

CONCENTRADOS PLAQUETÁRIOS E CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGAS NA REGENERAÇÃO ÓSSEA PRÉ-IMPLANTAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AUTORES

Verônica Rossi SOUZA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Tales Candido Garcia da SILVA

Suzanna dos Santos SILVA

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Os avanços na implantodontia e nas terapias regenerativas têm estimulado a busca por alternativas biológicas capazes de promover uma regeneração óssea previsível e eficiente. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica sobre o uso de concentrados plaquetários e células-tronco autólogas na regeneração óssea em procedimentos pré-implantares. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em publicações entre 2000 e 2024, pesquisadas nas bases PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os descritores “Células-Tronco Adultas”, “Fibrina Rica em Plaquetas”, “Regeneração Óssea”, “Implantes Dentários” e “Medula Óssea”. Foram incluídos estudos clínicos e experimentais que abordaram o uso da fibrina rica em plaquetas (PRF e L-PRF) e das células-tronco mesenquimais no processo osteogênico. A revisão evidenciou que o PRF atua como uma matriz natural que libera gradualmente fatores de crescimento, favorecendo a angiogênese, a diferenciação celular e a cicatrização tecidual. Já o concentrado de aspirado de medula óssea (BMAC), rico em células-tronco, apresenta elevado potencial osteogênico, especialmente quando associado ao PRF. Essa combinação mostrou resultados superiores às técnicas convencionais, com melhor qualidade óssea e maior estabilidade dos implantes. Conclui-se que o uso de concentrados plaquetários e células-tronco autólogas representa uma abordagem segura, previsível e minimamente invasiva para a regeneração óssea, configurando um importante avanço na odontologia regenerativa e contribuindo para o sucesso dos procedimentos implantodônticos.

PALAVRAS - CHAVE

Células-Tronco Adultas, Fibrina Rica em Plaquetas, Regeneração Óssea, Implantes Dentários,

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços tecnológicos e o aprofundamento dos estudos relacionados aos implantes dentários, novas abordagens cirúrgicas foram desenvolvidas, possibilitando o aumento da espessura e da altura óssea nos sítios de interesse. Visando otimizar os resultados clínicos e a qualidade do tecido ósseo neoformado, passou-se a empregar células autógenas, provenientes do próprio organismo, as quais têm demonstrado potencial para promover uma regeneração mais eficaz, com taxas elevadas de sucesso terapêutico (BALARAM et al., 2013). O uso da medula óssea adulta como tecido doador foi sugerido em 2004 para terapia celular por conter células tronco hematopoiéticas e mesenquimais (KOTOBUKI et al., 2004).

Os concentrados de plaquetas (CPs) têm sido cada vez mais utilizados em odontologia como terapia regenerativa, graças à sua origem autóloga, alta concentração de plaquetas, fatores de crescimento e leucócitos (SHIRBHATE & BAJAJ, 2022). As células-tronco mesenquimais têm o potencial de se diferenciar em determinadas linhagens celulares, como o tecido ósseo (PELEGRINE et al., 2014; ALOISE et al., 2015). Portanto, o uso dessas células-tronco produziria um potencial osteogênico diferenciado (KALE & LONG, 2000).

Pelegrine et al., (2010) afirmam que a colheita de medula óssea, que contém células-tronco mesenquimais, é relativamente fácil, indolor, e não acarreta riscos significativos de complicações ou morbidade pós-operatória. Isso poderia permitir o uso de um material de enxerto ósseo padrão de platina (células-tronco adulta) em vez do padrão ouro com enxerto (osso autógeno).

Ao contrário de outros concentrados de plaquetas, o protocolo de produção da fibrina rica em plaquetas (PRF) tenta acumular plaquetas e liberar citocinas em um coágulo de fibrina, esta técnica não requer nenhum agente gelificante, não mais do que a centrifugação do sangue natural sem aditivos. Estudos recentes indicam que a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) melhora significativamente a cicatrização das feridas em tecidos duros e moles, e sua utilização é indicada em diversos procedimentos clínicos, como agente hemostático, cirurgia periodontal, regeneração de defeitos infra-ósseos e colocação imediata de implantes (CHOUKROUN et al., 2006).

Assim, este trabalho teve como objetivo, por meio de uma revisão da literatura, reunir evidências científicas que embasem e reforcem a utilização de concentrados plaquetários e células-tronco autólogas no processo osteogênico de regeneração óssea em procedimentos pré-implantares.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre o uso de concentrados plaquetários e células-tronco autólogas no processo osteogênico de regeneração óssea em procedimentos pré-implantares. A busca por estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico, sem restrição de idioma. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2000 e 2024, que abordassem a aplicação clínica ou experimental de células-tronco autólogas (especialmente mesenquimais) e/ou concentrados plaquetários (PRF e L-PRF) em contextos de regeneração óssea associada a implantes dentários. Para a seleção dos artigos, utilizaram-se os seguintes descritores: “Células-Tronco Adultas”, “Fibrina Rica em Plaquetas”, “Regeneração Óssea”, “Implantes Dentários”, “Transplante Ósseo” e “Medula Óssea”.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O crescente número de pesquisa sobre implantes dentários osseointegrados e a popularização do seu uso têm levado ao aumento da procura por procedimentos para reconstrução do osso alveolar (LIMA et al., 2018). Segundo Bosshart e Schenk (2010) cerca de 50% dos sítios para instalação de implantes não apresentam volume ósseo suficiente para realização do procedimento. A quantidade suficiente de osso permite a instalação de implantes funcionalmente e esteticamente bem-sucedidos, e para que se consiga chegar a resultados satisfatórios muitas vezes o cirurgião-dentista precisa lançar mão de técnicas de regeneração óssea (ADEL & MARWA, 2018).

As opções de biomateriais disponíveis para reconstrução óssea na odontologia atualmente são enxerto ósseo autógeno, tendo como doador o próprio indivíduo; alógeno, proveniente de indivíduos da mesma espécie, porém geneticamente diferentes; xenógeno, o qual deriva de outra espécie animal; e por fim os biomateriais produzidos de forma sintética em laboratórios, os chamados enxertos aloplásticos (KLIJN et al., 2010; TROELTZSCH et al., 2016).

O osso é um dos tecidos mais resistentes do corpo humano, e apesar de ter um alto grau de rigidez, apresenta certo grau de elasticidade, propriedade essa que o torna resistente a forças do tipo tração e compressão. Sua rigidez se dá pela presença de matriz inorgânica, que corresponde cerca de 67% de sua composição, sendo formada em sua maioria por hidroxiapatita. Já a matriz orgânica, correspondente a 33%, é composta principalmente por colágeno do tipo I (KUNZ et al., 2017).

A osseointegração é um conceito introduzido por Per-Ingvar Branemark e que ampliou o espaço para opções de reabilitação em pacientes parcial e totalmente edêntulos. O renomado Branemark inicialmente definiu a osseointegração como "uma conexão estrutural e funcional direta entre o osso vivo ordenado e a superfície de um implante endósseo de carga no nível microscópico óptico". Então, o termo osseointegração foi cunhado por Branemark em 1976 e definido como um contato direto, no nível de resolução do microscópio de luz, para uma conexão estrutural e funcional direta entre osso vivo ordenado e a superfície de um implante de carga (PANDEY, ROKAYA, BHATTARAI, 2022).

O tecido ósseo é composto por uma matriz extracelular mineralizada de colágeno e contém osteócitos em sua estrutura. No entanto, os osteoblastos, antes de sua completa diferenciação, elaboram uma matriz extracelular mineralizada que não contém colágeno. Essa matriz foi chamada de "linha cementante" (em inglês: "cement line") por von Ebner em 1875. A linha cementante (mineralizada e sem colágeno) ocupa a interface que está constantemente sendo criada entre o osso "antigo" (reabsorvido) e o tecido ósseo neoformado, no processo natural de remodelação óssea que ocorre durante a vida de um indivíduo. As células osteogênicas que formam a linha cementante inicialmente secretam proteínas não colagenosas no espaço extracelular. Essas proteínas, antes de serem mineralizadas, espalham-se por irregularidades e retenções presentes na superfície sobre a qual elas foram depositadas (DAVIES, 1998).

As fibras colágenas ficam aderidas à essa linha cementante que forma uma interface entre o osso "antigo" e o osso neoformado, como von Ebner havia suposto. A mesma condição ocorre na superfície de um implante que apresenta retenções em sua topografia, e uma vez mineralizada, a linha cementante ficará fortemente aderida a essa superfície (DAVIES, 2007).

No entanto, é importante destacar que essa interface "verdadeira", que ocorre entre a linha cementante e o tecido ósseo reabsorvido (no processo de remodelação óssea) ou a superfície do implante, acontece em uma escala nanométrica e não é suficiente para aguentar carga funcional. De fato, as linhas cementantes do tecido

ósseo foram consideradas interfaces "fracas" e a resistência à carga biomecânica têm sido atribuídas à estrutura tridimensional complexa do colágeno mineralizado, tanto em escala micrométrica quanto em relação à arquitetura do tecido ósseo (BRUNSKI, 1999, TAI et al., 2007).

Atualmente, o titânio é o material mais favorável e bem documentado que entra na composição de implantes osseointegráveis, sendo preferido pela maioria das empresas globais de implantes devido à combinação de suas excelentes características como a alta resistência à fadiga, alta resistência à corrosão e ao desgaste, e com a completa inércia ao ambiente corporal, caracterizando sua biocompatibilidade (LI et al., 2020).

Inicialmente, antes da ampla aplicação das células-tronco adultas, diversas pesquisas foram conduzidas com o uso de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) como agente promotor da regeneração tecidual, sendo amplamente utilizada em terapias regenerativas devido às suas propriedades bioativas, a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) e a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) foram desenvolvidas por Choukroun et al. (2006), e são classificadas como concentrados de plaquetas de segunda geração.

É um concentrado autógeno obtido a partir do próprio sangue do paciente, o que elimina o risco de rejeição e diminui a possibilidade de complicações associadas a materiais sintéticos. O PRF contém uma alta concentração de plaquetas e leucócitos, bem como fatores de crescimento que desempenham um papel crucial no processo de cicatrização, regeneração óssea e integração do implante (CHOUKROUN et al., 2001).

Simonpieri et al., (2011) realizaram um estudo sobre a utilização do PRF em conjunto com implantes microenroscados, em que os resultados demonstraram que o PRF pode ser eficaz como material de enxerto único. A pesquisa, que acompanhou os pacientes por um período de seis anos, indicou que o PRF não só favorece a cicatrização, mas também estimula a osseointegração, melhorando a qualidade óssea ao redor dos implantes. Esse estudo reforça a ideia de que o PRF pode ser uma solução segura e eficaz para promover a regeneração óssea e melhorar os resultados a longo prazo nos procedimentos implantodônticos.

Sua composição única inclui uma rede tridimensional de fibrina, enriquecida com fatores de crescimento essenciais, como o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), o TGF- β (fator de crescimento transformador beta) e o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que desempenham um papel crucial na estimulação da diferenciação e migração celular. Esses fatores não apenas promovem a regeneração tecidual, mas também favorecem a formação óssea e a osseointegração, aspectos fundamentais para o sucesso dos implantes (CHOUKROUN et al., 2001).

A estrutura do PRF permite que ele atue como um sistema de liberação sustentada desses fatores de crescimento, estendendo sua ação ao longo do tempo e proporcionando um ambiente mais favorável para a cicatrização em áreas de baixa vascularização ou de difícil regeneração. Essa liberação gradual de bioativos estimula a proliferação celular e a angiogênese, elementos vitais para o processo de cicatrização em regiões onde o fluxo sanguíneo é reduzido, como ocorre em alguns locais de implantação óssea. Além disso, a matriz de fibrina do PRF funciona como um "andaime biológico", fornecendo suporte físico para as células osteoprogenitoras que migrarão para a área lesada e contribuirão para a formação de novos tecidos. Esse andaime bioativo também auxilia na estabilização do coágulo sanguíneo, um aspecto crítico para evitar micromovimentos e garantir a fixação do implante durante a fase inicial de cicatrização. Portanto, o PRF não apenas potencializa a cicatrização, mas também reduz o risco de complicações e falhas, oferecendo uma abordagem segura, natural e eficaz para melhorar os resultados clínicos na Implantodontia (CHOUKROUN et al., 2001).

Além disso, possui a habilidade de regular a inflamação e de estimular o processo imunológico da quimiotaxia e, este sendo um material autólogo, tem a capacidade de eliminar qualquer risco de transmissão de doenças. De todas as aplicações clínicas conhecidas deste composto, é de suma importância destacar a

aceleração da cicatrização tecidual devido ao desenvolvimento de neovascularização, com ausência quase total de eventos infecciosos. Este biomaterial foi elaborado para aumentar o crescimento e a proliferação dos osteoblastos, após o mesmo proporcionar uma redução do tempo de cicatrização dos tecidos moles e consequentemente uma redução na dor pós-operatória (AZEVEDO & GOMES, 2014).

Choukroun et al. (2014) desenvolveu a denominada segunda geração de agregados plaquetários, o PRF (do inglês platelet-rich fibrin – fibrina rica em plaquetas), que guarda algumas características bem distintas das PRPs (plasma rico em plaquetas). Este concentrado não era líquido, e sim gelatinoso, altamente polimerizado e com uma razoável resistência mecânica. Para obtenção do PRF, o sangue era coletado em tubos de vidro ou com jateamento interno de sílica, sem nenhum tipo de anticoagulante ou qualquer outra substância química em seu interior, e centrifugado imediatamente em altas velocidades, o que resulta numa força centrífuga de 400G atuando sobre os mesmos. O tempo de centrifugação era de 12 minutos. Assim sendo, o processo de coagulação do sangue ocorria de maneira natural, ao mesmo tempo em que o processo de centrifugação separava os elementos figurados do sangue por densidade. Desta maneira, formava-se naturalmente no interior do tubo um coágulo de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF – Leucocyte – and platelet-rich fibrin).

Alguns anos mais tarde, Choukroun et al. (2001) desenvolveu um protocolo de centrifugação que utilizava velocidades de rotação menores, resultando numa força centrífuga de 200G no interior dos tubos, o que proporcionaria uma maior concentração e melhor distribuição de células ao longo da malha de fibrina. Este protocolo ficou conhecido como A-PRF (do inglês Advanced platelet-rich fibrin). No mesmo trabalho, utilizando desta vez tubos de plástico sem nenhum tipo de aditivo, este pesquisador também apresentou a forma líquida da fibrina rica em plaquetas (fibrinogênio), o I-PRF (do inglês, Injectable platelet-rich fibrin).

Desta forma, as seções seguintes dedicam-se à descrição do passo a passo para a obtenção das diferentes apresentações do PRF, segundo Ehrenfest et al. (2010):

1. Montagem da mesa

A mesa deve conter os materiais de venopunção como: escalpes, canhão, swab de álcool, luvas, tubos para coleta, garrote.

2. Venopunção

Após a seleção do braço a ser puncionado, o garrote deve ser posicionado ao redor do mesmo e ser feito a antisepsia do local. A partir deste momento, o paciente deve ser orientado a abrir e fechar a mão repetidas vezes. Desta forma, será possível observar um importante aumento temporário no calibre na veia selecionada próximo a região garroteada. A veia deve então ser estabilizada com dois dedos e a agulha deve ser introduzida com o bisel voltado para cima, numa angulação próxima de 45° em relação à superfície do vaso. Após a constatação de que a veia foi corretamente puncionada, o tubo de coleta a vácuo deve ser posicionado firmemente no canhão de coleta, de modo que a porção terminal do escalpe no interior do canhão rompa a tampa de borracha do tubo.

Quando o tubo estiver quase cheio, o mesmo deve ser removido do canhão de coleta, e um novo tubo deve ser inserido no mesmo. Quando todos os tubos forem coletados, o garrote é liberado e o algodão ou gaze previamente posicionado sob o mesmo deve ser colocado sobre a agulha do escalpe ANTES da sua remoção. A agulha é então removida e é solicitado ao paciente que, com a mão oposta, pressione levemente o algodão ou gaze sem, no entanto, dobrar o braço. Os tubos devem então ser imediatamente arrumados no interior da centrífuga de maneira balanceada, após o acionamento da centrífuga, removemos o algodão ou gaze que estava

sendo pressionado pelo paciente e colocamos um curativo sobre o local da punção.

3. Protocolos de centrifugação

Para obtenção do PRF em sua fase gelatinosa, a maioria dos protocolos preconiza a utilização de uma força centrífuga de 400G (“hi speed”) por 12 minutos ou 200G (“low speed”) por 10 ou 14 minutos, utilizando-se exclusivamente tubos da tampa vermelha (tubos de vidro ou tubos de plástico com jateamento de vidro – sílica - em seu interior). Para a obtenção da fibrina em fase líquida, o sangue coletado deve ser centrifugado a 400G por 3 minutos, ou 150G por 5 minutos, utilizando-se exclusivamente tubos da tampa branca (tubos de plástico, sem nenhum tipo de jateamento).

4. Manipulação do PRF

Após o final do ciclo de centrifugação, ocorre a separação dos elementos figurados do sangue de acordo com a sua densidade, onde podemos obter o PRF em duas fases distintas: a fase sólida ou gelatinosa (tubo vermelho) e a fase líquida (tubo branco). As hemácias são os elementos mais densos, ficando então depositadas no fundo dos tubos de coleta. Nos tubos vermelhos, logo acima das hemácias, temos uma malha gelatinosa de fibrina rica em plaquetas, leucócitos, dentre outras células, além de um plasma sobrenadante. Nos tubos brancos, acima das hemácias temos a fibrina em fase líquida (fibrinogênio).

Após a centrifugação, podem ser obtidos de imediato, até quatro apresentações distintas da fibrina rica em plaquetas: 1) Fibrina em fase líquida 2) Coágulos de fibrina 3) Membranas de fibrina 4) Plugs de Fibrina.

A fibrina em fase líquida é extraída dos tubos brancos com o auxílio de uma pipeta ou seringa, e pode ser utilizada em protocolos de harmonização facial, além de ser misturada à biomateriais xenógenos ou sintéticos para a obtenção do “steak bone”. As outras três apresentações são obtidas a partir do sangue centrifugados dos tubos vermelhos, que pelo fato de formarem a malha de fibrina em fase gelatinosa, obrigam a mesma a ser extraída dos tubos com o auxílio de uma pinça ou similar, e manipulada utilizando instrumentais específicos que ajudem na sua desidratação e manuseio. Os coágulos são então posicionados sobre a superfície perfurada ou no interior dos orifícios do estojo de manipulação. Os mesmos são então desidratados através da compressão de uma placa ou plug de metal, dando origem à membranas de fibrina ou plugs de fibrina, respectivamente (EHRENFEST et al., 2010).

No entanto, existem outros fatores na medula óssea que podem contribuir para a consolidação óssea, como a presença de outras células e uma série de células de crescimento fatores (SOLTAN, SMILER, CHOI, 2009). Yamamoto, Furuya, Hamada, (2002) relataram que os osteoblastos se originam das células progenitoras mesenquimais localizado no esqueleto, as células tronco (CT) são células indiferenciadas que apresentam duas importantes propriedades.

A primeira é a capacidade de autorrenovação, ou seja, são capazes de se multiplicar, sem alterar seu estado indiferenciado, proporcionando uma reposição ativa e constante de sua população nos tecidos (BYDLOWSKI et al., 2009). No corpo humano há várias fontes de CTMs (célula-tronco mesenquimal), como perióstio, cérebro, fígado, bexiga, medula óssea (MO), tecido adiposo, ossos, músculos, líquido amniótico, folículo piloso, cordão umbilical, sangue menstrual e placenta fetal (SOUSA et al., 2014).

A medula óssea adulta possui células-tronco que pode ser induzido a sofrer diferenciação em uma variedade de outras células que podem formar progenitores hematopoiéticos e mesenquimais. Portanto, a medula óssea não só produz células sanguíneas, mas também outras células indiferenciadas capazes de formar tecidos, como osso e cartilagem (SCHLIEPHAKE et al., 2001; LEMOLI, BERTOLINI, CANCEDDA, 2005). Quando

transplantadas, as células-tronco mesenquimais da medula óssea seguem vias de diferenciação controladas por condições fisiológicas específicas do local (GUREVITCH et al., 2003).

O concentrado da medula óssea é o produto da centrifugação do AMO (Aspirado de Medula Óssea). Este método permite que grandes quantidades de medula óssea fresca possam ser concentradas em um volume menor, como, por exemplo, de 30 mL para 4 mL. O significado deste processamento é o aumento do número de células viáveis por mililitro de medula, fator diretamente relacionado à regeneração tecidual (PELEGRINE et al., 2013). No sistema BMAC (Bone Marrow Aspirate Concentrate) é possível se processar o AMO anticoagulado em três diferentes volumes: 30 mL, 60 mL ou 120 mL.

Para obtenção do BMAC, foi injetada anestesia local (xilocaína a 2% sem vasoconstritor) na região posterior do quadril, onde seria inserida a agulha de aspiração. Em seguida, 10 mL de medula óssea foram coletados dos pacientes do grupo BM/PG por aspiração através de uma punção a 2 cm látero-caudal da crista ilíaca pósterio-superior, utilizando-se cânula calibre 11G com seringa de 20 mL previamente heparinizada (1 mL de heparina 5000 U/mL). O aspirado de medula óssea foi transferido para um tubo plástico e centrifugado a 400 g por 12 min, à temperatura ambiente (Centribio Mod 80-2D-15 mL; Equipar, Curitiba, Brasil). Em seguida, a fase leucoplaquetária, facilmente reconhecível, foi aspirada e utilizada (ALOISE et al., 2015).

As técnicas de engenharia tecidual buscam somar as características de um material osteocondutor à células que iniciam a osteogênese e à fatores de crescimento que estimulam estas células a se diferenciarem, seguindo a tradicional tríade da osteocondução, osteogênese, e osteoindução, propriedades intrínsecas dos enxertos autógenos (KAIGLER & MOONEY 2001).

Com o conhecimento atual sobre a multipotencialidade da medula óssea adulta e a disponibilidade de avançados substitutos ósseos, Soltan, Smiler e Gailani (2005) sugeriram um novo padrão para a regeneração óssea oral, acreditando que a adição do aspirado de medula óssea a uma matriz osteocondutora pode contribuir substancialmente a eficácia dos procedimentos de regeneração óssea. Entretanto, existem algumas importantes ressalvas que devem ser observadas para a correta execução das técnicas com AMO: não se deve aspirar mais do que 4 mL de medula óssea de apenas um sítio de aspiração, uma vez que a coleta de maiores quantidades não aumenta substancialmente o número de células osteoprogenitoras retiradas, mas sim dilui a concentração destas células com outras células mononucleadas provenientes do sangue periférico (SOLTAN et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura, conclui-se que o uso de concentrados plaquetários e células-tronco autólogas constitui uma importante alternativa biotecnológica para a regeneração óssea em procedimentos pré-implantares. A fibrina rica em plaquetas (PRF e L-PRF) demonstrou eficácia na liberação gradual de fatores de crescimento que estimulam a angiogênese, a diferenciação celular e a cicatrização tecidual, promovendo uma regeneração óssea mais rápida e previsível. Já as células-tronco mesenquimais, especialmente as provenientes da medula óssea, apresentaram potencial osteogênico relevante, podendo ser associadas a biomateriais osteocondutores para potencializar os resultados clínicos.

Essa combinação favorece a formação de um tecido ósseo de qualidade, com menor morbidade e maior previsibilidade no sucesso dos implantes dentários. Assim, essas terapias biológicas representam um avanço importante na odontologia regenerativa, oferecendo procedimentos mais seguros, eficientes e menos invasivos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEL, S. A.; MARWA, M. A. D. I. Localized ridge augmentation in the anterior maxilla using titanium mesh, an alloplast, and a nano-bone graft: a case report. **Journal of International Medical Research, Saudi Arabia**, p. 2001–2007, 2018.
- ALOISE, A. C.; PELEGRINE, A. A.; ZIMMERMANN, A.; DE MELLO E OLIVEIRA, R.; FERREIRA, L. M. Reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico usando células-tronco da medula óssea ou osso autógeno com ou sem membrana de colágeno: um estudo histomorfométrico em calvária de coelho. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 30, p. 208–215, 2015.
- AZEVEDO, M. C. P. S.; GOMES, P. S. Aplicação do PRF em medicina dentária [dissertação]. Porto: **Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto**, 2014.
- BALARAM, N.; KARUNAKAR, P.; JAYADEV, M.; MARSHAL, V. R. Papel da fibrina rica em plaquetas na cicatrização de feridas: uma revisão crítica. **Journal of Conservative Dentistry**, v. 16, n. 4, p. 284–293, jul. 2013.
- BOSSHART, D. D.; SCHENK, R. K. Base biológica da regeneração óssea. In: 20 anos de regeneração óssea guiada na implantodontia. São Paulo: **Quintessence**, cap. 2, p. 15–45, 2010.
- BRUNSKI, J. B. In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. **Advances in Dental Research**, v. 13, n. 1, p. 99–119, 1999.
- BYDLOWSKI, S. P.; DEBES, A. A.; MASELLI, L. M. F.; JANZ, F. L. Biological characteristics of mesenchymal stem cells. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, supl. 1, p. 25–35, 2009.
- CHOUKROUN, J.; ADDA, F.; SCHOEFFLER, C.; VERVELLE, A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. **Implantodontie**, n. 42, p. 55–62, 2001.
- CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 56–60, mar. 2006.
- CHOUKROUN, J. Advanced PRF and i-PRF: platelet concentrate or blood concentrate? **Journal of Periodontal Medicine and Clinical Practice**, v. 1, p. 3, 2014.
- DAVIES, J. E. Mechanisms of endosseous integration. **International Journal of Prosthodontics**, v. 11, n. 5, p. 391–401, 1998.
- DAVIES, J. E. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. **Biomaterials**, v. 28, n. 34, p. 5058–5067, 2007.
- EHRENFEST, D. M. et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in Biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 158–167, 2010.

GUREVITCH, O. et al. Reconstruction of bone and hematopoietic microenvironments with demineralized bone matrix and bone marrow cells. **Stem Cells**, v. 21, p. 588–597, 2003.

KAIGLER, D.; MOONEY, D. Tissue engineering's impact on dentistry. **Journal of Dental Education**, v. 65, n. 5, p. 456–562, 2001.

KALE, S.; LONG, M. W. Osteopoiese: o desenvolvimento inicial das células ósseas. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 10, n. 3–4, p. 259–271, 2000.

KLIJN, R. J.; MEIJER, G. J.; BRONKHORST, E. M.; JANSEN, J. A. A meta-analysis of histomorphometric results and graft healing time of various biomaterials compared to autologous bone used as sinus floor augmentation material in humans. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 16, n. 5, p. 493–507, 2010.

KOTOBUKI, N. et al. Células humanas autólogas cultivadas para regeneração de tecidos duros: preparação e caracterização de células-tronco mesenquimais da medula óssea. **Órgãos Artificiais**, v. 28, p. 33–39, 2004.

KUNZ, R. I. et al. Proposta didática no ensino integrado da morfologia: células e tecido ósseo. **Experiências em Ensino de Ciências**, v. 12, n. 2, p. 38–52, 2017.

LEMOLI, R. M.; BERTOLINI, F.; CANCEDDA, R. et al. Plasticidade das células-tronco: hora de uma reavaliação? **Hematologica**, v. 90, p. 360–381, 2005.

LI, J.; JANSEN, J. A.; WALBOOMERS, X. F.; VAN DEN BEUCKEN, J. J. Mechanical aspects of dental implants and osseointegration: a narrative review. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 103, p. 103574, 2020.

LIMA, J. L. O. et al. Growth dynamic of allogeneic and autogenous bone grafts in a vertical model. **Brazilian Dental Journal**, v. 29, n. 4, p. 325–334, 2018.

PANDEY, C.; ROKAYA, D.; BHATTARAI, B. P. Contemporary concepts in osseointegration of dental implants: a review. **BioMed Research International**, p. 1–11, 2022.

PELEGRIE, A. A.; ALOISE, A. C.; COSTA, E. S. Células-tronco em implantodontia. 1. ed. **Nova Odessa: Napoleão Editora**, 2013.

PELEGRIE, A. A. et al. Avaliação clínica e histomorfométrica de alvéolos de extração tratados com enxerto autólogo de medula óssea. **Clinical Oral Implants Research**, v. 21, p. 535–542, 2010.

PELEGRIE, A. A. et al. Reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico usando células estromais da medula óssea: um estudo histomorfométrico em calvária de coelho. Parte I: uso de medula óssea fresca ou fração mononuclear da medula óssea. **Clinical Oral Implants Research**, v. 25, p. 567–572, 2014.

SCHLIEPHAKE, H. et al. Uso de células osteoprogenitoras cultivadas para aumentar a formação óssea em defeitos mandibulares segmentares: um estudo piloto experimental em ovelhas. **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 30, p. 531–537, 2001.

SHIRBHATE, U.; BAJAJ, P. Third-generation platelet concentrates in periodontal regeneration: gaining ground in the field of regeneration. **Cureus**, v. 14, n. 8, e28072, ago. 2022.

SIMONPIERI, A. et al. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. **Implant Dentistry**, v. 20, n. 1, p. 2–12, 2011.

SOLTAN, M.; SMILER, D. G.; GAILANI, F. A new platinum standard for bone grafting: autogenous stem cells. **Implant Dentistry**, v. 14, n. 4, p. 322–325, 2005.

SOLTAN, M.; SMILER, D. G.; CHOI, J. Medula óssea: células orquestradas, citocinas e fatores de crescimento para regeneração óssea. **Implant Dentistry**, v. 18, p. 132–141, 2009.

SOLTAN, M. et al. Theoretical model for bone graft success. **Implant Dentistry**, v.21, n.4, p. 295-301, 2012.

SOUSA, B. R. et al. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. **Cytometry A**, v. 85, n. 1, p. 43–77, 2014.

TAI, K. et al. Nanoscale heterogeneity promotes energy dissipation in bone. **Nature Materials**, v. 6, n. 6, p. 454–462, 2007.

TROELTZSCH, M. et al. Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: a systematic review. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 10, p. 1618–1629, 2016.

YAMAMOTO, N.; FURUYA, K.; HAMADA, K. Desenvolvimento progressivo do fenótipo osteoblástico durante a diferenciação de células osteoprogenitoras derivadas da calva fetal de rato: modelo para formação óssea in vitro. **Boletim Biológico e Farmacêutico**, v. 25, p. 509–555, 2002.