

Materiais Sintéticos e Impressão 3D na Regeneração Óssea Alveolar

Synthetic Materials and 3D Printing using in Alveolar Bone Regeneration

Materiales Sintéticos e Impresión 3D en Regeneración Ósea Alveolar

Débora de Paula **NEVES**

*Mestranda do Programa de Mestrado em Clínica Odontológica, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE,
19050-920 Presidente Prudente - SP – Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2480-9392>*

Carolina dos Santos **SANTINONI**

*Docente do Programa de Mestrado em Clínica Odontológica, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE,
19050-920 Presidente Prudente - SP – Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-5153-2419>*

Graziela Garrido **MORI**

*Docente do Programa de Mestrado em Clínica Odontológica, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE,
19050-920 Presidente Prudente - SP – Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-8690-5294>*

Resumo

Introdução: Na odontologia, a perda do osso alveolar é uma das principais características da doença periodontal. A busca pelo reparo e/ou regeneração deste tecido é constante. Atualmente com o desenvolvimento de tecnologias como a impressão 3D, *scaffolds* são confeccionados para promover a regeneração óssea alveolar. Objetivo: Esta revisão teve como objetivo abordar a utilização de materiais sintéticos na confecção de *scaffolds* e na impressão 3D como alternativa para a regeneração do tecido ósseo alveolar. Revisão de Literatura: O uso e a capacidade dos materiais sintéticos para promover a regeneração óssea alveolar são evidentes na literatura; entretanto, a técnica, o tratamento e o biomaterial ideais para a regeneração óssea alveolar ainda não foram estabelecidos. Fosfato de cálcio, hidroxiapatita, ácido polilático (PLA) e ácido polilático-glicólico (PLGA) estão entre os biomateriais mais utilizados. Cada biomaterial possui suas propriedades que devem ser consideradas no momento da seleção, porém os melhores resultados têm sido obtidos pela combinação desses biomateriais. A impressão 3D permite a combinação precisa desses materiais para a confecção de *scaffolds*, proporcionando ambientes favoráveis ao desenvolvimento dos tecidos promovendo a regeneração óssea alveolar. Considerações Finais: Os biomateriais sintéticos e o uso da impressão 3D apresentam resultados promissores, podendo ser considerados excelentes alternativas para a promoção da regeneração óssea alveolar.

Descritores: Materiais Biocompatíveis; Regeneração Óssea; Bioimpressão; Polímeros; Engenharia Tecidual.

Abstract

Introduction: In dentistry, alveolar bone loss is one of the main characteristics of periodontal disease. The search for repair and/or regeneration of this tissue is constant. Currently, with the development of technologies such as 3D printing, scaffolds are made to promote alveolar bone regeneration. Objective: This review aimed to address the use of synthetic materials in the making of scaffolds and 3D printing as an alternative for the regeneration of alveolar bone tissue. Literature Review: The use and ability of synthetic materials to promote alveolar bone regeneration are evident in the literature; however, the ideal technique, treatment and biomaterial for alveolar bone regeneration have not yet been established. Calcium phosphate, hydroxyapatite, polylactic acid (PLA) and polylactic-glycolic acid (PLGA) are among the most used biomaterials. Each biomaterial has its properties that must be considered at the time of selection, but the best results have been obtained by combining these biomaterials. 3D printing allows the precise combination of these materials for making scaffolds, providing favorable environments for tissue development, promoting alveolar bone regeneration. Final Considerations: Synthetic biomaterials and the use of 3D printing show promising results, and can be considered excellent alternatives for promoting alveolar bone regeneration.

Descriptors: Biocompatible Materials; Bone Regeneration; Bioprinting; Polymers; Tissue Engineering.

Resumen

Introducción: En odontología, la pérdida de hueso alveolar es una de las principales características de la enfermedad periodontal. La búsqueda de reparación y/o regeneración de este tejido es constante. Actualmente con el desarrollo de tecnologías como la impresión 3D se fabrican andamios para promover la regeneración del hueso alveolar. Objetivo: Esta revisión tuvo como objetivo abordar el uso de materiales sintéticos en la fabricación de andamios y en la impresión 3D como alternativa para la regeneración del tejido óseo alveolar. Revisión de la literatura: el uso y la capacidad de los materiales sintéticos para promover la regeneración del hueso alveolar son evidentes en la literatura; sin embargo, aún no se ha establecido la técnica, el tratamiento y el biomaterial ideales para la regeneración del hueso alveolar. El fosfato de calcio, la hidroxiapatita, el ácido polilático (PLA) y el ácido polilático-glicólico (PLGA) se encuentran entre los biomateriales más utilizados. Cada biomaterial tiene sus propiedades que deben ser consideradas en el momento de la selección, pero los mejores resultados se han obtenido combinando estos biomateriales. La impresión 3D permite la combinación precisa de estos materiales para la fabricación de andamios, brindando ambientes favorables para el desarrollo de tejidos, favoreciendo la regeneración del hueso alveolar. Consideraciones finales: Los biomateriales sintéticos y el uso de la impresión 3D presentan resultados prometedores y pueden considerarse excelentes alternativas para promover la regeneración óssea alveolar.

Descriptores: Materiales Biocompatibles; Regeneración Ósea; Bioimpresión; Polímeros; Ingeniería de Tejidos.

INTRODUÇÃO

Uma das características da doença periodontal é a destruição do osso alveolar e dos tecidos periodontais. Gengiva, ligamento periodontal, osso e cimento são destruídos, podendo acarretar a perda dos dentes¹. Ademais, envelhecimento, osteoporose, traumas, neoplasias e defeitos congênitos também podem ser marcados por perda óssea².

Diversas técnicas e materiais têm sido

desenvolvidos no decorrer dos anos com a finalidade de promover o reparo ou regeneração dos tecidos periodontais³. Dentre as terapias atuais podemos incluir desde uma abordagem mais conservadora que compreende desde raspagem e debridamento cirúrgico associado ao condicionamento radicular que podem por si só promover o reparo dos tecidos periodontais até enxertos combinados ou não com membranas de tecido, que estimulam a

formação de um novo osso⁴.

Para realização dos enxertos ou substituição óssea, os materiais disponíveis e geralmente utilizados são os autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos como materiais de origem natural, e os aloplastos como materiais de origem sintética. Esses materiais devem ser biocompatíveis, moldáveis, ter boa integração com o osso e propriedades mecânicas adequadas, podendo atuar como estruturas osteogênicas, osteoindutoras e/ou osteoindutivas³.

Os autoenxertos são considerados o “padrão ouro” e é o método mais utilizado no dia-a-dia clínico⁵. Nesses casos, o material de enxerto é obtido do mesmo indivíduo, podendo o local doador ser extra ou intraoral^{3,5}. No entanto, a qualidade do local doador, um volume de osso limitado e suprimento inadequado de sangue no tecido são limitações desse tipo de enxerto e podem tornar a reabsorção imprevisível⁵.

Nos aloenxertos, o material de enxerto é originário de outro indivíduo da mesma espécie, podendo ser osso fresco e/ou congelado, osso seco congelado (FDBA) ou osso liofilizado desmineralizado (DFDBA). Em outros casos, o material do enxerto é de origem animal, sendo chamado de xenoenxertos. Como exemplos temos a hidroxiapatita bovina, osso suíno, osso equino e o carbonato de cálcio coralino³. A transmissão de patógenos do doador para o hospedeiro e a possibilidade de rejeição imunológica, são as principais desvantagens dos aloenxertos e xenoenxertos^{5,6}.

Outra alternativa para a regeneração óssea é a aplicação de aloplastos, isto é, biomateriais sintéticos biocompatíveis que são utilizados como substitutos ósseos. Diferentes dos enxertos citados anteriormente, não necessitam de área doadora e não possuem o risco de transmissão de doenças infectocontagiosas entre o doador e hospedeiro⁷, pois se tratam de materiais sintéticos feitos de polímeros, cerâmicas ou metais. Porém, apresentam como desvantagens uma integração não ideal com tecido do local do defeito, além da chance de falhas devido a fadiga ou infecção causada durante sua implantação. Seu uso também é limitado em locais de alta tensão ou carga mecânica^{5,6}.

A regeneração periodontal consiste na formação de novos tecidos de suporte do dente, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar⁸. No processo de regeneração quatro tipos de células estão envolvidos, sendo as células do ligamento periodontal, células do osso alveolar e cementoblastos responsáveis

pela regeneração do tecido periodontal e as células epiteliais responsáveis por regenerar os tecidos moles⁴.

É comum durante a terapia periodontal ocorrer a formação de epitélio juncional longo, devido a taxa de migração das células epiteliais serem mais acelerada que a das demais células^{9,10}. Com isso, ocorre a infiltração das células epiteliais no defeito, promovendo o reparo, porém, a regeneração dos outros tecidos é retardada, formando assim uma arquitetura tecidual incomum, com perda de função^{11,12}. A fim de impedir a infiltração das células epiteliais e a formação de epitélio juncional longo, são implantadas membranas ou materiais para guiar esse processo, sendo denominado de Regeneração Tecidual Guiada (GTR)^{11,13}. Ao limitar a infiltração das células epiteliais, os outros tipos de células com potencial regenerativo podem se estabelecer, promovendo ao final a regeneração dos tecidos por completo¹⁴.

Os biomateriais sintéticos têm sido amplamente utilizados em regeneração tecidual e óssea guiada. Os polímeros atuam como materiais de barreira permitindo que as células ósseas e do ligamento periodontal repovoem o defeito antes das células epiteliais³; as cerâmicas ou metais sintéticos, por sua vez, tem a finalidade de melhorar as propriedades estruturais¹⁵. Ambos são frequentemente combinados afim de obter biomateriais com propriedades osteoindutivas e com desempenho mecânico melhores, taxa de degradação ajustável e melhor adesão celular^{11,16}.

O uso das tecnologias disponíveis atualmente possibilita a produção de estruturas extremamente semelhantes à matriz extracelular do tecido. Essas estruturas chamadas de *scaffolds*, consistem em espécie de moldes/suportes combinados ou não com fatores de crescimento, cultivo de células e genes^{5,6,17}, e que possibilitam a distribuição de drogas, material genético ou fatores biológicos de forma controlada¹⁸, sendo utilizados como suporte e estímulo para o desenvolvimento de novos tecidos na regeneração óssea e tecidual¹⁷. Vários são os métodos de fabricação dessas estruturas para a regeneração óssea, incluindo a liofilização¹⁹, replicação de esponja⁴, eletrofiliação²⁰, espuma de gás²¹, transformação de fase²², lixiviação de sal²³, além dos métodos de manufatura aditivos, como a impressão 3D que tem se destacado recentemente²⁴⁻²⁶.

Evidências clínicas mostram que a aplicação de *scaffolds* favorece o reparo ósseo e a osteogênese²⁷.

Diante do surgimento e evolução da

engenharia de tecidos com uma gama de materiais e tecnologias que permitem promover a regeneração tecidual guiada, torna-se importante o conhecimento dessas novas possibilidades bem como o seu uso principalmente na regeneração óssea alveolar. Dessa forma, o objetivo desta revisão é revisar o uso dos materiais sintéticos para a confecção de *scaffolds* e para a impressão 3D como alternativa para a regeneração do tecido ósseo alveolar.

MATERIAL E MÉTODO

Os *scaffolds* são arcabouços utilizados como suporte no desenvolvimento de células e tecidos, buscando criar um ambiente o mais próximo possível da matriz extracelular natural²⁸.

Para desempenhar bem o seu papel, fatores importantes devem ser considerados durante o projeto e a confecção do *scaffold*. Esses fatores incluem a composição do material, arquitetura e mecânica estrutural, propriedades e textura da superfície, suas composições químicas e propriedades de degradação, bem como a composição e propriedade dos demais componentes biológicos adicionados ao *scaffold* e as mudanças que ocorrerão em todos esses fatores com o passar do tempo²⁹⁻³¹.

Na engenharia óssea, requisitos mínimos devem ser cumpridos para que um *scaffold* promova a regeneração óssea. É importante que o *scaffold* tenha um alto módulo de elasticidade, fornecendo suporte mecânico temporário sem apresentar fadiga ou falha, de forma que fique retido no espaço para o qual foi designado e também possa fornecer espaço suficiente para o crescimento adequado dos tecidos^{32,28}.

O osso alveolar, sob constante carga fisiológica, é capaz de se remodelar *in vivo*. Logo, é necessário que o *scaffold* possua degradação e cinética controladas, de forma que um *scaffold* biorreabsorvível retenha suas propriedades físicas por ao menos 3 a 6 meses, permitindo o cultivo de células nos primeiros 3 meses – caso não seja implantado de imediato; e mais 3 meses para seu desenvolvimento no hospedeiro²⁸. Dessa forma, o *scaffold* deve fornecer resistência mecânica e rigidez suficientes para o desenvolvimento das células e tecidos¹⁶, até que o osso seja totalmente remodelado e assuma o seu papel estrutural, substituindo toda a matriz do *scaffold*, que ao final deve ser metabolizado sem nenhuma reação de corpo estranho (12 a 18 meses)²⁸.

De forma geral, a estrutura de um *scaffold* no momento da sua implantação deve

corresponder o mais próximo possível ao tecido do hospedeiro²⁸. Dentre os vários materiais disponíveis para o planejamento de *scaffolds* na regeneração óssea alveolar temos os materiais sintéticos, que incluem as biocerâmicas e os polímeros sintéticos, os quais são o alvo desta revisão.

Biocerâmicas

As biocerâmicas consistem em materiais cristalinos sintéticos, sólidos, inorgânicos e não metálicos³³, que apresentam como vantagens a biocompatibilidade, estabilidade dimensional e não ser tóxicos aos tecidos³⁴. As biocerâmicas incluem o vidro bioativo, derivados do fosfato de cálcio como a hidroxiapatita, o fosfato tricálcico, e o sulfato de cálcio^{3,4,15,17,34,35}.

o Vidro bioativo

O vidro bioativo consiste em uma vitrocerâmica composta por dióxido de silício, óxido de cálcio, óxido de sódio e pentóxido de fósforo¹¹. É um material biocompatível, bioativo, com capacidade de biomineralização, forte ligação química com tecido ósseo do hospedeiro, com propriedades osteocondutoras e osteoprodutivas e ainda capaz de induzir a angiogênese³⁶. Após sua implantação, um gel rico em silício é formado entre a superfície da cerâmica e a camada externa, formando uma camada semelhante a hidroxiapatita servindo como superfície de ligação para as células osteogênicas e fibras de colágeno^{3,37,38}.

Estudos recentes mostraram que o vidro bioativo induz as células osteoprogenitoras a migrarem para a estrutura do enxerto, promovendo a diferenciação celular, estimulando as células ósseas à regeneração ou reparo^{39,40}. Além disso, induzem a proliferação dos cementoblastos⁴¹.

O vidro bioativo comercializado como PerioGlass® (NovaBone Products LLC, Alachua, FL, EUA) foi capaz de inibir o crescimento negativo do tecido epitelial, promovendo a regeneração óssea alveolar⁴². Da mesma forma em avaliação clínica o uso do vidro bioativo apresentou bons resultados, promovendo melhora significativa nos quadros de periodontite agressiva generalizada⁴³. Porém, apesar dos bons resultados clínicos, seu uso ainda apresenta algumas limitações com relação à aspectos histológicos humanos, onde o mesmo apresentou uma regeneração periodontal limitada^{44,45}. Entretanto, o seu uso em *scaffold* combinado com outros biomateriais e polímeros apresentou características melhores, maior atividade antibacteriana, bioatividade e degradação controlada. A diferenciação e mineralização dos osteoblastos primários ocorreram mesmo na ausência de

suplementos osteogênicos⁴⁶.

Sowmya et al.² avaliaram o efeito de *scaffolds* com três camadas, combinando quitosana, ácido poli-lactico-glicólico (PLGA) e vidro bioativo em defeitos ósseos em maxilares de coelhos afim de obter a regeneração completa dos tecidos duros e moles do ligamento periodontal. A cicatrização completa e nova deposição de osso alveolar foi observada. Esses resultados sugerem que as limitações encontradas no uso do vidro bioativo talvez possam ser sanadas pela sua combinação com outros componentes na confecção dos *scaffolds*.

o Fosfatos de cálcio

Os fosfatos de cálcio têm sido muito utilizados na engenharia dos tecidos por possuir muitas propriedades favoráveis, sendo semelhante à porção inorgânica do tecido ósseo natural^{3,4,17}. Esses materiais induzem a uma resposta biológica similar àquela gerada na remodelação óssea, ou seja, reabsorção juntamente com a formação de um novo osso⁴.

A hidroxiapatita e o fosfato tricálcico são os biomateriais de fosfato de cálcio mais utilizados para a regeneração óssea alveolar^{4,47}. De forma geral, esses materiais são biocompatíveis, bioativos, possuem altas propriedades mecânicas e boas propriedades osteocondutoras, alta biorreabsorção, e fornecem suporte para fixação, diferenciação e proliferação das células³⁶.

Mayer et al.⁴⁸ realizaram um estudo clínico randomizado em humanos e observaram que a combinação do fosfato tricálcico e a hidroxiapatita, juntamente com sulfato de cálcio proporcionou maior estabilidade de dimensão horizontal em rebordos alveolares após extração quando comparados ao processo de cura normal. Esses resultados sugerem um grande potencial da combinação destes materiais na regeneração óssea, uma vez que apresentam composição química semelhante as apatitas ósseas naturais.

o Fosfato tricálcico (TCP)

O fosfato tricálcico possui duas fases cristalográficas: α -TCP e β -TCP, sendo a fase β a mais atrativa devido sua boa biocompatibilidade e osteocondutividade^{3,4,11}.

Esse material apresenta potencial de regeneração óssea semelhante aos enxertos autólogos⁴⁹. Porém, um estudo utilizando β -TCP na regeneração periodontal observou que apesar da melhora nos aspectos clínicos, seu uso pareceu não regenerar cemento, ligamento periodontal e osso⁵⁰, o que pode ser justificado por suas propriedades mecânicas deficientes, além da taxa de reabsorção que pode ser muito

rápida em grandes defeitos ósseos⁴.

Ainda há controvérsias quanto a taxa de degradação do fosfato tricálcico devido à ausência de osteoclastos ao redor destes materiais, mas acredita-se que sua reabsorção ocorra através da dissolução por fluidos biológicos ou por mediação de células gigantes semelhantes aos osteoclastos^{51,52}. A taxa de dissolução deste material depende também de parâmetros como o seu processo de sinterização, porosidade e pureza da matéria-prima⁵³.

A fim de tentar controlar a degradação desses materiais, diferentes fosfatos de cálcio, em especial a hidroxiapatita têm sido misturados para a produção de *scaffolds*, o que parece ser efetivo^{48,54}.

Yeo et al.⁵⁵ avaliaram o uso de *scaffolds* de fosfato tricálcico (TCP) combinado com polímero de policaprolactona (PCL) comparado ao uso de enxerto autógeno para reconstrução de grandes defeitos alveolares em mandíbulas de porco, e observaram que o uso de *scaffolds* combinados aumentaram 51% a fração do volume ósseo. Da mesma forma, Deschamps et al.⁵⁶ observaram que *scaffolds* de β -TCP revestidos com colágeno e ácido polilático (PDLLA) apresentaram maior resistência a compressão quando comparados àqueles não revestidos, sugerindo que a combinação aumenta a resistência mecânica desses materiais porosos e o uso do colágeno aumenta a migração celular.

o Hidroxiapatita (HA)

A hidroxiapatita é um dos biomateriais sintéticos mais utilizados para a regeneração óssea alveolar^{47,57}, devido sua composição e estrutura semelhante ao tecido ósseo natural⁵⁸. Possui uma ligação química direta com o tecido ósseo, dando origem a uma espécie de matriz óssea composta por minerais e fibras colágenas que aumentam a ligação à interface⁵⁹ fazendo com que osteoblastos fixem-se na superfície desses materiais formando tecido osteóide que após maturação torna-se osso totalmente mineralizado⁶⁰.

De forma geral a hidroxiapatita é um biomaterial sintético biocompatível, bioativo, com capacidade de fornecer excelente resistência mecânica ao *scaffold* e com propriedades osteoindutoras e osteocondutoras³⁶.

Garagiola et al.⁶¹ revisaram as propriedades mecânicas da hidroxiapatita em relação aos outros materiais sintéticos e concluíram que a hidroxiapatita possui ótimas características mecânicas. Porém, tem como desvantagem uma taxa de degradação muito

lenta, que limita o seu uso sozinho⁶². Assim como o fosfato tricálcico, a taxa de degradação da hidroxiapatita depende de vários fatores, como por exemplo, do método de formação da cerâmica, sua estrutura cristalográfica, porosidade e também a temperatura de processamento. Quanto mais baixa a temperatura de processamento, mais porosa é a hidroxiapatita e mais lenta é a reabsorção^{63,64}.

Lee et al.⁶⁵ avaliaram histologicamente o uso de *scaffolds* de hidroxiapatita em defeitos periodontais de parede única e observaram uma nova formação óssea, porém muito limitada. Essa limitação foi relacionada a ausência de uma membrana de barreira associada ao enxerto, e ao lento processo de biodegradação da hidroxiapatita que neste caso se manteve estável no defeito. Essas observações parecem fazer sentido, pois Han et al.⁶⁶ ao avaliarem um novo tipo de membrana de hidroxiapatita (HA) com ácido polilático (PLA) afim de obter função dupla de barreira e osteoindução em defeitos de mandíbula de ratos, observaram a expressão de marcadores ósseos e a formação de osso com qualidade, além disso, a superfície de hidroxiapatita enxertou mais células do que a superfície de PLA, sugerindo que o uso da hidroxiapatita realmente deve ser combinado com outros biomateriais afim de suprir suas deficiências, promovendo a regeneração óssea alveolar.

o Sulfato de cálcio

O sulfato de cálcio também conhecido como “gesso”⁴ possui resistência a compressão maior do que o osso esponjoso⁶⁷. Esses materiais geralmente são utilizados como material de barreira complementando outros biomateriais de enxerto^{3,68}.

Na Odontologia, o sulfato de cálcio tem sido utilizado como preenchimento injetável para aumento dos seios de face e regeneração óssea alveolar em pequenos defeitos periodontais⁶⁹, como na preservação do alvéolo após exodontia e regeneração óssea associada a implantes^{70,71}. Apesar do grande uso, seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado⁴⁸, mas algumas evidências mostram que após ser completamente degradado pelos fluidos biológicos, o sulfato de cálcio deixa depósitos remanescentes de fosfato de cálcio que estimulam o crescimento ósseo⁷². A porosidade e higroscopia do sulfato de cálcio também são fatores importantes, pois permitem a absorção e infiltração das células para estimular a formação de novo osso e novos tecidos⁴.

Como desvantagens, o sulfato de cálcio possui uma taxa de degradação muito rápida,

além de não ser um material bioativo, apenas biotolerável, devendo ser combinado com fosfatos de cálcio que são materiais bioativos e osteocondutores^{48,73}, afim de alcançar uma estrutura mais estável e com maior controle de degradação⁶⁸.

Estudos demonstram que sua combinação seja com fosfatos de cálcio⁴⁸ ou com polímeros de base natural ou sintética é capaz de promover a regeneração do tecido ósseo alveolar e dos diferentes tecidos do periodonto de forma simultânea^{74,75}.

Polímeros Sintéticos

Os polímeros consistem em materiais moles, moldáveis utilizados na engenharia de tecidos como membranas de barreira, hidrogéis ou em combinação com as biocerâmicas afim de estimular a regeneração óssea e tecidual⁴. Seu uso junto aos enxertos serve também para estabilizar e preservar os materiais do enxerto, reduzindo assim a taxa de degradação dos mesmos⁷⁶.

Esses materiais devem ser biocompatíveis e não imunogênicos, além disso, devem promover espaço para o desenvolvimento das células, oclusividade celular e integração do tecido^{3,77}.

A escolha do material polimérico é de suma importância, pois algumas propriedades inerentes do polímero podem influenciar a sua biocompatibilidade. Essas propriedades incluem a química e peso molecular do material; solubilidade, forma e estrutura, se o material é hidrofóbico ou hidrofílico, além da energia de superfície e taxa de degradação do material^{28,78}.

As membranas de barreira podem ser degradáveis ou não degradáveis³. Ambas se apresentam eficientes, porém o uso de membranas não degradáveis possui algumas limitações como a incapacidade de se integrar ao tecido e a necessidade de remoção após um determinado período, procedimento este que expõe os tecidos regenerados a possíveis danos e contaminações colocando em risco a morbidade do local cirúrgico^{3,79}. Desta forma, o uso de materiais biodegradáveis torna-se melhor¹¹ podendo fornecer maior área óssea do que uma membrana não reabsorvível⁸⁰.

É importante que o material biodegradável seja biocompatível ao longo do tempo, não causando resposta inflamatória e tóxica após sua implantação, inclusive durante a degradação, onde subprodutos são formados, devendo ser facilmente reabsorvidos e excretados. Além disso, o processo de degradação deve ocorrer paralelamente à regeneração óssea, fazendo com que o material

tenha suas propriedades mecânicas mantidas conforme o processo de cura e regeneração⁸¹.

O uso isolado dos polímeros como materiais de membrana geralmente está associado a falhas da membrana no espaço do defeito, causado pela pressão sobreposta nos tecidos moles⁷⁷. A exposição da membrana devido deiscência do retalho também é uma complicação muito comum^{82,83}. Por isso, o uso dos polímeros geralmente é combinado a estruturas que fornecerão o suporte necessário para o desenvolvimento dos tecidos¹⁷.

Os polímeros sintéticos tem como vantagens as características físico-químicas ajustáveis, além da facilidade de fabricação, adaptação e o custo razoável, fornecem suprimento suficiente e alto perfil de segurança⁸⁴. Porém durante a degradação desses materiais pode ocorrer um aumento significativo do pH devido a subprodutos que são liberados, podendo provocar uma resposta de corpo estranho^{4,85}.

A maioria dos polímeros sintéticos se degradam por hidrólise devido a presença de ligações químicas hidroliticamente lábeis em sua estrutura⁸⁶. A degradação em massa desses materiais também pode levar a redução da resistência mecânica e interferir na regeneração do tecido ósseo^{4,85}.

Para a regeneração óssea alveolar, temos como membranas não reabsorvíveis as telas de politetrafluoretileno geralmente reforçada com titânio pra obter resistência mecânica e suporte aos tecidos³. Mas, atualmente os polímeros sintéticos mais usados são os poli- α -hidroxiésteres que incluem o ácido poliglicólico (PGA), ácido polilático (PLA), ácido poli-lactico-glicólico (PLGA) e poli-caprolactona (PCL), sendo todos bioreabsorvíveis^{4,84} e frequentemente combinados com as biocerâmicas sintéticas na confecção de *scaffolds* para regeneração óssea alveolar¹⁷.

Algumas membranas sintéticas desse grupo de polímeros são comercializadas, como por exemplo Guidor® que leva de 6-12 meses para se degradar; Vycril® conhecida pelo seu uso em fio reabsorvível com degradação de 2-4 semanas; Resolut® degradação de 5-6 meses; Atrisorb® membrana fluida com preparo durante a cirurgia e que leva de 6-12 meses para se degradar, e EpiGuide® conhecida por ser a membrana que não necessita de enxerto como suporte e com degradação de 6-12 meses, entre outras^{3,4}. Todos esses materiais foram avaliados in vivo e in vitro e mostraram grande potencial para a regeneração periodontal apesar de muitos estarem associados a reações de corpo estranho durante a sua degradação^{4,87}.

o Ácido polilático (PLA)

O ácido polilático (PLA) é um polímero sintético biodegradável com efeitos promissores devido suas propriedades químicas, processamento termoplástico e principalmente por suas propriedades biológicas de biocompatibilidade e biodegradabilidade^{11,81}.

Outros materiais são produzidos com base nos polímeros do PLA, dentre eles o Ácido poli-D-lático (PDLA) que consiste em um material cristalino de cadeia regular; Ácido poli-L-lático (PLLA) com estrutura semi-cristalina e cadeia regular e o Ácido poli-D-L-lático (PDLLA) com estrutura amorfa⁸⁸. Todos esses materiais, assim como o PLA, são solúveis em solventes comuns. No entanto, a taxa de degradação depende da cristalinidade, hidrofobia e porosidade da matriz⁸¹. Após 6 meses de hidrólise a resistência do polímero diminui, mas sua degradação completa varia de acordo com as características próprias da composição do material⁸⁸. A degradação desses materiais resulta em ácido lático que não é tóxico ao metabolismo humano⁸¹.

O PDLLA por exemplo, com sua morfologia amorfa possui força relativamente inferior (1,9 GPa) em comparação ao PLLA e com taxa de degradação mais rápida, sendo um material ideal para distribuição de drogas aos tecidos pois favorece a dispersão homogênea de espécies ativas dentro do polímero^{81,89}.

Por outro lado, o PLLA é um polímero com 37% de cristais, possuindo assim alta resistência a tração (65Mpa) e elevado modulo de elasticidade (4,8 GPa), sendo o polímero mais usado em aplicações que exigem resistência mecânica e tenacidade⁸¹. É hidrofóbico, se dissolve facilmente nos solventes orgânicos e possui degradação lenta que leva cerca de 2 a 5,6 anos para ser reabsorvido completamente in vivo^{81,90}.

Apesar da resistência mecânica, facilidade de processamento, biocompatibilidade e boa taxa de degradação com subprodutos não tóxicos, os materiais a base de PLA são deficientes na química superficial que poderia auxiliar na adesão e proliferação das células⁹¹. Buscando solucionar essas deficiências, seu uso tem sido combinado com outros biomateriais a fim de garantir a osteocondutividade para a regeneração do tecido ósseo⁹².

Deschamps et al.⁵⁶ utilizaram *scaffolds* porosos de fosfato tricálcico revestidos com PDLLA e observaram um aumento da migração celular e da resistência mecânica. Assim também Han et al.⁶⁶ (2018) ao avaliarem um nova membrana com PLA e nanofios de

hidroxiapatita obtiveram a expressão de marcadores ósseos e a formação de osso de qualidade, mostrando que a combinação dos materiais a base de PLA com materiais biocerâmicos que fornecem certa porosidade, são capazes de promover um ambiente favorável para a proliferação das células e regeneração óssea alveolar.

○ *Ácido poliglicólico (PGA)*

O ácido poli glicólico (PGA) é um polímero sintético semicristalino (44-55%) que possui alta resistência a tração e dificuldade em se dissolver em meio aos solventes orgânicos⁸¹. Foi um dos primeiros polímeros sintéticos utilizados na medicina, usado para fazer as primeiras suturas reabsorvíveis (Dexon) que perdiam sua resistência mecânica em torno de 2-4 semanas^{93,94}.

O PGA tem sido muito utilizado para a confecção de *scaffolds* devido sua excelente biocompatibilidade, degradabilidade, propriedades mecânicas favoráveis e viabilidade celular⁹⁵. No entanto, a alta sensibilidade, hidrólise e baixa solubilidade são limitações deste polímero⁹⁶. Tiberiu⁹⁷ (2011) observou que a degradação do PGA in vivo mostrou-se mais rápida que a degradação in vitro. Dessa forma, seu uso combinado com polímeros mais hidrofóbicos como por exemplo o PLA tem buscado sanar essas limitações⁸¹, surgindo assim o PLGA.

○ *Ácido poli-láctico-glicólico (PLGA)*

O ácido poli-láctico-glicólico (PLGA) é um polímero sintético resultante da combinação do PLA e PGA. É um dos polímeros mais estudados por possuir uma gama de propriedades que podem variar conforme a proporção de PLA e PGA presente em sua composição^{93,98}. De forma geral, o PLGA é um polímero sintético biocompatível, com taxa de degradação lenta³⁶, mas que pode variar conforme a proporção de PGA e PLA da sua composição⁸¹; com subprodutos não tóxicos; relativamente hidrofóbico; possui boas propriedades mecânicas e excelente adesão e proliferação celular^{36,81}.

Sowmya et al.² obtiveram cicatrização completa dos tecidos moles e duros e nova deposição óssea após 3 meses com uso de *scaffolds* combinados com o PLGA. Peng et al.⁹⁹ (2018) observaram que o uso do PLGA promoveu uma maior adesão e proliferação das células, estimulando atividade osteogênica através da presença de fosfatase alcalina. Esses resultados demonstram que o PLGA tem grande potencial para a regeneração óssea, sendo uma alternativa para o uso combinado em *scaffolds*.

○ *Poli-caprolactona (PCL)*

O poli-caprolactona é um polímero semi-cristalino que tem sido muito utilizado na Engenharia de tecidos devido sua excelente solubilidade em meio aos solventes orgânicos e capacidade de se misturar a outros polímeros biologicamente⁸¹. É biocompatível, bioabsorvível, hidrofóbico, possui taxa de degradação lenta, boas propriedades viscoelásticas e mecânicas, porém apresenta adesão e proliferação celular deficientes³⁶. Por ter degradação gradual, alta permeabilidade e não ser tóxico o PCL tem sido utilizado na distribuição de drogas/ vacinas a longo prazo⁸¹. Seu uso em *scaffolds* combinado com biocerâmicas ou polímeros tem sido muito comum na regeneração óssea alveolar³⁶.

Peng et al.⁹⁹ conseguiram suprir as limitações do PCL ao associa-lo com o PLGA, obtendo maior adesão, proliferação celular e a regeneração óssea utilizando a proporção de 0,5 PCL / 0,5 PLGA. Da mesma forma, no estudo de Quian et al.¹⁰⁰ (2019) a combinação de PCL com PLGA mostrou-se efetiva aumentando a biocompatibilidade e as propriedades osteogênicas e antibacterianas, promovendo a regeneração óssea alveolar.

Rasperini et al.⁸³ utilizaram pó de PCL como base para *scaffold* e observaram que o mesmo foi capaz de estimular a formação óssea, porém a longo prazo houve a exposição e falha do *scaffold* sendo necessário sua remoção. Os autores acreditam que o insucesso tenha sido pelo uso do PCL na forma de pó como base e ressaltam que o uso de um biomaterial com taxa de reabsorção mais alta e a combinação de uma estrutura altamente porosa teria contribuído para um melhor crescimento celular, sustentação e vascularização do tecido, o que de fato foi observado com os resultados de Yeo et al.⁵⁵ (2011) onde obtiveram um aumento de 51% do volume ósseo em grandes defeitos dentoalveolares utilizando *scaffolds* porosos a base de fosfato tricálcico combinados com PCL.

O Uso da impressão 3D

Seguindo o princípio de que um *scaffold* ideal é aquele que mais se aproxima do tecido natural do hospedeiro^{4,28} e considerando a composição natural do osso e dos tecidos envolvidos no processo de regeneração periodontal, a confecção de estruturas compostas apresenta-se como uma excelente alternativa, buscando aumentar as vantagens e diminuir as desvantagens de cada componente.

Diferentes componentes podem ser incorporados em uma matriz ou em polímeros

sólidos, hidrogéis ou em cimentos de fosfato de cálcio; podem ainda ser combinados na confecção de um *scaffold* ou em prototipagem rápida (montagem baseada em interações eletrostáticas e magnéticas); ou simplesmente podem ser combinados em uma embalagem aleatória¹⁰¹. O uso da impressão 3D para a fabricação de *scaffolds* tem se destacado na Engenharia de Tecidos e Regeneração Tecidual Guiada por permitir uma estratificação precisa de biomateriais, substâncias bioquímicas e células vivas, criando estruturas bem detalhadas e com a configuração, tamanho e arquitetura desejada permitindo o controle espacial do posicionamento de cada componente^{3,102} e fornecendo uma microarquitetura de matriz extracelular adequada para reproduzir as funções biológicas¹⁰³.

A impressão 3D permite combinar polímeros de absorção rápida com estruturas altamente porosas, promovendo uma melhor regeneração dos tecidos^{83,104}. Além disso, com cultivo de células promove a entrega correta e localizada dos compostos biológicos e moléculas osteogênicas dando uma maior previsibilidade da regeneração tecidual¹⁰⁵.

A construção dessas estruturas é feita a partir de um modelo de projeto auxiliado pelo computador (CAD) que projeta matrizes camada por camada¹⁰⁶ usando como base imagens obtidas por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Os dados de imagem são processados e reconstruídos como um modelo volumétrico, que então é transmitido para um sistema de impressão 3D auxiliado também por computador (CAM), onde são produzidas as estruturas tridimensionais com base nas informações anatômicas do tecido a ser regenerado e reconstruído. Por fim os *scaffolds* são fabricados através da adição de materiais biológicos em camadas, com formato externo personalizado e porosidade interna, enriquecido com biomoléculas de sinalização e células de semeadura⁵⁷.

A impressão 3D possui 3 sistemas de impressão: impressão a jato de tinta, impressão assistida por laser e impressão por microextrusão. Independente dos sistemas, a sequência de produção é a mesma, diferindo-se apenas no mecanismo de dispensação do biomaterial no momento da impressão⁵⁷.

Na impressão a jato de tinta, volumes controlados de líquido são entregues a locais predefinidos do substrato por meio de diversos mecanismos¹⁰⁷. Forças térmicas, acústicas ou microválvulas são utilizadas para ejetar o

biomaterial e assim formar o substituto do tecido¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

A impressão a laser consiste na transferência direta induzida por laser. O pulso do laser é transferido para a camada absorvente e direcionado para a camada de biomaterial gerando uma bolha de alta pressão que impulsiona o biomaterial em direção ao substrato. As impressões a laser incluem a sinterização seletiva a laser (SLS), estereolitografia (SLA) e fusão seletiva a laser (SLM)⁵⁷.

A impressão por microextrusão consiste em um sistema de dispensação controlado por robôs, onde a dispensação do biomaterial é feita por meio de gás comprimido (pneumático) ou por pistões (mecânico) que empurram o material para fora, em direção ao substrato. Outras variações baseadas em impressão por extrusão incluem a modelagem de deposição fundida e robocasting/ direct ink writing (DIW)^{57,111}.

Carter et al.¹¹² realizaram uma revisão a respeito da biofabricação aditiva incluindo a impressão 3D e afirmam que o uso desse meio para a fabricação de *scaffolds* facilita a confecção de *scaffolds* multifásicos que imitem as propriedades e arquitetura dos tecidos periodontais.

Zhang et al.¹¹³ utilizaram *scaffolds* impressos em 3D para o reparo de defeitos ósseos alveolares em macacos. Através da impressão 3D foi combinado biocerâmica, polímeros, genes e células tronco possibilitando a formação de novo osso extremamente próximo ao natural, sugerindo que através da impressão 3D é possível criar ambientes extremamente similares a matriz extracelular e capazes de estimular a regeneração óssea alveolar.

Embora a impressão 3D possibilite imitar a complexa forma e organização dos tecidos, o sucesso à longo prazo depende também dos biomateriais utilizados^{105,113}.

Chang et al.¹¹⁴ ao revisarem o uso de *scaffolds* injetáveis, observaram que a maioria dos biomateriais injetáveis não são bioindutivos, não produzindo interação entre as células e o material conforme desejado, sugerindo que estes materiais sejam associados a outros materiais bioativos. Isso nos mostra a importância de avaliar e conhecer bem cada biomaterial, pois suas propriedades podem afetar a adesão celular, proliferação, diferenciação e deposição do tecido. A associação de biomateriais que supram as desvantagens um do outro é uma boa alternativa¹¹.

Maroulakos et al.⁵⁷ realizaram uma revisão sistemática evidenciando o uso da impressão 3D para regeneração óssea craniofacial. Os autores observaram que é frequente os estudos com uso de biomateriais impressos para reabilitação de defeitos ósseos mandibulares. Em humanos a impressão a laser tem sido a mais usada e os biomateriais mais utilizados a hidroxiapatita, seguido pelo titânio e o polímero de PCL. Estudos em animais também utilizaram a impressão 3D para o reparo ósseo em rebordo alveolar. Em animais o sistema de impressão por microextrusão foi o mais usado, tendo como biomateriais mais frequentes a hidroxiapatita e fosfato tricálcico. Além disso em praticamente metade dos estudos em animais foram combinados biomoléculas, células tronco e/ou fatores de crescimento.

Garagiola et al.⁶¹ observaram uma maior estabilização do enxerto e redução do tempo cirúrgico com o uso da tecnologia CAD/CAM e ressaltam que o uso da tomografia computadorizada (TC) associada ao CAD/CAM é uma ferramenta que possibilita produzir *scaffolds* diretamente personalizados em um material de suporte biocompatível, sendo assim a TC uma alternativa valiosa para a impressão 3D na regeneração óssea.

DISCUSSÃO

O uso e a capacidade dos biomateriais sintéticos para promover a regeneração óssea alveolar é evidente^{3,4}. Os biomateriais possuem propriedades mecânicas, comportamento biológico e mecanismo de degradação que se diferem entre si, sendo importante a correta seleção desses biomateriais, seleção da técnica cirúrgica e seleção do enxerto para que o sucesso clínico seja alcançado³. É importante considerar também as características específicas do paciente que podem interferir no sucesso clínico. Seja no uso de enxerto ou membranas, sozinhos ou combinados, o controle de placa, fumo, terapia anti-infecciosa e a saúde sistêmica do paciente podem interferir no processo de regeneração dos tecidos, como por exemplo, através da infecção de um implante ou contaminação durante implantação de um *scaffold*⁴.

O *scaffold* ideal é aquele cuja estrutura tridimensional estimula o crescimento e regeneração celular ao mesmo tempo que fornece propriedades mecânicas adequadas ao local de implantação⁴⁷.

Até o momento não foi estabelecido na literatura qual a técnica, qual o tratamento e qual biomaterial ideal para a regeneração óssea

alveolar^{3,4}. O uso do fosfato tricálcico e da hidroxiapatita como biocerâmicas sintéticas e dos polímeros de PLA e PLGA parecem promissores^{2,48,99}. As pesquisas evidenciam que o uso isolado desses biomateriais ainda possui limitações, e o desafio da engenharia de tecidos é a busca pela combinação perfeita. Diversos estudos envolvendo a engenharia de tecidos apontam que combinações desses biomateriais com células, fatores de crescimento e genes melhoram o potencial para a regeneração óssea e tecidual^{4,11,47,100}. Por meio das técnicas de impressão 3D, é possível combinar de forma precisa e detalhada cada componente, buscando suprir as limitações de cada um e construir estruturas capazes de promover a regeneração óssea¹¹². No entanto essas combinações tornam a engenharia de tecidos cara, sendo inacessível ainda a grande parte⁴.

Apesar do futuro promissor da impressão 3D, muitos estudos ainda devem ser realizados. Grande parte dos estudos com uso de biomateriais sintéticos e impressão 3D para fabricação de *scaffolds* foram realizados em animais; além disso, poucos estudos em humanos associaram fatores de crescimento aos *scaffolds*^{47,57}.

Há a necessidade de maior compreensão dos mecanismos celulares e moleculares para que os resultados possam se traduzir para a prática clínica⁴⁷. Além disso, o uso da TC associada ao CAD/CAM na impressão 3D é uma ferramenta valiosa, mas que necessita de habilidade técnica e conhecimento para o uso na bioengenharia de tecidos. O custo dessas tecnologias também deve ser considerado na realidade clínica^{57,61}.

Ensaio clínico avaliando o uso da impressão 3D em relação as técnicas convencionais de enxerto se fazem necessário. Além disso, estudos adicionais devem ser realizados a fim de conhecer melhor os biomateriais e suas propriedades, buscando combinações ideais para estabelecer função, mecânica e propriedades de suporte, além do controle direto sobre a proliferação e diferenciação celular, permitindo reproduzir os tecidos e promover a regeneração óssea alveolar⁵⁷.

CONCLUSÃO

Com base na revisão realizada foi possível concluir que: a) os biomateriais sintéticos são ótimos substitutos ósseos sendo as biocerâmicas de fosfato tricálcico e hidroxiapatita, e os polímeros de PLA e PLGA ótimas alternativas para a regeneração óssea alveolar; b) cada biomaterial possui suas

propriedades e características próprias que devem ser consideradas na seleção para confecção de *scaffolds*; a combinação de biomateriais pode ser uma opção promissora; c) incorporação de células, fatores de crescimento e genes aos *scaffolds* favorecem a regeneração óssea alveolar; d) o uso da impressão 3D possibilita melhores condições para a confecção de *scaffolds*, pois permite a confecção mais detalhada e organizada dos tecidos; e) os biomateriais sintéticos e o uso da impressão 3D são excelentes alternativas para a promoção da regeneração óssea alveolar.

REFERÊNCIAS

1. Albandar JM. Epidemiologia e fatores de risco das doenças periodontais. Dent Clin North Am. 2005;49:517-32.
2. Sowmya S, Mony U, Jayachandran P, Reshma S, Kumar RA, Arzate H et al. Tri-Layered nanocomposite hydrogel scaffold for the concurrent regeneration of cementum, periodontal ligament, and alveolar bone. Adv Healthc Mater. 2017;6:1601251.
3. 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. Biomater Res. 2017;21:9.
4. Iviglia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. J Funct Biomater. 2019;10(1):3.
5. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Tau AD, Lanisdro A, Kang B et al. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. Dent Mater. 2015;31(4):317-38.
6. Mudda JA, Bajaj M. Stem cell therapy: A challenge to periodontist. Indian J. Dent. Res. 2011;22:132-39.
7. Lee MJ, Kim BO, Yu SJ. J Clinical evaluation of a biphasic calcium phosphate grafting material in the treatment of human periodontal intrabony defects. Periodontal Implant Sci. 2012;42(4): 127-35.
8. Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. Periodontol 2000. 2000;22:104-32.
9. Engler W., Ramfjord S., Hiniker J. Healing following simple gingivectomy. A tritiated thymidine radioautographic study. I. Epithelialization. J Periodontol. 1966;37:298-308
10. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? Periodontol 2000. 2009;51:208-19.
11. Shue L, Yufeng Z, Mony U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polímeros. Biomater. 2012;2(4):271-77.
12. Caton J, DeFuria E, Polson A, Nyman S. Periodontal regeneration via selective cell repopulation. J. Periodontol. 1987;58:546-52.
13. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. J. Periodontol Res. 1987;22:252-54.
14. Melcher A, McCulloch C, Cheong T, Nemeth E, Shiga A. Cells from bone synthesize cementum-like and bone-like tissue in vitro and may migrate into periodontal ligament in vivo. J. Periodontal Res. 1987;22:246-47.
15. Vieira S, Vial S, Reis RL, Oliveira JM. Nanoparticles for bone tissue. Biotechnol Prog. 2017;33:590-611.
16. Zhang Y, Sun H, Song X, Gu X, Sun C. Biomaterials for periodontal tissue regeneration. Rev Adv Mater Sci. 2015;40: 209-14.
17. Funda G, Taschieri S, Bruno GA, Grecchi E, Paolo S, Girolamo D et al. Nanotechnology scaffolds for alveolar bone regeneration. Materials (Basel). 2020;13(1):201.
18. Carbone EJ, Tao Jiang T, Nelson C, Henry N, Lo KWH Small molecule delivery through nanofibrous scaffolds for musculoskeletal regenerative engineering. Nanomedicina. 2014;10:1681-99.
19. Zhao F, Yin Y, Lu WW, Leong JC, Zhang W, Zhang J. Zhang M, Yao K. Preparação e avaliação histológica de estruturas compostas de rede biomimética tridimensional hidroxiapatita/quitosana-gelatina. Biomaterials. 2002;23:3227-34.
20. Li G, Zhang T, Li M, Fu N, Fu Y, Ba K et al. Electrospun fibers for dental and craniofacial applications. Curr Stem Cell Res. 2014;9: 187-95.
21. Xynos I, Hukkanen M, Batten J, Buttery L, Hench L, Polak J. Bioglass® 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation in vitro: Implications and applications for bone tissue engineering. Calcif Tissue Int. 2000;67:321-29.
22. El-Ghannam AR. Advanced bioceramic composite for bone tissue engineering: Design principles and structure—Bioactivity relationship. J Biomed Mater Res Part A. 2004;69:490-501.
23. Kim HD, Valentini RF. Retention and activity of BMP-2 in hyaluronic acid-based scaffolds in vitro. J Biomed Mater Res. 2002;59:573-84.
24. Ebrahimi M, Botelho M, Lu W, Monmaturapoj N. Synthesis and characterization of biomimetic bioceramic nanoparticles with optimized physicochemical properties for bone tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2019;27.
25. Kinoshita Y, Maeda H. Recent developments

- of functional scaffolds for craniomaxillofacial bone tissue engineering applications. *Sci World J.* 2013;21:863157.
26. Gmeiner R, Deisinger U, Schönherr J, Lechner B, Detsch R, Boccaccini A et al. Additive manufacturing of bioactive glasses and silicate bioceramics. *J Ceram Sci Technol.* 2015;6:75-86.
 27. Zeng JH, Liu SW, Xiong L, Qiu P, Ding LH, Xiong SL et al. Scaffolds for the repair of bone defects in clinical studies: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):33.
 28. Hutmacher DW, Schantz JT, Lam CX, Tan KC, Lim TC. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1(4):245-60.
 29. Saiz E, Zimmermann EA, Lee JS, Ulrike GK, Wegst UGK, Tomsia AP. Perspectives on the Role of Nanotechnology in Bone Tissue Engineering. *Dent Mater.* 2013;29:103-15.
 30. Ferracane JL, Giannobile WV. Novel biomaterials and technologies for the dental, oral, and craniofacial structures. *J Dent Res.* 2014;93:1185-86.
 31. Hosseinpour S, Ahsaie MG, Rad MR, Baghani M, Motamedian SR, Khojasteh A. Application of selected scaffolds for bone tissue engineering: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21:109-29.
 32. Brekke JH, Toth JM. Principles of tissue engineering applied to programmable osteogenesis. *J Biomed Mater Res.* 1998. 43(4):380-98.
 33. Yamamuro T. Bioceramics. In: Poynton DG (ed). *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics.* Springer: London, UK; 2004. pp. 22-3.
 34. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics - a review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51:128-37.
 35. Pina S, Oliveira JM, Reis RL. Natural-based nanocomposites for bone tissue engineering and regenerative medicine: a review. *Adv Mater.* 2015;27:1143-69.
 36. Lauritano D, Limongelli L, Moreo G, Favia G, Carinci F. Nanomaterials for periodontal tissue engineering: chitosan-based scaffolds. a systematic review. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(4):605.
 37. Baines F, Hamzehlou S, Kargozar S. Bioactive Glasses: Where are we and where are we going? *J Funct Biomater.* 2018;9(1):25.
 38. Kargozar S, Hamzehlou S, Baines F. Potential of bioactive glasses for cardiac and pulmonary tissue engineering. *Materials* 2017;10:1429.
 39. Kargozar S, Baines F, Hamzehlou S, Hill RG, Mozafari M. Bioactive glasses: Sprouting angiogenesis in tissue engineering. *Trends Biotechnol.* 2018;36:430-44.
 40. Baines F. Bioactive glasses – when glass science and technology meet regenerative. *Ceram Int.* 2018;44:14953-66.
 41. Carvalho SM, Oliveira AA, Jardim CA, Melo C, Gomes DA, Leite M et al. Characterization and induction of cementoblast cell proliferation by bioactive glass nanoparticles. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012;6:813-21.
 42. Subbaiah R, Thomas B. Efficacy of a bioactive alloplast, in the treatment of human periodontal osseous defects-a clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:e239-44.
 43. Sohrabi K, Saraiya V, Laage TA, Harris M, Blieden M, Karimbux N. An evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal defects: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodontol.* 2012;83: 453-64
 44. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, King CJ, Oringer RJ, Schenk RK et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000;20:458-67.
 45. Knapp CI, Feuille F, Cochran DL, Mellonig JT. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects. Part 2: bioactive glass particulate. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23:129-37.
 46. Srinivasan S, Kumar PT, Nair SV, Nair SV, Chennazhi KP, Jayakumar R. Antibacterial and bioactive alpha- and beta-chitin hydrogel/nanobioactive glass ceramic/nano silver composite scaffolds for periodontal regeneration. *J Biomed Nanotechnol.* 2013; 9(11):1803-16.
 47. Basyuni S, Ferro A, Santhanam V, Birch M, McCaskie A. Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(6):632-42.
 48. Mayer Y, Zigdon-Giladi H, Machtei EE. Ridge preservation using composite alloplastic materials: a randomized control clinical and histological study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016; 18(6):1163-70.
 49. Nakajima Y, Fiorellini JP, Kim DM, Weber HP, Dent M. Regeneration of standardized mandibular bone defects using expanded polytetrafluoroethylene membrane and various bone fillers. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007;27:151.
 50. Stavropoulos A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Peter R, Gera I, Sculean A. Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases. *J Periodontol.* 2010;81:325-34.
 51. Lu J, Gallur A, Flautre B, Anselme K., Descamps M, Thierry B et al. Comparative study of tissue reactions to calcium phosphate

- ceramics among cancellous, cortical, and medullar bone sites in rabbits. *J Biomed Mater Res.* 1998;42:357-67.
52. Renooij W, Hoogendoorn HA, Visser WJ, Lentferink RH, Schmitz MG, Van Ieperen H et al. ioresorption of ceramic strontium-85-labeled calcium phosphate implants in dog femora. A pilot study to quantitate bioresorption of ceramic implants of hydroxyapatite and tricalcium orthophosphate in vivo. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1985(197):272-85
53. Lu J, Descamps M, Dejoux J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, et al. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res.* 2002;63:408-12.
54. Schaefer S, Detsch R, Uhl F, Deisinger U, Ziegler G. How Degradation of Calcium Phosphate Bone Substitute Materials is influenced by Phase Composition and Porosity. *Adv Eng Mater.* 2011;13:342-50.
55. Yeo A, Cheok C, Teoh SH, Zhang ZY, Buser D, Bosshardt DD. Lateral ridge augmentation using a PCL-TCP scaffold in a clinically relevant but challenging micropig model. *Clin Oral Impl Res.* 2012;23(12):1322-32.
56. Deschamps IS, Magrin GL, Magini RS, Fredel MC, Benfatti CA, Souza JC. On the synthesis and characterization of β tricalcium phosphate scaffolds coated with collagen or poly (D, Llactic acid) for alveolar bone augmentation. *Eur J Dent* 2017;11:496502.
57. Maroulakos M, Kamperos G, Tayebi L, Halazonetis D, Ren Y. Applications of 3D printing on craniofacial bone repair: A systematic review. *J Dent.* 2019;80:1-14.
58. Wang H, Li Y, Zuo Y, Li J, Ma S, Cheng L. Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2007;28:3338-48.
59. Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. Mechanisms and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. *J Biomed Mater Res.* 1993;27(8):1047-55.
60. Okumura M, Ohgushi H, Dohi Y, Katuda T, Tamai S, Koerten HK et al. Osteoblastic phenotype expression on the surface of hydroxyapatite ceramics. *J Biomed Mater Res.* 1997;37:122-29.
61. Garagiola U, Grigolato R, Soldo R, Bacchini M, Bassi G, Roncucci R, De Nardi S. Computer-aided design/computer-aided manufacturing of hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction in jawbone atrophy: a systematic review and case report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):2.
62. Wang H, Lee JK, Moursi A, Lannutti JJ. Ca/P ratio effects on the degradation of hydroxyapatite in vitro. *J Biomed Mater Res Part A.* 2003; 67:599-608.
63. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics a hard tissues prosthetics. *Clin Orthopaedics Relat Res.* 1981;157:259-78.
64. Ricci JL, Blumenthal NC, Spivak JM, Alexander H. Evaluation of a low-temperature calcium phosphate particulate implant material: physical-chemical properties and in vivo bone response. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(9): 969-78.
65. Lee JS, Park WY, Cha JK, Jung UW, Kim CS, Lee YK, Choi SH. Periodontal tissue reaction to customized nano-hydroxyapatite block scaffold in one-wall intrabony defect: a histologic study in dogs. *J Periodontal Implant Sci.* 2012 Apr;42(2):50-58.
66. Han J, Ma B, Liu H, Wang T, Wang F, Xie C et al. Hydroxyapatite nanowires modified polylactic acid membrane plays barrier/osteinduction dual roles and promotes bone regeneration in a rat mandible defect model. *Biomed Mater Res A.* 2018;106:3099-110.
67. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* 2001;71:354-61.
68. Sukumar S, Drizhal I, Paulusová V, Bukac J. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta-tricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2011;54:13-20.
69. Thomas MV, Puleo DA. Calcium sulfate: Properties and clinical applications. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2009;88: 597-610.
70. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JL, Haggard W, Sheat PC et al. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthop Relat Res* 2003;406:228-36.
71. Crespi R, Cappare` P, Gherlone E. Magnesium-enriched hydroxyapatite compared to calciumsulfate in the healing of human extraction sockets: radiographic and histomorphometric evaluation at 3 months. *J Periodontol* 2009; 80(2):210-18.
72. Moore WR, Graves SE, Bain GI Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* 2001;71:354-61.
73. Liao F, Chen Y, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z et al. A novel bioactive three-dimensional beta-tricalcium phosphate/chitosan scaffold for periodontal tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21:489-96.
74. Ge S, Zhao N, Wang L, Yu M, Liu H, Song A et al. Bone repair by periodontal ligament stem cellseeded nanohydroxyapatite-chitosan scaffold. *Int J Nanomed.* 2012;7:5405-14.

75. Jayash SN, Hashim NM, Misran M, Baharuddin N. Formulation and *in vitro* and *in vivo* evaluation of a new osteoprotegerin-chitosan gel for bone tissue regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2016;105:398-407.
76. Sheikh Z, Khan AS, Roohpour N, Glogauer M, Rehman I. Protein adsorption capability on polyurethane and modified-polyurethane membrane for periodontal guided tissue regeneration applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;68:267-75.
77. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994;9:13-29.
78. Matassi F, Nistri L, Paez DC, Innocenti M. New biomaterials for bone regeneration. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011;8(1):21-4.
79. Tatakis DN, Promsudthi A, Wikesjö UM. Devices for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1999;19:59-73.
80. da Silva Pereira SL, Sallum AW, Casati MZ, Caffesse RG, Weng D, Nociti FH, Jr., et al. Comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in the treatment of dehiscence-type defects. A histomorphometric study in dogs. *J Periodontol*. 2000;71:1306-14.
81. Ogueri KS, Jafari T, Escobar Ivirico JL, Laurencin CT. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regen Eng Transl Med*. 2019;5(2):128-54.
82. Murphy KG. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. Part I. Incidence and characterization. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1995;15:363-75.
83. Rasperini G, Pilipchuk SP, Flanagan CL, Park CH, Pagni G, Hollister SJ et al. 3D-printed Bioresorbable Scaffold for Periodontal Repair. *J Dent Res*. 2015;94(9 Suppl):153S-7.
84. Wang X, Xing H, Zhang G, Wu X, Zou X, Feng L et al. Restoration of a Critical Mandibular Bone Defect Using Human Alveolar Bone-Derived Stem Cells and Porous Nano-HA/Collagen/PLA Scaffold. *Stem Cells Int*. 2016:8741641.
85. Ignatius A., Claes LE *In vitro* biocompatibility of bioresorbable polymers: Poly (L, DL-lactide) e poli (L-lactide-co-glycolide). *Biomaterials*. 1996;17:831-39.
86. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today*. 2008;11(5):18-25.
87. Aurer A., Jorgić-Srdjak K. Membranes for periodontal regeneration. *Acta Stomatol Croata*. 2005;39:107-12.
88. Masutani, K.; Kimura, Y. PLA Synthesis. from the Monomer to the Polymer. In *Poly(lactic acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications*; Masutani, K., Kimura, Y., Eds.; The Royal Society of Chemistry: London, UK, 2014.
89. Chasin M. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*. Vol. 45. Informa Health Care; 1990.
90. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*. 2000; 21 (23):2335-46.
91. Codari F, Lazzari S, Soos M, Storti G, Morbidelli M, Moscatelli D. Kinetics of the hydrolytic degradation of poly(lactic acid). *Polymer degradation and stability*. 2012;97(11):2460-66.
92. Narayanan G, Vernekar VN, Kuyinu EL, Laurencin CT. Poly (lactic acid)-based biomaterials for orthopaedic regenerative engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;107:247-76.
93. Zhang Z, Ortiz O, Goyal R, Kohn J. *Biodegradable Polymers in Principles of Tissue Engineering*. 2014. p. 441-74.
94. Rodrigues MT, Carvalho PP, Gomes ME, Reis RL. *Biomaterials in Pré-Clinical Approaches for Engineering Skeletal Tissues*. 2015
95. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *Journal of the Royal Society Interface*. 2006;3(10):589-601.
96. Pillai CKS, Sharma CP. Suturas cirúrgicas poliméricas absorvíveis: química, produção, propriedades, biodegradabilidade e desempenho. *J Biomaterials Appl*. 2010;25(4): 291-366.
97. Tiberiu N. Conceitos em análise biológica de materiais reabsorvíveis em cirurgia oro-maxilo facial. *Oro-Maxillo-Fac Implantol (Romênia)* 2011; 2 (1): 33–38.
98. Albertsson AC, Varma IK. Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules*. 2003;4(6):1466-86.
99. Peng C, Zheng J, Chen D, Zhang X, Deng L, Chen Z, Wu L. Response of hPDLSCs on 3D printed PCL/PLGA composite scaffolds *in vitro*. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):1335-44.
100. Qian Y, Zhou X, Zhang F, Diekwisch TGH, Luan X, Yang J. Triple PLGA/PCL Scaffold Modification Including Silver Impregnation, Collagen Coating, and Electrospinning Significantly Improve Biocompatibility, Antimicrobial, and Osteogenic Properties for Orofacial Tissue Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11:37381-96.
101. Wang H, Leeuwenburgh SCG, Li Y, Jansen JA The use of micro- and nanospheres as functional components for bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part B*. 2012;18:24-39.

102. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32:773-85.
103. Dababneh AB, Ozbolat IT. Bioprinting technology: A current state-of-the-art review. *J Manuf Sci Eng.* 2014;136:061016.
104. Park C, Kim K, Rios H, Lee Y, Giannobile W, Seol Y. Spatiotemporally controlled microchannels of periodontal mimic scaffolds. *J Dent Res.* 2014;93:1304–12.
105. Ivanovski S, Vaquette C, Gronthos S, Hutmacher D, Bartold P. Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering. *J Dent Res.* 2014;93:1212–21.
106. Horn TJ, Harrysson OL. Overview of current additive manufacturing technologies and selected applications, *Sci Prog.* 2012;95 (Pt 3):255-82.
107. Saunders RE, Gough JE, Derby B. Delivery of human fibroblast cells by piezoelectric drop-on-demand inkjet printing, *Biomaterials.* 2008;29(2):193-203.
108. Cui X, Boland T, D’Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2012;6(2):149-55.
109. Xu T, Jin J, Gregory C, Hickman JJ, Boland T. Inkjet printing of viable mammalian cells, *Biomaterials.* 2005;26(1):93-9.
110. Fang Y, Frampton JP, Raghavan S, Sabahi-Kaviani R, Luker G, Deng CX et al. Rapid generation of multiplexed cell cocultures using acoustic droplet ejection followed by aqueous two-phase exclusion patterning, *Tissue Eng. Part C Methods.* 2012;18(9):647-57
111. Ozbolat IT, Hospodiuk M. Current advances and future perspectives in extrusionbased bioprinting, *Biomaterials.* 2016;76:321-43.
112. Carter SD, Costa PF, Vaquette C, Ivanovski S, Hutmacher DW, Malda J. Additive biomanufacturing: an advanced approach for periodontal tissue regeneration. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(1):12-22.
113. Zhang J, Chen Y, Xu J, Wang J, Li C, Wang L. Tissue engineering using 3D printed nano-bioactive glass loaded with NELL1 gene for repairing alveolar bone defects. *Regen Biomater.* 2018;5(4):213-220.
114. Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Rep.* 2017;111:1-26.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Carolina dos Santos Santinoni

Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
José Bongiovani, 700 – Cidade Universitária
19050-920 Presidente Prudente, SP, Brasil
Telefone: +55 (18) 3229-1259
E-mail: carolsantinoni@msn.com

Submetido em 12/08/2021

Aceito em 23/09/2021