosfato liberados da dissolução dos fluidos biológicos durante a precipitação das apatitas biológicas (43). Giuliani et al. (21) constataram o bom desempenho em termos de regeneração óssea e vascularização dos scaffolds (BCP) (30% HA / 70%  $\beta$ -TCP) e Biocoral quando implantados em defeitos ósseos maxilares e comparado com  $\beta$ -TCP sozinho. A análise de Micro CT, feita 6-7 meses depois da cirurgia, detectou uma grande quantidade de osso neoformado com uma distribuição uniforme de vasos sanguíneos nas amostras de HA e  $\beta$ -TCP na proporção de 30/70 e Biocoral, enquanto na amostra de  $\beta$ -TCP sozinho foi detectado uma

pequena quantidade de osso regenerado com poucos vasos sanguíneos localizados principalmente na periferia do bloco.

Mangano et al. (22), identificaram ganho ósseo radiográfico e presença de partículas enxertadas unidas por osso neoformado, sem espaço na interface osso-biomaterial e presença de células inflamatórias na análise histológica realizada 6 meses após o enxerto. Os autores atribuem a eficácia dos scaffolds de BCP (30% HA / 70%  $\beta$ -TCP) em procedimentos de aumento do seio maxilar a biocompatibilidade e osteocondutividade do material. Giuliani et al. (27) identificaram que a morfologia dos scaffolds de fosfato de cálcio bifásico interfere na capacidade osteogênica, sendo que scaffolds em formato de blocos apresentam uma eficiência superior aos scaffolds em formato de grânulos.

Quando comparado com enxerto ósseo bovino inorgânico, aloenxerto ósseo desidratado por solvente mineralizado e enxerto ósseo equino, o BCP (30% HA / (70%  $\beta$ -TCP) apresentou o melhor resultado nos procedimentos de aumento do seio maxilar realizados por Annibali et al. (26). Luongo et al. (29) encontraram resultados positivos utilizando BCP (30% HA / 70%  $\beta$ -TCP) como material de enxerto. Em 14 dos 15 pacientes a quantidade de osso neoformado foi capaz de preencher completamente os defeitos ósseos e permitir a colocação de implantes, dessa forma 14 implantes foram instalados e todos foram restaurados com coroas unitárias. Entretanto, 1 área enxertada sofreu exposição e infecção, o que resultou na perda do material enxertado.

Helder et al. (37) concluíram ao comparar scaffolds de BCP (20% HA / 80%  $\beta$ -TCP) com (60% HA / 40%  $\beta$ -TCP) que um maior concentração de  $\beta$ -TCP afeta positivamente a taxa de remodelação óssea. Levin e Clark-Perry (41) concluíram em seu estudo que a colocação de implantes com enxerto ósseo simultâneo usando o BCP de endurecimento in situ é um procedimento seguro e viável, já que todos os implantes

apresentaram-se estáveis após 12 meses e radiograficamente o volume do rebordo e a altura do osso marginal foram mantidos.

#### $\beta$ -TCP / matriz óssea desmineralizada

Shalash et al. (24) observaram por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico um ganho ósseo maior na área enxertada com  $\beta$ -TCP e matriz óssea desmineralizada (DBM), do que na área enxertada apenas com  $\beta$ -TCP, tal fato se deve à capacidade osteoindutora e osteocondutora da DBM. Apesar disso, os autores concluíram que são necessários mais estudos para validar esse achado. A análise histológica confirma o achado radiográfico, no grupo  $\beta$ -TCP, foram vistas partículas de enxerto remanescentes com formatos e tamanhos variados e osso mineralizado entre e ao redor delas com evidências de remodelação óssea, enquanto no grupo  $\beta$ -TCP e DBM foram encontradas grandes quantidades de tecido ósseo mineralizado e poucos remanescentes do material de enxerto circundados por tecido ósseo neoformado com formação óssea ativa.

#### $\beta$ -TCP / PLGA

Geivelis et al. (35) demonstraram que o enxerto de  $\beta$ -TCP/PLGA foi efetivamente substituído por osso natural tanto no grupo que recebeu a proteção adicional de uma membrana de PLA, quanto no grupo sem membrana, com o volume ganho do rebordo edêntulo tendo sido mantido adequado para a colocação do implante aos 10 meses. A análise histológica evidenciou que substituição do biomaterial e formação óssea foi maior no grupo  $\beta$ -TCP/PLGA com membrana, entretanto, tendo em vista que o estudo foi realizado com apenas 2 pacientes, os autores concluem que são necessários novos estudos com tamanho de amostra adequado para atestar a eficácia da combinação de  $\beta$ -TCP/PLGA.

## mPCL / $\beta$ -TCP

A policaprolactona (PCL), um poliéster alifático reabsorvível (44), combinado com  $\beta$ -TCP e enxerto ósseo autógeno foi eficaz no tratamento de um defeito ósseo de tamanho crítico da diáfise femoral realizado por Kobbe et al. (40). O exame radiográfico mostrou formação óssea após 12 meses, enquanto a tomografia computadorizada confirmou a fusão óssea quase completa, com formação óssea dentro e fora da arquitetura do scaffold mPCL-TCP e sua degradação parcial. Os autores atribuem esse fato a adequada propriedade mecânica e cinética de degradação do mPCL /  $\beta$ -TCP, o que possibilita uma maior adesão e proliferação de células no interior do scaffold. Apesar do resultado satisfatório, este estudo contou com uma amostra composta por apenas um paciente, dessa forma são necessários mais estudos para validar essa técnica que segundo os autores é uma forte candidata a aplicações clínicas futuras.

## CONCLUSÃO

Scaffolds de  $\beta$ -TCP apresentam potencial osteocondutor quando utilizados de forma isolada. Seu papel como arcabouço biocompatível, capaz de promover adesão e proliferação celular e de vasos sanguíneos foi comprovada nesta revisão. Sua combinação com outros biomateriais, células tronco, ou ainda sua utilização como carreador de células osteogênicas foi demonstrada e sua aplicação clínica foi confirmada como viável e segura em humanos.



## REFERÊNCIAS

1. Busuttill Naudi K, Ayoub A, McMahon J, Di Silvio L, Lappin D, Hunter KD, et al. Mandibular reconstruction in the rabbit using beta-tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) scaffolding and recombinant bone morphogenetic protein 7 (rhBMP-7) – Histological, radiographic and mechanical evaluations. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012;40(8):e461–9.
2. Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The Biology of Bone Grafting. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2005;13(1):77–86.
3. T. A, C. J. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal* 2001;10(0):S96–101.
4. Cornell CN, Lane JM. Current Understanding of Osteoconduction in Bone Regeneration. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1998;355S:S267–73.
5. Lane J M, Tomin E, Bostrom M P G. Biosynthetic Bone Grafting. *Clinical Orthopaedics And Related Research* 1999; 367: 107-117.
6. Keating J F, Mcqueen M M. SUBSTITUTES FOR AUTOLOGOUS BONE GRAFT IN ORTHOPAEDIC TRAUMA. *The Journal Of Bone And Joint Surgery* 2001, 83 (1): 3-8.
7. Stevenson S. BIOLOGY OF BONE GRAFTS. *Orthopedic Clinics of North America* 1999;30(4):543–52.
8. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield MLVH. Autogenous Iliac Crest Bone Graft: Complications and Functional Assessment. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1997;339:76–81.
9. Moussa NT, Dym H. Maxillofacial Bone Grafting Materials. *Dental Clinics* 2020;64(2):473–90.
10. Picciolo G, Peditto M, Irrera N, Pallio G, Altavilla D, Vaccaro M, et al. Preclinical and Clinical Applications of Biomaterials in the Enhancement of Wound Healing in Oral Surgery: An Overview of the Available Reviews. *Pharmaceutics* 2020;12(11):1018.

11. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. *Biomaterials research* 2017;21:9.
12. Kim, J-A; Lim J, Naren R, Yun H-S, Park E K. Effect of the biodegradation rate controlled by pore structures in magnesium phosphate ceramic scaffolds on bone tissue regeneration in vivo. *Acta Biomaterialia* 2016, 44: 155-167.
13. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 2005, 26 (27): 5474-5491.
14. Rahaman MN, Day DE, Sonny Bal B, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia* 2011;7(6):2355–73.
15. Xiao D, Zhang J, Zhang C, Barbieri D, Yuan H, Moroni L, Feng G. The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved. *Acta Biomaterialia* 2020, 106: 22-33.
16. Perić Kačarević Ž, Rider P, Alkildani S, Retnasingh S, Pejakić M, Schnettler R, et al. An introduction to bone tissue engineering. *The International Journal of Artificial Organs*. 2019;43(2):69–86.
17. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates. *Journal of Materials Science* 2007;42(4):1061–95.
18. Bohner M, Santoni BLG, Döbelin N.  $\beta$ -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomaterialia* 2020;113:23–41.
19. CHEN D, SHEN H, HE Y, CHEN Y, WANG Q, LU J, et al. Synergetic effects of hBMSCs and hPCs in osteogenic differentiation and their capacity in the repair of critical-sized femoral condyle defects. *Molecular Medicine Reports* 2014;11(2):1111–9.
20. Bulgin D, Irha E, Hodzic E, Nemeč B. Autologous bone marrow derived mononuclear cells combined with  $\beta$ -tricalcium phosphate and absorbable atelocollagen for a treatment of

aneurysmal bone cyst of the humerus in child. *Journal of Biomaterials Applications* 2012;28(3):343–53.

21. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, et al. In Vivo Regenerative Properties of Coralline-Derived (Biocoral) Scaffold Grafts in Human Maxillary Defects: Demonstrative and Comparative Study with Beta-Tricalcium Phosphate and Biphasic Calcium Phosphate by Synchrotron Radiation X-Ray Microtomography. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2013;16(5):736–50.

22. Mangano C, Sinjari B, Shibli JA, Mangano F, Hamisch S, Piattelli A, et al. A Human Clinical, Histological, Histomorphometrical, and Radiographical Study on Biphasic HA-Beta-TCP 30/70 in Maxillary Sinus Augmentation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2013;17(3):610–8.

23. Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, Patrikoski M, Jokinen J, Nieminen E, et al. Adipose Stem Cell Tissue–Engineered Construct Used to Treat Large Anterior Mandibular Defect: A Case Report and Review of the Clinical Application of Good Manufacturing Practice–Level Adipose Stem Cells for Bone Regeneration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;71(5):938–50.

24. Shalash MA, Rahman HA, Azim AA, Neemat AH, Hawary HE, Nasry SA. Evaluation of horizontal ridge augmentation using beta tricalcium phosphate and demineralized bone matrix: A comparative study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2013;5(5):e253-9.

25. Rajan A, Eubanks E, Edwards S, Aronovich S, Travan S, Rudek I, et al. Optimized Cell Survival and Seeding Efficiency for Craniofacial Tissue Engineering Using Clinical Stem Cell Therapy. *Stem Cells Translational Medicine* 2014;3(12):1495–503.

26. Annibali S, Iezzi G, Sfasciotti GL, Cristalli MP, Voza I, Mangano C, et al. Histological and Histomorphometric Human Results of HA-Beta-TCP 30/70 Compared to Three Different

Biomaterials in Maxillary Sinus Augmentation at 6 Months: A Preliminary Report. *BioMed Research International* 2015;2015:1–7.

27. Giuliani A, Manescu A, Mohammadi S, Mazzoni S, Piattelli A, Mangano F, et al. Quantitative Kinetics Evaluation of Blocks Versus Granules of Biphasic Calcium Phosphate Scaffolds (HA/ $\beta$ -TCP 30/70) by Synchrotron Radiation X-ray Microtomography. *Implant Dentistry* 2016;25(1):6–15.

28. Li Y, Zhao S, Nan X, Wei H, Shi J, Li A, et al. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. *Stem Cell Research & Therapy* 2016;7(1).

29. Luongo F, Mangano FG, Macchi A, Luongo G, Mangano C. Custom-Made Synthetic Scaffolds for Bone Reconstruction: A Retrospective, Multicenter Clinical Study on 15 Patients. *BioMed Research International* 2016;2016:1–12.

30. Šponer P, Filip S, Kučera T, Brtková J, Urban K, Palička V, et al. Utilizing Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffold in Human Bone Defects: A Prospective, Controlled Feasibility Trial. *BioMed Research International* 2016;2016:1–12.

31. Sotome S, Ae K, Okawa A, Ishizuki M, Morioka H, Matsumoto S, et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: A randomized controlled study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2016;21(3):373–80.

32. Katagiri W, Watanabe J, Toyama N, Osugi M, Sakaguchi K, Hibi H. Clinical Study of Bone Regeneration by Conditioned Medium From Mesenchymal Stem Cells After Maxillary Sinus Floor Elevation. *Implant Dentistry* 2017;26(4):607–12.

33. Zhuang Y, Gan Y, Shi D, Zhao J, Tang T, Dai K. A novel cytotherapy device for rapid screening, enriching and combining

mesenchymal stem cells into a biomaterial for promoting bone regeneration. *Scientific Reports* 2017;7(1):15463.

34. Callanan TC, Breceovich AT, Steiner CD, Xavier F, Iorio JA, Abjornson C, et al. Single-center, consecutive series study of the use of a novel platelet-rich fibrin matrix (PRFM) and beta-tricalcium phosphate in posterolateral lumbar fusion. *European Spine Journal* 2018;28(4):719–26.

35. Geivelis MM, Lingen MW, Takemura A. Evaluation of In Situ Hardening  $\beta$ -Tricalcium Phosphate/Poly(lactic-co-glycolide) Bone Substitute Used in Edentulous Ridge Preservation for Late Implant Placement: Case Series. *Clinical Advances in Periodontics* 2018;9(2):55–8.

36. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem cell research & therapy* 2018;9(1):213.

37. Helder MN, van Esterik FAS, Kwehandjaja MD, ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Schulten EAJM. Evaluation of a new biphasic calcium phosphate for maxillary sinus floor elevation: Micro-CT and histomorphometrical analyses. *Clinical Oral Implants Research* 2018;29(5):488–98.

38. Šponer P, Kučera T, Brtková J, Urban K, Kočí Z, Měříčka P, et al. Comparative Study on the Application of Mesenchymal Stromal Cells Combined with Tricalcium Phosphate Scaffold into Femoral Bone Defects. *Cell Transplantation*. 2018 Sep 11;27(10):1459–68.

39. Wang X, Chu W, Zhuang Y, Shi D, Tao H, Jin C, et al. Bone Mesenchymal Stem Cell-Enriched  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffold Processed by the Screen-Enrich-Combine Circulating System Promotes Regeneration of Diaphyseal Bone Non-Union. *Cell Transplantation*. 2018 Dec 17;28(2):212–23.

40. Kobbe P, Laubach M, Hutmacher DW, Alabdulrahman H, Sellei RM, Hildebrand F. Convergence of scaffold-guided bone regeneration and RIA bone grafting for the treatment of a

critical-sized bone defect of the femoral shaft. *European Journal of Medical Research*. 2020 Dec;25(1).

41. Levin L, Clark-Perry D. Use of a Novel In Situ Hardening Biphasic Alloplastic Bone Grafting Material for Guided Bone Regeneration Around Dental Implants: A Prospective Case Series. *Clinical Advances in Periodontics*. 2020 Dec 15;12(1):12–6.

42. Dong J, Uemura T, Shirasaki Y, Tateishi T. Promotion of bone formation using highly pure porous  $\beta$ -TCP combined with bone marrow-derived osteoprogenitor cells. *Biomaterials*. 2002 Dec;23(23):4493–502.

43. Daculsi G, Legeros RZ, Nery E, Lynch K, Kerebel B. Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: Ultrastructural and physicochemical characterization. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1989;23(8):883–94.

44. Causa F, Netti PA, Ambrosio L, Ciapetti G, Baldini N, Pagani S, et al. Poly- $\epsilon$ -caprolactone/hydroxyapatite composites for bone regeneration: In vitro characterization and human osteoblast response. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006 Jan;76A(1):151–6.

## APÊNDICES

### Apêndice A: Estratégia de busca em bases de dados

**Tabela 3: Detalhamento da estratégia de busca individual aplicada nas bases de dados**

Base de dados	Busca	Referências
MEDLINE via PubMed	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	595
Embase	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	371
Scopus	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	900
Web of Science	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	25
LILACS	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	3
LIVIVO	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	120
Dentistry & Oral Sciences Source - DOSS	("tissue scaffold" OR "tissue scaffolds" OR "tissue scaffolding" OR "tissue scaffoldings") and ("bone repair" OR "bone regeneration" OR "bone healing") and ("calcium phosphate" OR "calcium phosphates")	89

## Apêndice B: Análise do risco de viés

**Tabela 4: Lista de Verificação do Instituto Joanna Briggs para séries de casos**

Autor (ano)	Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	A série de casos teve a inclusão completa dos participantes?	Houve um relato claro dos dados demográficos dos participantes do estudo?	Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	Houve um relatório claro das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) apresentado(s)?	A análise estatística foi apropriada?	Risco de viés
Mangano et al. (2013)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Não	Sim	Moderado
Giuliani et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Não	Sim	Moderado
Li et al. (2016)	Sim	Sim	Pouco claro	Não	Não	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Não	Sim	Sério
Luongo et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Moderado
Zhuang et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo
Callanan et al. (2018)	Sim	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Moderado
Gevelis et al. (2018)	Não	Pouco claro	Sim	Não	Não	Pouco claro	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sério
Gjerde et al. (2018)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Moderado
Levin e Clark-Perry (2020)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo







## ANEXOS

### Anexo A: Normas da revista

#### Diretrizes do autor

A BJHR aceita apenas artigos originais, não publicados em outros periódicos. Aceitamos artigos apresentados em eventos, desde que essas informações sejam disponibilizadas pelos autores.

As normas para formatação e preparação de originais são:

- Máximo de 20 páginas;
  - Máximo de 8 autores;
  - Fonte Times New Roman tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5;
  - Figuras e Tabelas devem aparecer junto ao texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deve vir logo acima dos elementos gráficos) e fonte (que deve vir logo abaixo do elemento gráfico).
  - Título em português e inglês, no início do arquivo, com fonte 14;
  - Resumo, acompanhado de palavras-chave, com espaçamento simples, logo abaixo do título;
  - O arquivo submetido não deve conter a identificação dos autores.
-

Ao receber os originais, o editor faz uma avaliação prévia da adequação do conteúdo e verificação de plágio e envia, no prazo de uma semana após o recebimento, para análise de pelo menos dois revisores externos, que podem: aceitar o artigo, aceitar com modificações, requerer modificações e solicita uma nova versão para correção ou recusa do artigo.

Esta revista adota como política editorial as diretrizes de boas práticas de publicação científica da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Administração (ANPAD), disponíveis em:  
[http://www.anpad.org.br/diversos/boas\\_praticas.pdf](http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf).

Taxa de publicação:

- Esta revista não cobra taxa de submissão;
- Este trabalho cobra a publicação de artigos, no valor de R\$ 490,00 por artigo a ser publicado.

Declaração de privacidade

- O conteúdo dos artigos é de responsabilidade exclusiva dos autores.
- É permitida a reprodução total ou parcial do conteúdo dos trabalhos, desde que citada a fonte.
- Artigos com plágio serão rejeitados, e o autor do plágio perderá o direito de publicar nesta revista.
- Os nomes e endereços informados nesta revista serão utilizados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação e não estão disponíveis para outros fins ou para terceiros.
- Assim que você enviar os artigos, os autores cedem os direitos autorais de seus artigos à BJHR.

- Caso se arrependa da submissão, o autor tem o direito de solicitar à BJHR que não publique seu artigo.
- No entanto, essa solicitação deve ocorrer em até dois meses antes da divulgação do número em que o trabalho será publicado.
- A BJHR usa a licença Creative Commons CC BY. Informações sobre esta licença podem ser encontradas em: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/br/>