

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Odontologia

Gianfilippo Machado Cornacchia

**EFICÁCIA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ESTRUTURAIS DOS
BIOMATERIAIS NA FORMAÇÃO ÓSSEA APÓS ELEVAÇÃO DE SEIO MAXILAR:
revisão sistemática da literatura**

Belo Horizonte
2021

Gianfilippo Machado Cornacchia

**EFICÁCIA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ESTRUTURAIS DOS
BIOMATERIAIS NA FORMAÇÃO ÓSSEA APÓS ELEVAÇÃO DE SEIO MAXILAR:
revisão sistemática da literatura**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Clínicas Odontológicas - Área Temática: Periodontia.

Linha de Pesquisa: Propriedades físicas, químicas e biológicas dos materiais odontológicos

Orientador: Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio

Coorientadora: Profa. Dra. Vânia Eloisa de Araújo Silva

Belo Horizonte

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

C812e Cornacchia, Gianfilippo Machado
Eficácia das características físico-químicas e estruturais dos biomateriais na formação óssea após elevação de seio maxilar: revisão sistemática da literatura / Gianfilippo Machado Cornacchia. Belo Horizonte, 2021.
65 f. : il.

Orientador: Elton Gonçalves Zenóbio
Coorientadora: Vânia Eloisa de Araújo Silva

Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

1. Materiais biocompatíveis. 2. Materiais biomédicos. 3. Propriedades Físicas. 4. Propriedades Químicas. 5. Substitutos ósseos. 6. Seio do maxilar - cirurgia. 7. Revisão sistemática. I. Zenóbio, Elton Gonçalves. II. Silva, Vânia Eloisa de Araújo. III. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

CDU: 616.314-089.843

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Marques de Souza e Silva - CRB 6/2086

Gianfilippo Machado Cornacchia

EFICÁCIA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ESTRUTURAIS DOS BIOMATERIAIS NA FORMAÇÃO ÓSSEA APÓS ELEVAÇÃO DE SEIO MAXILAR: revisão sistemática da literatura

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínicas Odontológicas – Área Temática: Periodontia.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

- 1- Prof. Dr. Guilherme Costa Carvalho Silva – UFMG
- 2- Prof. Dr. Fernando Antônio Mauad de Abreu – PUC Minas
- 3- Prof. Dr. Élton Gonçalves Zenóbio – PUC Minas

DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 14 de julho de 2021

A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora

Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Villamarim Soares
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Odontologia

À minha família pelo apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me dado a oportunidade, forças e saúde para desenvolver esse trabalho.

Ao meu pai pelo incansável apoio e amizade em todos os momentos de minha vida.

À minha mãe, pelo carinho, orientação e dedicação à minha evolução profissional sendo sempre um exemplo de excelência na odontologia e na área acadêmica.

À minha esposa que contribuiu significativamente para este trabalho, além de muito apoio, carinho, companheirismo e me incentivar a sempre evoluir.

Às minhas irmãs e cunhados que, mesmo em outros país, se mostraram sempre disponíveis para qualquer auxílio que se fizesse necessário.

Ao professor Elton pela orientação, oportunidade de aprendizado e por compartilhar seu vasto conhecimento clínico e teórico, me proporcionando uma grande evolução como pesquisador e cirurgião dentista.

À professora Vânia que foi indispensável na criação desse trabalho, estando sempre disponível com muito carinho e atenção em todos os pontos necessários, se tornando uma grande amiga e referência na área acadêmica.

Ao professor Fernando Mauad, pela amizade, incentivo e incriveis oportunidades de constante aprendizado e evolução.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (Professor Rodrigo, Silvania e Angélica) pelo suporte científico e orientação nesse processo de construção do conhecimento.

Aos professores do Curso do Mestrado Acadêmico pela competência e seriedade no exercício de suas funções.

Aos colegas do mestrado pelo apoio e momentos vividos nessa trajetória.

RESUMO

Há um grande número de biomateriais substitutos ósseos, aloplásticos e xenógenos, utilizados em cirurgia de elevação de seio maxilar, disponíveis no mercado. Para reduzir os riscos e obter uma grande taxa de sucesso nesse tipo de cirurgia, é necessário reunir evidências científicas disponíveis sobre as diferentes características destes biomateriais e seu real impacto na formação óssea. Os biomateriais possuem propriedades físico-químicas e estruturais que são responsáveis pela sua integração ao tecido vivo e que devem ser consideradas antes da sua aplicação. O presente estudo avaliou os efeitos das características físico-químicas e estruturais de biomateriais sintéticos e xenógenos, como enxertos na efetividade da formação óssea após o levantamento de seio maxilar, por meio da revisão sistemática da literatura, seguindo os critérios PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane Library, EMBASE e LILACS, além da literatura cinzenta e busca manual, sem restrição de data e idioma. A seleção dos estudos, risco de viés e coleta de dados foram feitos em duplicata. De um total de 515 publicações selecionadas, foram incluídos apenas 9 estudos clínicos controlados (5 randomizados e 4 não randomizados) com seguimento de 6 a 59 meses. Como resultado 190 enxertos ósseos em 128 pacientes na faixa etária entre 24 e 79 anos, com um tempo médio de reparo de 5 a 9 meses foram analisados. Porosidade, granulometria, razão molar, morfologia e cristalinidade foram as características determinadas e avaliadas. Uma maior porosidade das partículas, tamanho médio de partícula de 2,0 mm, forma poligonais, maior razão molar Ca/P e alta cristalinidade foram características associadas com a neoformação óssea, assim como a degradação do biomaterial. As diferenças físico-químicas e estruturais encontradas podem determinar diferentes comportamentos dos biomateriais sintéticos e xenógenos, em relação à formação óssea nos enxertos para elevação do seio maxilar.

Palavras-chave: Enxerto ósseo. Materiais biocompatíveis. Biomateriais. Seio maxilar. Propriedades físico-químicas.

ABSTRACT

There are a large number of alloplastic and xenogeneic bone substitute biomaterials, used in maxillary sinus elevation surgery, available on the market. To reduce the risks and obtain a high success rate in this type of surgery, it is necessary to gather available scientific evidence on the different characteristics of these biomaterials and their real impact on bone formation. Biomaterials have physicochemical and structural properties that are responsible for their integration into living tissue and that must be considered before their application. The present study evaluated the impact of physicochemical and structural characteristics of biomaterials synthetic and xenogeneic, such as grafts on the effectiveness of bone formation after the maxillary sinus survey, through a systematic literature review, following the PRISMA criteria. Searches were performed in the Medline/Pubmed, Cochrane Library, EMBASE and LILACS databases, in addition to gray literature and manual search, with no restrictions on date and language. Study selection, risk of bias and data collection were done in duplicate. From a total of 515 selected publications, only 9 controlled clinical studies (5 randomized and 4 non-randomized) with follow-up from 6 to 59 months were included. As a result, 190 bone grafts in 128 patients aged between 24 and 79 years, with a mean repair time of 5 to 9 months were analyzed. Porosity, particle size, molar ratio, morphology and crystallinity were the characteristics determined and evaluated. Greater particle porosity, average particle size of 2.0 mm, polygonal shape, higher Ca/P molar ratio and high crystallinity were characteristics associated with bone neoformation, as well as biomaterial degradation. The physicochemical and structural differences found may determine different behaviors of synthetic and xenogeneic biomaterials in relation to bone formation in grafts for maxillary sinus elevation.

Keywords: Bone graft. Biocompatible materials. Biomaterials. Maxillary sinus. Physicochemical properties.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	Algumas preocupações
β -TCP	Beta-tricálcicofosfato
BBM	Biomaterial de origem bovina desproteinizado
BBML	Biomaterial de origem bovina liofilizado
BCP	Fosfato de cálcio Bifásico
BPM	Biomaterial de origem suína desproteinizado
BR	Baixo risco
Ca	Cálcio
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCT	Estudo clínico controlado
DM	Diferença média
HA	Hidroxiapatita
LILACS	Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
Nº	Número
NR	Não relata
P	Fosfato
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyze
PubMed	Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline
RCT	Ensaio clínico randomizado
SI	Sem informação
T	Total

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Características físico-químicas e estruturais dos biomateriais aloplásticos e xenógenos de origem animal	19
1.1.1 Porosidade	19
1.1.2 Granulometria	19
1.1.3 Morfologia	20
1.1.4 Cristalinidade	21
1.1.5 Razão Cálcio/Fosfato	22
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo geral	23
2.2 Objetivos específicos	23
3 ARTIGO CIENTÍFICO	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS	55
ANEXO A - Fichamento dos estudos	57

1 INTRODUÇÃO

Os biomateriais são definidos atualmente como uma substância que foi projetada para assumir uma forma que, sozinha ou como parte de um sistema complexo, é usada para direcionar interações com componentes de sistemas vivos, durante o curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico (WILLIAMS, 2008).

A utilização de biomateriais para substituição ou aumento dos tecidos biológicos sempre foi uma preocupação na área da saúde. Para suprir essa demanda, são produzidos diversos biomateriais a partir de metais, cerâmicas, polímeros e compósitos (DALAPICULA *et al.*, 2006).

Os biomateriais substitutos ósseos podem ser classificados de acordo com sua origem e quanto ao seu mecanismo de ação. Quanto à sua origem podem ser classificados em: autógenos obtidos do próprio indivíduo; homogêneos ou aloenxertos obtidos de doadores da mesma espécie; xenógenos ou enxerto heterógenos provenientes de doadores de espécies diferentes e enxertos aloplásticos que possuem origem sintética (BAUER; MUSCHLER, 2000). Quando separados pelo seu mecanismo de ação os biomateriais são divididos da seguinte maneira: osteogênicos, o crescimento ósseo se dá em função das células viáveis, transferidas do interior do enxerto (MELLONIG *et al.*, 1993); osteoindutores, possuem a capacidade de atrair células mesenquimais, que mais tarde se diferenciarão em osteoblastos (DALAPICULA *et al.*, 2006); osteocondutores, servem como arcabouço, sustentando uma estrutura por onde proliferam vasos sanguíneos, trazendo então os componentes necessários à formação óssea (GATTI; RIVASI, 2002). Os materiais osteocondutores podem promover somente o isolamento anatômico de um local, permitindo a seleção e a proliferação de um grupo de células, predominantemente osteoblastos a partir do leito receptor, sendo denominados neste caso osteopromotores (NOVAES JÚNIOR; TABA JÚNIOR; PONTES, 2002).

Os biomateriais possuem propriedades físico-químicas que são responsáveis pela sua integração ao tecido vivo e que devem ser consideradas antes da sua aplicação (DALAPICULA *et al.*, 2006).

As propriedades físicas são específicas à área de superfície ou formato (bloco, partícula) e à porosidade (denso, macro ou micro poroso) (MISCH, 2000).

As propriedades químicas estão ligadas à razão molar cálcio/fosfato, composição química, grau de impureza e substituição iônica na estrutura atômica (BURG; PARTER; KELLAN, 2000).

As características estruturais dos biomateriais utilizados como substitutos ósseos em odontologia estão ligadas à sua organização interna, observando desde organização atômica, relacionada em seus arranjos espaciais em escala nanométrica, até o nível da macroestrutura em escala milimétrica (TURRER; FERREIRA, 2008). Esta estrutura pode ser ordenada formando uma estrutura cristalina ou desordenada (amorfa não-cristalina) e determina o comportamento de cada material na neoformação óssea (SHEIKH *et al.*, 2016).

Supõe-se que as características dos materiais de enxerto utilizados nos procedimentos de elevação dos seios da face possam modular a qualidade e a quantidade de osso recém-formado (RAMÍREZ *et al.*, 2017).

Os métodos de produção de substitutos ósseos podem afetar a porosidade, a área de superfície e a resistência mecânica, o que podem interferir na nova formação óssea e na bioreposição do enxerto (TRAJKOVSKI *et al.*, 2018).

Os enxertos aloplásticos mais utilizados na odontologia como substitutos ósseos são as hidroxiapatitas sintéticas, fosfato tricálcico, biovidros e vitrocerâmicas, obtidos por meio de processamentos específicos para cada biomaterial em laboratório. Estes biomateriais devem ser capazes de permitir a diferenciação do tecido ósseo, servindo de arcabouço às células e devem se degradar à medida que o osso se recompõe (SCHOPPER *et al.*, 2003).

Os biomateriais xenógenos são obtidos por meio da desproteínização do osso de origem bovina, porcina e equina, através de processos termoquímicos, que removem a porção orgânica do biomaterial, restando a porção inorgânica constituída fundamentalmente de apatita composta por carbonatos e grupos hidroxílicos reduzidos, sendo um material especificamente distinto, apresentando propriedades osteocondutoras, servindo como arcabouço para a neoformação óssea (RODOLFO *et al.*, 2017).

Parte da resposta biológica produzida por um biomaterial é condicionada por suas propriedades físico-químicas e estruturais (TRAJKOVSKI *et al.*, 2018).

1.1 Características físico-químicas e estruturais dos biomateriais aloplásticos e xenógenos de origem animal

1.1.1 Porosidade

Porosidade é definida como a porcentagem de espaço vazio em um sólido e é uma propriedade morfológica do material. Os poros são necessários para a formação do tecido ósseo, pois permitem a migração e proliferação de osteoblastos e células mesenquimais, além de vascularização (KUBOKI *et al.*, 1998).

Karageorgiou e Kaplan (2005) fizeram uma revisão de literatura que avaliaram o estado do conhecimento sobre a relação entre porosidade e tamanho dos poros de diferentes biomateriais utilizados na regeneração óssea (xenógenos, aloplásticos e autógenos). Os autores concluíram que independente do biomaterial utilizado existe um requisito mínimo para tamanho dos poros, 100 µm, para resultados satisfatórios na nova formação óssea, devido ao tamanho das células que colonizarão o biomaterial. Foi recomendado que os poros devem ser maiores que 300 µm, pois o tamanho dos poros afeta a progressão da osteogênese, poros pequenos favoreceram condições hipóxicas e formação osteocondral induzida antes da osteogênese, enquanto poros grandes, bem vascularizados, levam à osteogênese direta. Kuboki *et al.* (2009), em um modelo em ratos, avaliaram partículas sólidas e porosas de hidroxiapatita para correlacionar os poros do material com a osteogênese induzidas por proteínas morfogenéticas ósseas e perceberam que nenhuma formação óssea ocorreu em partículas sólidas enquanto em partículas porosas houve osteogênese direta.

1.1.2 Granulometria

Os biomateriais podem ser apresentados de diferentes formas, e estão disponíveis como granulados com tamanhos de partículas de algumas centenas de micrômetros à milímetros. Outros como pasta fluida com partículas de apatita nanoscópica em dispersão aquosa e ainda existem os biomateriais apresentados em blocos, feitos por prensagem isostática a frio, seguida de perfuração mecânica de furos milimétricos (TRAJKOVSKI *et al.*, 2018).

Oonishi *et al.* (1999) avaliaram diferentes hidroxiapatitas animal/xenógenas e sintéticas/aloplásticas introduzindo estes biomateriais em orifícios de 6 mm de diâmetro feitos nos côndilos femorais de coelhos adultos, usando grânulos de tamanhos diferentes (100-300 μm , 10 μm e 1-3 μm) e concluíram que o tamanho dos grânulos influencia na indução de uma nova formação óssea. Em outro estudo Carvalho *et al.* (2007) avaliaram duas hidroxiapatitas bovinas, duas hidroxiapatitas sintéticas, e as comparou quanto à eficácia na reparação de defeitos ósseos circunferenciais em cães através de análises histológicas e histomorfométricas, chegando à conclusão de que os grânulos de hidroxiapatita exibiram contato ósseo direto, independentemente da sua origem e tamanho.

1.1.3 Morfologia

Um componente importante na engenharia de tecidos para a regeneração óssea é a macroestrutura formada pelo biomaterial, servindo como modelo para interações celulares e formação da matriz extracelular óssea para fornecer suporte estrutural ao tecido recém-formado. A estrutura de um biomaterial para regeneração óssea deve atender certos critérios para desempenhar essa função, incluindo propriedades mecânicas semelhantes às do local de reparo ósseo, biocompatibilidade e biodegradabilidade a uma taxa proporcional à remodelação (KARAGEORGIU; KAPLAN, 2005).

Figueiredo *et al.* (2013) compararam as propriedades físico-químicas de dois biomateriais, um aloplástico e outro xenógeno, em testes *in vivo* (em 15 ratos) e *in vitro*, e revelou que as partículas de substitutos ósseos aloplásticos são menores, 326 μm , regulares, aproximadamente cilíndricas com contornos redondos e mais uniformes em tamanho. Em oposição, partículas dos substitutos ósseos xenógenos, além de serem maiores, 672 μm , são irregulares e apresentam pontas pontiagudas (refletindo a origem natural desse material, constituído por fragmentos de osso esponjoso e cortical). Podendo, a partir destas características, esses dois biomateriais apresentarem respostas diferentes na neoformação óssea.

1.1.4 Cristalinidade

Um biomaterial cristalino possui uma organização atômica bem definida, ao contrário de um material amorfo. A cristalinidade é uma propriedade que altera o índice de dissolução do biomaterial e é dependente da temperatura de sinterização. Acima de 1000°C por um período de no mínimo seis horas, seguido de um resfriamento lento, durante o processo de síntese resulta na mais perfeita forma do cristal e com isso menor o grau de degradação (CONZ *et al.*, 2010).

Yang, Dennison e Ong (2005) investigaram o efeito da cristalinidade da hidroxiapatita na adsorção de proteínas e na ligação de células precursoras de osteoblastos. Discos de 0,5 g, com diferentes razões de peso de hidroxiapatita cristalina e pó de fosfato de cálcio amorfo foram misturadas e prensadas em discos de diferentes cristalinidades, 0%, 30%, 50%, 70% e 100%. Concluíram que a cristalinidade da hidroxiapatita afeta a fixação inicial de células precursoras de osteoblastos, modulando com isso a velocidade de formação óssea local.

Costa *et al.* (2009) realizaram um estudo avaliando a qualidade e intensidade da resposta tecidual a duas hidroxiapatitas sintéticas implantadas em defeitos críticos nos crânios de 60 ratos e relataram que ao comparar a resposta tecidual às hidroxiapatitas com cristalinidade de 28% e 70% não ocorreram alterações no tipo ou número de células inflamatórias recrutadas em resposta ao enxerto em defeito ósseo, indicando com isso que a cristalinidade não influenciaria no resultado de uma nova formação óssea nos materiais avaliados.

Figueiredo *et al.* (2013) em um estudo de comparação físico-química entre um biomaterial aloplástico e um xenógeno, realizado *in vivo* e *in vitro*, relataram uma alta cristalinidade do biomaterial aloplástico (fase principal de hidroxiapatita e duas fases secundárias de α e β -tricálcicofosfato) e uma cristalinidade menor do material xenógeno (hidroxiapatita carbonada e uma fase amorfa). Concluíram que a cristalinidade dos biomateriais afeta o início do processo inflamatório, sendo mais lenta nos biomateriais aloplásticos e por consequência maior será o tempo de formação óssea a partir desse biomaterial

1.1.5 Razão Cálcio/Fosfato

A razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (Ca/P) varia entre 0,5 e 2,0 e é usualmente utilizada como forma de classificação dos diferentes fosfatos de cálcio. Compostos com maior razão Ca/P apresentam menor solubilidade em condições neutras e reduzida taxa de degradação (GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

A razão cálcio/fosfato (Ca/P) na composição da hidroxiapatita parece afetar diretamente a cristalinidade. Assim uma hidroxiapatita com cristalinidade alta - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ - possui uma razão molar Ca/P de 1,67, enquanto as biocerâmicas menos cristalinas, como fosfato tricálcio e fosfato de tetracálcio, são caracterizadas por proporções mais baixas ou mais altas de 1,5 e 2,0, respectivamente (YANG; DENNISON; ONG, 2005).

Ghanaati *et al.* (2012) analisaram *in vivo* a reação do tecido a três materiais de substituição óssea, hidroxiapatita (HA), beta-tricálcicofosfato (β -TCP) e uma mistura de ambos com uma relação HA/TCP de 60/40% em peso. Os resultados mostraram que a composição química do material substituto ósseo influenciou significativamente a resposta celular de formação óssea.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos das características físico-químicas e estruturais dos biomateriais aloplásticos e xenógenos na formação óssea, em cirurgia de elevação do seio maxilar, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2.2 Objetivos específicos

- a) identificar e comparar as principais características físico-químicas e estruturais dos biomateriais aloplásticos e xenógenos, que são responsáveis pela formação óssea em cirurgia de seio maxilar.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Effectiveness of physicochemical and structural characteristics of biomaterials in bone formation after maxillary sinus elevation: systematic literature review

Os resultados e a discussão dessa Revisão sistemática da literatura estão descritos no artigo, que será submetido à revista **Clinical Oral Implant Research (Qualis A1)**.

Normas para submissão de artigos podem ser visualizadas no endereço eletrônico:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/16000501/homepage/forauthors.html>.

**Effectiveness of physicochemical and structural characteristics of biomaterials
in bone formation after maxillary sinus elevation: systematic literature review**

Physicochemical and structural characteristics of biomaterials: systematic literature review

Gianfilippo Machado Cornacchia¹, Polianne Alves Mendes², Fernando Antônio Mauad de Abreu³, Vânia Eloisa de Araújo Silva⁴, Elton Gonçalves Zenóbio⁵

¹ Student of the Academic Master's Degree in Clinical Dentistry - Periodontics, Postgraduate Program in Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

² Student of the Professional Master's Degree in Implantology - Postgraduate Program in Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³ Adjunct Professor I, Department of Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴ Adjunct Professor II, Department of Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁵ Adjunct Professor IV, Department of Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Correspondence to: Dr. Elton Gonçalves Zenóbio, Postgraduate Program in Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais. Av. Dom José Gaspar, 500, Building 46, CEP 30535-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Tel.: +55 31 3319-4414 - Fax: +55 31 3319-4410 E-mail: zenobio@pucminas.br

ABSTRACT

Introduction: There are a large number of alloplastic and xenogeneic bone substitute biomaterials, used in maxillary sinus elevation surgery, available on the market. To reduce the risks and obtain a high success rate in this type of surgery, it is necessary to gather available scientific evidence on the different characteristics of these biomaterials and their real impact on bone formation. Biomaterials have physicochemical and structural properties that are responsible for their integration into living tissue and that must be considered before their application.

Objectives: The present study evaluated the impact of physicochemical and structural characteristics of biomaterials synthetic and xenogeneic, such as grafts on the effectiveness of bone formation after the maxillary sinus survey, through a systematic literature review, following the PRISMA criteria.

Material and methods: Searches were performed in the Medline/Pubmed, Cochrane Library, EMBASE and LILACS databases, in addition to gray literature and manual search, with no restrictions on date and language. Study selection, risk of bias and data collection were done in duplicate.

Results: From a total of 515 selected publications, only 9 controlled clinical studies (5 randomized and 4 non-randomized) with follow-up from 6 to 59 months were included. As a result, 190 bone grafts in 128 patients aged between 24 and 79 years, with a mean repair time of 5 to 9 months were analyzed.

Conclusion: Porosity, particle size, molar ratio, morphology and crystallinity were the characteristics determined and evaluated. Greater particle porosity, average particle size of 2.0 mm, polygonal shape, higher Ca/P molar ratio and high crystallinity were characteristics associated with bone neoformation, as well as biomaterial degradation. The physicochemical and structural differences found may determine different behaviors of synthetic and xenogeneic biomaterials in relation to bone formation in grafts for maxillary sinus elevation.

Key words: bone graft, biocompatible materials, biomaterials maxillary sinus, physicochemical properties.

Introduction

Biomaterials are currently defined as a substance that has been designed to take a form, alone or as part of a complex system, is used to direct, through the control of interactions with components of living systems, the course of any therapeutic or diagnosis (Williams, 2008).

The use of biomaterials to replace or enhance biological tissues has always been a concern in the health field. To meet this demand, several biomaterials are produced from metals, ceramics, polymers and composites (Dalapicula et al., 2006).

Bone substitute biomaterials can be classified according to their origin and action mechanism. As for the origin, they can be classified: autogenous obtained from the same individual; homogeneous or allografts obtained from donors of the same species; xenogeneic or heterogeneous grafts from donors of different species; alloplastic grafts of synthetic origin (Bauer & Muschler, 2000). When separated by their action mechanism, biomaterials are divided as follows: osteogenic, bone growth occurs as a result of viable cells transferred from within the graft (Mellonig & Triplett, 1993); osteoinductive, have the ability to attract mesenchymal cells, which will later differentiate into osteoblasts (Dalapicula et al., 2006); osteoconductive materials serve as a scaffold, supporting a structure through which blood vessels proliferate, thus bringing the necessary components for bone formation (Gatti & Rivasi, 2002), osteoconductive materials can only promote the anatomical isolation, allowing the selection and proliferation of a group of cells, predominantly osteoblasts from the receptor bed, and this case is called osteopromoter (Novaes Jr. et al., 2002).

Biomaterials have physicochemical properties responsible for their integration with living tissue and that must be considered before their application (Dalapicula et al., 2006).

Physical properties are specific to the surface area or shape (block, particle) and porosity (dense, macro or microporous) (Misch, 2000).

The chemical properties are linked to the calcium/phosphate molar ratio, chemical composition, degree of impurity and ionic substitution in the atomic structure (Burg et al., 2000).

The structural characteristics of biomaterials used as bone substitutes in dentistry are linked to their internal organization, ranging from the atomic organization, related in their spatial arrangements on nanometric scale, to the level of microstructure on millimeter scale (Turrer & Ferreira, 2008). This structure can be ordered forming a crystalline or disordered (non-crystalline) structure and determines the behavior of each material in bone neoformation (Sheikh et al., 2016).

The aim of this systematic review was to select articles that evaluated the effect of physicochemical and structural characteristics of bone neoformation biomaterials after maxillary sinus elevation.

Material and methods

This systematic review followed the recommendations of the Cochrane Collaboration Handbook (Higgins et al., 2019) and the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyzes) guidelines (Moher et al., 2015).

The review protocol was previously registered on the Open Science Framework platform (<https://osf.io>). Link: <https://osf.io/z39ym/> (Fig. 1).

Information sources and search strategies

An electronic search was carried out for relevant articles published until May 2021 in the Pubmed, Lilacs (Scientific and Technical Literature of Latin America and the Caribbean), Cochrane Library and Embase. For each database, search strategies were developed using indexed terms and synonyms (Table 1). The manual search was performed by reading the bibliographic references of each included study. Gray literature was verified through the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations and Digital Library of Theses and Dissertations at the University of São Paulo - USP, Capes Theses Bank. Ongoing studies were searched in the Clinical Trials database (www.clinicaltrials.gov).

Selection of studies and eligibility criteria

Published studies were included in which the main objective was to evaluate the physical characteristics of alloplastic and xenogeneic biomaterials used as bone substitutes in the surgical technique of maxillary sinus tissue elevation, using only the lateral access technique. Eligible participants were patients undergoing surgery to lift the maxillary sinus using alloplastic bone substitutes and xenogenous biomaterials. Comparative clinical studies were included. No restrictions on language or publication date have been applied.

The references obtained through the search strategies performed in the databases were saved and exported to the EndNote program (Version X8, Thomson Reuters), then the duplicates were removed.

The selection of studies was conducted in two phases: (1) reading of the titles and abstracts (2) reading of the full texts, being carried out by two reviewers (GMC and PAMN), independently, and disagreements were evaluated by a third reviewer (VEAS).

Data collect

Data extraction was performed by a researcher (GMC) and later revised for one second (VEAS). The following data were collected: author, year of publication, study design, sample size, number of grafts evaluated, age group, types of grafts, follow-up, tests performed, and the results evaluated (porosity, granulometry, morphology, crystallinity and molar ratio Ca/P).

Risk of bias of included studies

The risk of bias of the included studies was independently assessed by two reviewers (GMC and VEAS), and disagreements were assessed by consensus. The risk of bias in individual studies for the randomized clinical trials was assessed using the Cochrane risk of bias tool - Rob 2.0, recommended by the Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2019). Non-randomized clinical studies were evaluated using the

“Risk of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions” (ROBINS-I) (Sterne et al., 2016).

Results

Selection of studies and general characteristics

A total of 734 publications were found in the databases: Pubmed (380), Cochrane Library (65), Embase (272) and Lilacs (27). Duplicates (219) were removed and 515 publications were selected for reading of titles and abstracts. Three studies were included by manual searching the references of included studies. Studies were excluded by the criteria shown in Fig. 2 resulting in the final selection of nine studies.

The selected studies, three were randomized clinical trials (RCT) (Chackartchi et al., 2011; Lindgren et al., 2010; Testori et al., 2013), and six were controlled clinical trials (CCT) (Fernández et al., 2017a; Fernández et al. 2017b; Giuliani et al., 2016; Helder et al., 2018; Knabe et al., 2008; Riachi et al., 2012). The studies included were published between 2008 and 2018, in seven different countries Israel, Italy, Lebanon, Netherlands, Germany, Spain and Sweden. A total of 128 patients between 24 and 79 years old underwent maxillary sinus elevation surgery, resulting in 190 bone grafts, being evaluated between 5 and 9 months with a segment time between 6 and 59 months. The selected studies compared the following biomaterials: biphasic calcium phosphate (BCP) with different porosities, BCP and deproteinized bovine biomaterial (BBM), BBM with different particle sizes, BBM and lyophilized bovine biomaterial (BBML), BCP in granules and in blocks, deproteinized porcine biomaterial (PBM) and BBM and BCP with different proportions of its constituents (Table 2).

Risk of bias of included studies

The randomized clinical trials evaluated by the Cochrane risk of bias tool (ROB2) presented the judgment “some concerns” in 3 domains (randomization process, deviations in intended interventions and selection of reported outcomes). Lack of information on allocation generation and secrecy, lack of blinding of participants and

evaluators, and lack of clinical trial registration were the main reasons for the low quality of judgment of risk of bias (Table 3).

To assess the risk of bias of non-randomized controlled clinical studies, the ROBINS-I tool was used. Three studies presented the general risk of bias as “Severe”. The main reason for this classification was the lack of control for confounding factors in the distribution of the intervention. Three other studies, were classified as “Moderate” in the assessment of the risk of general bias. These studies were considered good for non-randomized, study but cannot be considered comparable to a well-executed randomized study. In addition, the lack of methodological information was also an important factor in classifying the risk of bias in the studies (Table 4).

Description of results

The main results and conclusions of the studies included in this systematic review are presented in table 5.

The physicochemical and structural characteristics evaluated in the selected studies: porosity, particle size, morphology, crystallinity and Ca/P ratio.

Porosity

Porosity was a physical characteristic assessed in five studies included in this systematic review. A study compared an alloplastic biomaterial, BCP in two forms of presentation, in particles and block, and indicated that porosity with pores ranging from 300 to 600 μm and micropores smaller than 10 μm are beneficial for ion exchange, thereby improving the bone neoformation process in the grafted area, for the two forms of presentation (Giuliani et al., 2016). The comparison of the same alloplastic material with different porosities, BCP with 35% porosity and 65% porosity, was carried out in a study, reaching the conclusion that both are effective for bone grafting in the maxillary sinus, but a greater porosity of particles seems to accelerate bone formation and degradation of the biomaterial (Knabe et al., 2008). Two studies compared xenogeneic bone substitutes from different origins, deproteinized porcine biomaterial (BPM) at 300°C and BBM at 1200°C, and showed that bovine bone

substitute with slightly smaller porosity and low intraparticle porosity was indicated for grafting in maxillary sinus by swine material with greater porosity due to its high intraparticle porosity did not show satisfactory results, allowing the pneumatization of the maxillary sinus (Fernández et al., 2017a; Fernández et al., 2017b). Another study compared the same BBM material in different size and porosity, obtaining satisfactory results for both forms of presentation (Testori et al., 2013).

Granulometry

The particle size was a characteristic evaluated in three included studies. The study by Riachi et al. (2012) demonstrate that the particle size of bone substitute biomaterials was a factor influencing bone neoformation in maxillary sinus lifting surgeries, comparing two xenogenic materials BBM (Bio-Oss®) with particle size of 1 mm and BBML (Cerabone®) with a particle size of 2.7 mm, reaching a result that the particle size directly interferes in the bone neoformation process. Two other studies compared the same xenogeneic material, BBM (Bio-Oss®), with different particle sizes, 0.25-1 mm and 1-2 mm, and concluded that the two forms of presentation of the material are indicated for the sinus bone graft procedure (Chackartchi et al., 2011; Testori et al., 2013).

Morphology

Two studies cited morphology, as a structural characteristic of biomaterials that would interfere in the bone neoformation process in maxillary sinus lifting surgery. A study made a comparison between BCP blocks and BCP granules and it was concluded that the two types of presentation of the biomaterial could be used in maxillary sinus lifting surgery where the results showed grafts in granules and in blocks with similar results around 5 to 6 months and at 9 months, block grafts had a better performance in bone neoformation by MicroCT analyses, but without clinical differences (Giuliani et al., 2016). Another study used an alloplastic material, BCP, with different particle shapes, globular particles of 1000-2000 µm and polygonal particles of 1000-2000 µm, concluding that both types of particles can be used for maxillary sinus lifting, but the use of polygonal particles seems to accelerate bone

formation and degradation of the biomaterial, thus having a faster effect (Knabe et al., 2008).

Crystallinity

Three selected studies correlated the crystallinity of bone substitute materials to the success of maxillary sinus lifting surgery. In two studies the biomaterials used and compared were, low crystallinity BPM and highly crystalline BBM, at the end of the analysis it was observed that the highly crystalline material is the most suitable for the intended procedure (Fernández, et al., 2017a; Fernández, et al., 2017b). Another study compared two xenogeneic BBM materials with a smaller crystal size (41.7 nm) and another BBML with a larger crystal size (53.2 nm) and showed how bigger the crystal, more crystalline the biomaterial (Riachi et al., 2012).

Ca/P ratio

Four selected studies relate the proportion of substances that make up bone substitutes with their effectiveness in the treatment performed in surgeries to elevate the floor of the maxillary sinus. One study compared the same alloplastic material, biphasic calcium phosphate (BCP) containing hydroxyapatite (HA) and β -tricalcium phosphate (β -TCP), with HA/ β -TCP ratios of 60/40 or 20/80. This study concluded that a HA/ β -TCP ratio of 20/80 has better results as a graft in maxillary sinus lift than a HA/ β -TCP ratio of 60/40 over a six-month period (Helder et al., 2018). Another study compared an alloplastic material, BCP, containing HA and β -TCP in the proportion of 60/40, with a xenogenic material (BBM), used in maxillary sinus lifting surgery, reaching the conclusion that the calcium/phosphate ratio of the β -TCP component of the BCP undergoes changes in the healing process and is gradually replaced by calcium deficient hydroxyapatite during the healing period. This process and the degranulation of BCP particles can influence the progress of resorption and healing (Lindgren et al., 2010). In two other studies, the comparison made between two xenogeneic bone substitute materials of different origin, BPM and BBM, showed that the molar ratio influences the degradation process and, consequently, in bone neoformation (Fernández et al., 2017a; Fernández et al., 2017b).

Discussion

This systematic literature review selected nine studies published between 2008 and 2018 in order to investigate the effectiveness of the physicochemical and structural characteristics of alloplastic and xenogeneic biomaterials in maxillary sinus floor elevation surgery. In these nine publications 190 grafts were performed with bone substitutes in the maxillary sinus (75 grafts were performed with alloplastic biomaterials and 115 grafts were performed with xenogenic materials). The physicochemical and structural characteristics found that made the difference in the success of bone neoformation were: porosity, particle size, morphology, crystallinity and Ca/P ratio.

Porosity

One of the main characteristics of a bone substitute is the porosity of its structure, since the pores increase the bone graft contact surface, favoring its degradation and allowing cell migration and proliferation (Monje et al., 2014). Porosity was cited as a characteristic that could directly influence the bone neoformation process in maxillary sinus floor elevation surgery in four studies. Pores must be interconnected to allow cell growth, migration and nutrient flow. If the pores are too small, cell migration is limited, resulting in the formation of a cell capsule around the edges of the biomaterial. This, in turn, can limit nutrient diffusion resulting in necrotic regions within the graft structure (Murphy et al., 2010). Porosity cannot be excessive either, as an exaggerated pore size promotes a decrease in the surface area, limiting cell adhesion, negatively influencing the bone neoformation process (Yannas, 1992). The literature recommends that bone substitutes have a porosity greater than 50% of their volume and a pore size of 200-800 μm , thus having ideal characteristics for the development of bone tissue (Murphy et al., 2010). A pilot study compared the porosity of two xenogeneic bone substitutes used in maxillary sinus lift surgery, Ti-Oss[®] (BBM coated with octacalcium phosphate) with porosity of 300-400 μm and Bio-Oss[®] (BBM) with porosity of 100-200 μm , and it was shown that both materials offer favorable conditions for the internal growth of hair and osteogenic cells in the grafted areas, being considered viable materials for lifting the floor of the maxillary sinus (Lee et al., 2015).

Granulometry

According to Cezário et al. (2016) small particles (0.25-1 mm) and large particles (1-2 mm) can be used for surgery to lift the maxillary sinus, confirming the results presented by two selected studies (Chackartchi et al., 2011; Testori et al., 2013). However, in another selected study, there was a difference in the bone neoformation process between the smaller particle biomaterial (mean particle size of 1 mm) compared to the larger particle (mean particle size of 2.7 mm), in which the largest particle obtained better results (Riachi et al., 2012). This size difference have a crucial influence on the rate of postoperative volume resorption and condensation, because smaller particles have a much larger surface in volume when compared to larger particles, such as osteoclasts and multinucleated giant cells, which accompany bone neoformation, they have more surfaces to attach to and reabsorb bone substitute particles with smaller particles faster (Cezário et al., 2016).

Morphology

The macrostructure formed by the biomaterial is an important component in tissue engineering for bone regeneration, serving as a model for cell interactions and formation of the bone extracellular matrix to provide structural support to the newly formed tissue (Karageorgiou & Kaplan, 2005). The comparison between blocks and granules of BCP was made in a selected study (Giuliani et al., 2016) and it was concluded that the two types of presentation of the biomaterial can be used as bone substitutes in maxillary sinus lifting surgery. Knabe et al. (2008) showed how the difference in particle shape influences the bone neoformation process in the maxillary sinus lifting, when comparing an alloplastic biomaterial, BCP, with different particle shape (globular and polygonal) and indicated that both types of particles can be used for bone grafting in the maxillary sinus, with more expressive results in grafts performed with polygonal particle biomaterials that accelerated bone formation and degradation of the biomaterial.

Crystallinity

Crystallinity is a property that alters the dissolution rate of the biomaterial, being dependent on the sintering temperature. Process that takes at temperatures above 1000°C for a period of at least six hours, followed by a slow cooling, leading to the formation of a perfect crystal and thus with a lower degree of degradation (Conz et al., 2010). In two selected studies two xenogenous biomaterials were compared, a low temperature deproteinized porcine hydroxyapatite resulting in a small crystal and low crystallinity (OsteoBiol[®]) and a sintered deproteinized bovine hydroxyapatite being highly crystalline with a larger crystal (Endobon[®]), the studies reports that the biomaterial with low crystallinity was quickly reabsorbed but could not withstand the sinus pressure, leading to the pneumatization of the maxillary sinus (Fernández et al., 2017a; Fernández et al., 2017b). In another study, the comparison made between two BBM with different crystallinity showed that the biomaterial with greater crystallinity has a longer reabsorption time (Riachi et al., 2012). Thus suggesting that the greater the crystallinity of a biomaterial, the longer the time for bone degradation and neoformation.

Ca/P ratio

The success of a maxillary sinus elevation surgery depends on the replacement of the biomaterial with new bone formation, and for this to occur efficiently, it is important that there is a balance between the biomaterial resorption time and the time of bone neoformation (Helder et al., 2018). Higher Ca/P ratio, the lower solubility and reduced degradation rate, interfering with the bone neoformation process (Guastaldi & Aparecida, 2010). Tricalciumphosphate has a very fast response in the bone healing process, due to the release of calcium and phosphate during its degradation, but it does not allow the maintenance of space for bone neoformation occur. The association of hydroxyapatite with tricalciumphosphate is frequent, with hydroxyapatite being responsible for the structural stability of the graft so that the process of bone neoformation can happen (Jensen et al., 2007). A 60/40 HA/ β -TCP ratio results in a low resorption rate and good graft stability (Jensen et al., 2009). Four selected studies indicated that the molar ratio between the constituents of a biomaterial is related to its efficiency as a bone substitute in maxillary sinus lifting

surgeries. It is evidenced in some studies that the lower the Ca/P ratio, the worse will be the result of bone grafting in the maxillary sinus (Fernández et al., 2017a; Fernández, et al., 2017b). In a study 3 different BCP concentrations with different concentrations of HA and β -TCP (20/80, 60/40 and 80/20) were used in bone defects in mini pigs and reported that among the three biomaterials the amount of bone neoformation and graft material degradation appears to be inversely proportional to the β -TCP ratio (Jensen et al., 2009).

Limitations and strengths

The low methodological quality of the included studies, presenting risk of bias, small samples, lack of methodological information for a consistent critical analysis, and heterogeneity in reported results were some of the limiting factors in this study.

On the other hand, carrying out this systematic review following the PRISMA recommendations, a comprehensive literature search, reducing the risk of publication bias, brings to light the best evidence on the subject of science.

Conclusion

Implications for research

New randomized clinical trials, better designed, with more robust samples and with a low risk of bias, are needed, in order to analyze the physicochemical and structural characteristics of biomaterials used in maxillary sinus lifting surgeries.

Implications for practice

The success of a maxillary sinus lifting surgery using xenogenic or alloplastic biomaterials is related to its physicochemical and structural characteristics. The most important characteristics found in this systematic review: porosity, particle size, Ca/P ratio, morphology and crystallinity.

The results found infer that a high particle porosity, average size of 2.0 mm, polygonal shape, higher Ca/P molar ratio and high crystallinity were characteristics associated with better bone neoformation and good biomaterial degradation rate in lifting surgeries of maxillary sinus. These results can provide professionals with the selection of the best biomaterial for clinical application.

References

- Bauer, T.W., & Muschler, G.F. (2000). Bone graft materials: an overview of the basic science. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **371**, 10-27.
- Burg, K.J., Porter, S., & Kellam, J.F. (2000). Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*, **21**, 2347-2359.
- Cezário, E.S., Fróis, C.C.T., & Zenóbio, E.G. (2016). O tamanho da partícula de Bio-Oss influencia na formação óssea após levantamento de seio maxilar pela janela lateral? *ImplantNewsPerio*, **1**, 888-895.
- Chackartchi, T. et al. (2011). Sinus floor augmentation using large (1–2 mm) or small (0.25–1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*, **22**, 473-480. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02032.x.
- Conz, M.B., Campos, C.N., Serrão, S.D., Soares, G.A., & Vidigal Júnior, G.M. (2010). Caracterização físico-química de doze biomateriais utilizados como enxertos ósseos na Implantodontia. *ImplantNews*, **7**, 541-546.
- Dalapicula, S.S., Vidigal Junior, G.M., Conz, M.B., & Cardoso, E.S. (2006). Características físico-químicas dos biomateriais utilizados em enxertias ósseas. Uma revisão crítica. *ImplantNews*, **3**, 487-491.
- Fernández, M.P.R., Gehrke, S.A., Martinez, C.P.A., Guirado, J.L.C., & de Aza, P.N. (2017a). SEM-EDX study of the degradation process of two xenograft materials used in sinus lift procedures. *Materials*, **10**, 542. doi: 10.3390/ma10050542
- Fernández, M.P.R., Mazón, P., Gehrke, S.A., Calvo-Guirado, J.L., & de Aza, P.N. (2017b). Comparison of two xenograft materials used in sinus lift procedures: Material characterization and in vivo behavior. *Materials*, **10**, 623. doi: 10.3390/ma10060623.
- Gatti, A.M., & Rivasi, F. (2002). Biocompatibility of micro-and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. *Biomaterials*, **23**, 2381-2387. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00374-X
- Giuliani, A. et al. (2016). Quantitative kinetics evaluation of blocks versus granules of biphasic calcium phosphate scaffolds (HA/ β -TCP 30/70) by synchrotron radiation X-ray microtomography: a human study. *Implant Dentistry*, **25**, 6-15. doi: 10.1097/ID.0000000000000363

- Guastaldi, A.C., & Aparecida, A.H. (2010). Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. *Química Nova*, **33**, 1352-1358. doi: 10.21577/0100-4042.20170716
- Helder M.N. et al. (2018). Evaluation of a new biphasic calcium phosphate for maxillary sinus floor elevation: Micro-CT and histomorphometrical analyses. *Clinical Oral Implants Research*, **29**, 488-498. doi: 10.1111/clr.13146.
- Higgins, J.P.T. et al. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (2^a ed.). Chichester, (UK): Wiley & Sons.
- Jensen, S.S., Bornstein, M.M., Dard, M., Bosshardt, D.D., & Buser, D. (2009). Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **90**, 171-181. doi: 10.1002/jbm.b.31271.
- Jensen, S.S. et al. (2007). Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research*, **18**, 752-760. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01417.x.
- Karageorgiou, V., & Kaplan, D. (2005). Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, **26**, 5474-5491. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
- Knabe, C., Koch, C., Rack, A., & Stiller, M. (2008). Effect of β -tricalcium phosphate particles with varying porosity on osteogenesis after sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*, **29**, 2249-2258. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.01.026.
- Lee, J.H., Kim, J.H., & Jeon, J.H. (2015). Bone regeneration of macropore octacalcium phosphate-coated deproteinized bovine bone materials in sinus augmentation: a prospective pilot study. *Implant Dentistry*, **24**, 275-280. doi: 10.1097/ID.0000000000000249.
- Lindgren, C., Hallman, M., Sennerby, L., & Sammons, R. (2010). Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate. *Clinical Oral Implants Research*, **21**, 924-930. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01933.x.

- Mellonig, J.T., & Triplett, R. (1993). Guided tissue regeneration and endosseous dental implants. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **13**, 108-119.
- Misch, C.E. (2000). Biomateriais utilizados em implantes dentários. In: Implantes dentários contemporâneos (2ª ed.). São Paulo: Editora Santos, p. 271-302.
- Moher, D. et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, **4**, 1-9. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- Monje, A. et al. (2014). On the feasibility of utilizing allogeneic bone blocks for atrophic maxillary augmentation. *BioMed Research International*, **2014**, 814578. doi: 10.1155/2014/814578.
- Murphy, C.M., Haugh, M.G., & O'brien, F.J. (2010). The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen–glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, **31**, 461-466. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
- Novaes Jr, A.B., Taba Jr, M., & Pontes, C.C. (2002). *Recursos e soluções em implantes: Biomateriais em regeneração*. In: Cardoso, R.J.A. & Gonçalves, E.A.N. Periodontia/Cirurgia/Cirurgia para implantes (5ª ed.). São Paulo: Artes Médicas, 7.
- Riachi, F. et al. (2012). Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. *International Journal of Dentistry*, **2012**, 737262. doi: 10.1155/2012/737262.
- Sheikh, Z. et al. (2016). Controlling bone graft substitute microstructure to improve bone augmentation. *Advanced Healthcare Materials*, **5**, 1646-1655. doi: 10.1002/adhm.201600052.
- Sterne, J.A. et al. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, **355**, i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
- Testori, T. et al. (2013). Effect of xenograft (ABBM) particle size on vital bone formation following maxillary sinus augmentation: a multicenter, randomized, controlled, clinical histomorphometric trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **33**, 467-475. doi: 10.11607/prd.1423.
- Turrer, C.L., & Ferreira, F.P.M. (2008). Biomateriais em cirurgia craniomaxilofacial: princípios básicos e aplicações: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, **23**, 234-239.

- Williams, D.F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, **29**, 2941-2953. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- Yannas, I.V. (1992). Tissue regeneration by use of collagen-glycosaminoglycan copolymers. *Clinical Materials*, **9**, 179-187. doi: 10.1016/0267-6605(92)90098-e.

Table 1. Search strategy in electronic databases

Data base	Search strategies	N°
Cochran e Library	ID Search #1MeSH descriptor: [Maxillary Sinusitis] explode all tre #2(Maxillary Sinus) (Word variations have been searched); #3 (Sinusitis, Maxillary) (Word variations have been searched); #4 #1 OR #2 OR #3 MeSH descriptor: [Biocompatible Materials] explode all trees; (Biocompatible Materials) (Word variations have been searched); #7Me descriptor: [Bone Transplantation] explode all trees; #8 (Bone Transplantati (Word variations have been searched); #9 MeSH descriptor: [Heterogra explode all trees; #10 (Heterografts) (Word variations have been searche #11MeSH descriptor: [Heterografts] explode all trees; #12 (Xenograft) (W variations have been searched); #13 (bone graft) (Word variations have be searched); #14 (Alloplastic grafts) (Word variations have been searched); # #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14; # MeSH descriptor: [Porosity] explode all trees; #17(porosity) (Word variati have been searched); #18(morphology) (Word variations have be searched); #19 MeSH descriptor: [Calcium Phosphates] explode all trees; # (calcium phosphates) (Word variations have been searched); # (Physicochemical properties) (Word variations have been searched);# (chemical composition) (Word variations have been searched); #23(Physi chemical) (Word variations have been searched); #24 (structu characteristics) (Word variations have been searched); #25 (Crystallin (Word variations have been searched); #26 #16 OR #17 OR #18 OR #19 (# #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25; #27 - #4 AND #15 AND #26	65
Pubmed	((((Maxillary Sinus[MeSH Terms]) OR (Maxillary Sinus[Text Word])) OR (Sinusitis, Maxillary[Text Word])) AND (((((((Biocompatible Materials[MeSH Terms]) OR (Biocompatible Materials[Text Word])) OR (Bone Transplantation[MeSH Terms])) OR (Bone Transplantation[Text Word])) OR (heterografts[MeSH Terms])) OR (Heterografts[Text Word])) OR (Xenograft[Text Word])) OR (bone graft[Text Word])) OR (Alloplastic grafts[Text Word])) AND (("porosity"[MeSH Terms] OR "porosity"[Text Word] OR "morphology"[Text Word] OR "calcium phosphates"[MeSH Terms] OR "calcium phosphates"[Text Word] OR "physicochemical properties"[Text Word] OR "chemical composition"[Text Word] OR ("Physico-chemical"[Text Word] OR "structural characteristics"[Text Word]) OR "Crystallinity"[Text Word]) OR (bone granulometry[Text Word]))	380
Embase	#1 - 'maxillary sinus'/e; #2 - 'biocompatible materials'/exp/mj; #3 biocompatible AND materials; #4 - 'bone transplantation'/exp; #5 - 'bone transplantation' ; #6 - 'xenograft'/exp; #7 – heterografts; #8 – xenograft; #9 - 'bone graft'; #10 alloplastic AND graf; #11 - #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10; #12 - 'porosity'/exp; #13 – porosity; #14 - 'morphology'/exp; #15- morphology; #16 - 'calcium phosphate'/exp; #17 - 'calcium phosphate' ; #18 - 'physicochemical properties'; #19 - 'chemical composition' ; #20 - 'chemical composition'; #21 Structural AND characteristics; #22 – crystallinity; #23 bone AND granulometry ; #24 - #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23; #25 - #1 AND #11 AND #24; #26 - #1 AND #11 AND #24 AND [embase]/lim	272
LILACS	((("Maxillary Sinus")) AND (((("Biocompatible Materials" OR OR "Bone Transplantation" OR "Heterografts" OR Xenograft OR "bone graft" OR "Alloplastic grafts")))) AND (((("porosity" OR "morphology" OR ("calcium phosphates") OR ("physicochemical properties") OR ("chemical composition") OR ("Physico-chemical") OR ("structural characteristics") OR "Crystallinity" OR ("bone granulometry"))))	27

Table 2. General characteristics of the included studies

Author/year	Country	Study design	Number of patients	Age/years (average)	Number of grafts	Type of graft	Follow-up
Knabe et al. (2008)	Germany	CCT	20 (12F; 8M)	35-75 (57.8)	20	BCP 35% and 65% porosity	6 months
Lindgren et al. (2010)	Sweden	RCT (Split mouth)	11 (6F; 5M)	50-79 (67)	22	BBM e BCP	8 months
Chackartchi et al. (2011)	Israel	RCT (Split mouth)	10 (4F; 6M)	46-65 (54,25)	20	BBM 0,25-1 mm e BBM 1-2 mm	9 months
Riachi et al. (2012)	Lebanon	CCT	22	NR	22	BBM e BBML	8 months
Testoti et al. (2103)	Italy	RCT	13 (8F, 5M)	NR	22	BBM 0,25-1 mm e BBM 1-2 mm	8 months
Giuliani et al. (2016)	Italy	CCT	12 (5F; 1M)	55-71 (62)	24	BCP particulate and block	5, 6 e 9 months
Fernández et al. (2017A)	Spain	CCT	10 (6F; 4M)	41-71	20	BPM e BBM	6 months
Fernández et al. (2017B)	Spain	CCT	10 (5F; 5M)	37-60	20	BPM e BBM	6 months
Helder et al. (2018)	Netherlands	CCT	20 (11F; 9M)	24-71 (53)	20	BCP	6,5 months

Nº = number; T = total; NR= not report; CCT = controlled clinical trial; RCT = randomized controlled clinical trial; BBM = Deproteinized bovine biomaterial; BCP = Biphasic Calcium Phosphate; BPM = Deproteinized porcine biomaterial; BBML = Lyophilized Bovine biomaterial.

Table 3. Risk of bias of randomized clinical trials (ROB2)

Domains	Lindgren et al. (2010)	Chackartchi et al. (2011)	Testori et al. (2103)
Randomization process	AP	AP	AP
Deviations from intended interventions	AP	AP	AP
Missing outcome data	BR	BR	AP
Outcome measurement	BR	BR	BR
Selection of reported results	AP	AP	AP
General bias risk	AP	AP	AP

AP: Some concerns; BR: Low risk of bias

Table 4. Risk of bias in non-randomized clinical trials - ROBINS-I

Domains	Knabe et al. (2008)	Riachi et al. (2012)	Giuliani et al. (2016)	Fernández et al. (2017a)	Fernández et al. (2017b)	Helder et al. (2018)
Confusion	Serious**	Serious**	SI	SI	SI	SI
Selection of participants	Moderate*	SI	Moderate*	Moderate*	Moderate*	Moderate*
Measurement of the intervention	Moderate*	Moderate*	Moderate*	Moderate*	Moderate*	Moderate*
Intervention attribution	Moderate*	Moderate*	Low	Low	Low	Low
Losses	Moderate*	SI	Low	Serious**	Low	Low
Measurement of outcomes	Moderate*	Moderate*	Moderate*	SI	Moderate*	Moderate*
Selective reporting of outcomes	Moderate*	Moderate*	SI	SI	Moderate*	SI
Risk of Bias Overall	Severe	Severe	Moderate	Severe	Moderate	Moderate

SI: No information

*The study is good for a non-randomized study in relation to this domain, but cannot be considered comparable to a well-executed randomized study.

**The study has some important issues in this domain.

Table 5. Main results and conclusions of the included studies

Studies	Characteristics	Results	Conclusions
Knabe et al (2008)	Porosity, Morphology	The group that used the graft with polygonal and more porous particles (65%) achieved greater bone formation and faster particle degradation.	Polygonal particles and greater porosity appear to accelerate bone formation and biomaterial degradation.
Lindgren et al. (2010)	Ca/P ratio	Median Ca / P ratios (at.%), determined at more than 200 graft sites: Deproteinized xenogenous bovine bone: 1.61; Biphasic calcium phosphate: 1.50; Bone neoformation by deproteinized bovine bone: 1.62; Bone neoformation by biphasic calcium phosphate: 1.52.	The β -TCP component of BCP can be gradually replaced by Ca-deficient HA during the healing period. This process and the degranulation of the BCP particles can influence the progress of resorption and healing.
Chackartchi et al. (2011)	Granulometry	Similar results for the two types of particles: vertical bone height reached, bone volume and the same pattern of bone neoformation.	Both sizes of granules achieved the goal of maxillary sinus elevation.
Riachi et al. (2012)	Granulometry, Crystallinity	The average particle size of Bio-Oss (1 mm) was much smaller compared to Cerabone (2.7 mm). The dissolution in water and the volumetric loss of Bio-Oss was higher. The highest volumetric loss rate is seen one year after the procedure with the two biomaterials.	The physicochemical properties of bone graft biomaterials used in maxillary sinus survey significantly influence their resorption rate.
Testori et al. (2103)	Porosity, Granulometry	Large and small particle size bone samples showed evidence of bone formation, confirming the osteoconductivity of BBM. Bone neoformation was more extensive in large particle grafts compared to small particle grafts.	Histomorphometric results at 6 to 8 months revealed a statistically significant ($P = 0.02$) increase in vital bone formation when the larger particle size was used.
Giuliani et al. (2016)	Porosity, Morphology	The micro porosity observed in both types of grafts proved to be beneficial for treatment success.	In this study histologically and in MicroCT, the block graft is slightly superior to the granule graft, but without significant differences.
Fernández et al. (2017a)	Porosity,	The Ca/P ratio significantly decreased in the BPM residual biomaterial, which also showed high intraparticle porosity, low crystallinity, low density, large surface area, low stability and a high resorption rate compared to the BBM biomaterial.	This study demonstrates that variations in the physicochemical properties of a bone substitute material clearly influence the process of bone degradation and neoformation. The biomaterial BPM presented results inferior to the BBM.
Fernández et al. (2017b)	Ca/P ratio,	The sintered group exhibited greater osteoconductivity and denser bone neoformation than the non-sintered group.	The differences found in terms of porosity, crystallinity and composition determine the different behaviors of these materials.
Helder et al. (2018)	Crystallinity,	Bone and osteoid volumes were 9.7% and 0.8% greater in the BCP 20/80 compared to the BCP 60/40.	BCP 20/80 has better results as a graft in maxillary sinus lift than BCP 60/40 over a 6-month period.

Legend figures

Fig 1. Image of the registration made on the Open Science Framework platform

Fig 2. Flowchart of the study selection process

Fig 1. Image of the registration made on the Open Science Framework platform

OSFHOME ▾ Search Support Donate Sign Up Sign In

IMPACT OF PHYSICAL CHEMICAL AND S... Files Wiki Analytics Registrations

IMPACT OF PHYSICAL CHEMICAL
AND STRUCTURES
CHARACTERISTICS OF
BIOMATERIALS ON BONE
FORMATION AFTER MAXILLARY
SINUS LIFTING: systematic
literature review

297.6KB Public P 0 ...

Contributors: [Gianfilippo Machado Cornacchia](#), [Elton Gonçalves Zenóbio](#), [Vânia Eloisa de Araújo](#), [Polianne Alves Mendes](#)

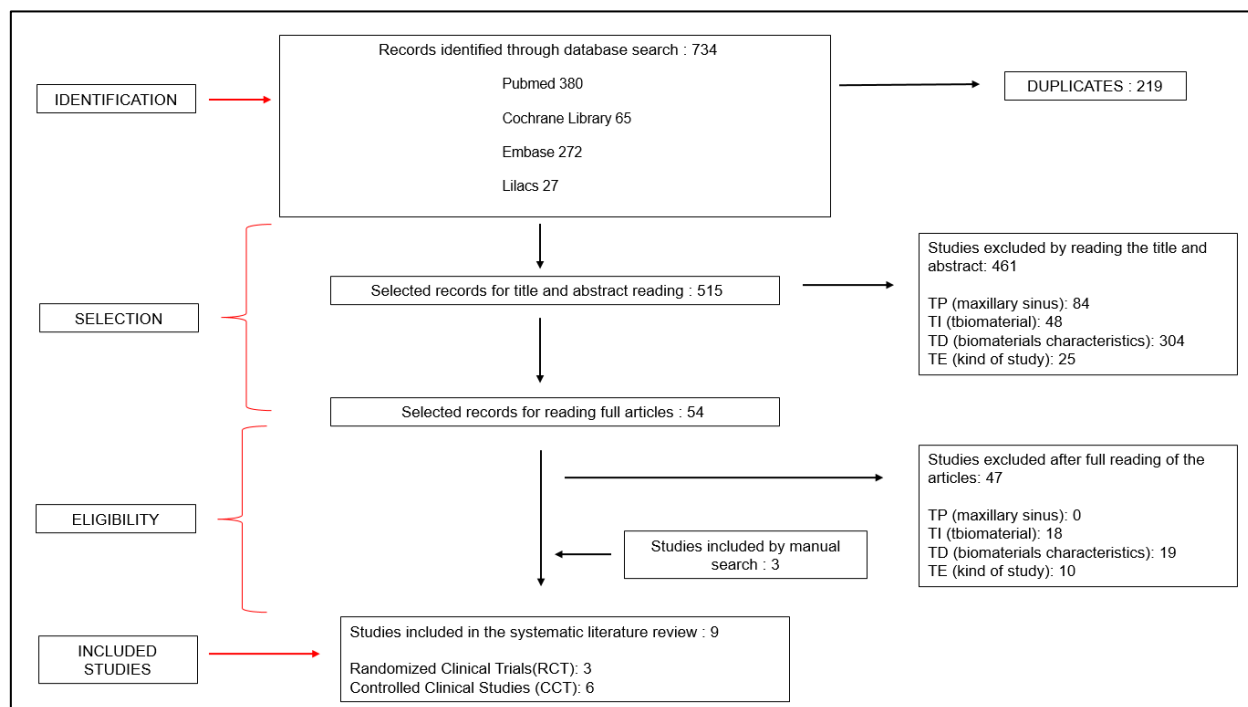
Date created: 2020-04-09 09:31 AM | Last Updated: 2021-07-03 03:15 PM

Identifier: DOI 10.17605/OSF.IO/Z39YM

Category: 📁 Project

Description: Research project that seeks, through a literature review, the physico-chemical and structural impacts of xenogenous and alloplastic biomaterials in the maxillary sinus survey.

Fig 2. Flowchart of the study selection process



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O procedimento de elevação do assoalho do seio maxilar por meio de enxertia utilizando biomateriais aloplásticos e xenógenos é amplamente utilizado. A escolha dos biomateriais para tal procedimento deve ser de acordo com suas características físico-químicas e estruturais. Essas características devem permitir que uma reabsorção lenta do biomaterial afim de garantir um arcabouço, sustentando uma estrutura por onde proliferam vasos sanguíneos, trazendo então os componentes necessários à neoformação óssea além fornecerem substâncias viáveis para a formação óssea e serem capazes de atrair células mesenquimais, que mais tarde se diferenciarão em osteoblastos.

Esta revisão sistemática da literatura reuniu informações que sugerem que uma maior porosidade das partículas, tamanho médio de partícula de 2,0 mm, forma poligonais, maior razão molar Ca/P e alta cristalinidade foram características físico-químicas e estruturais associadas com a neoformação óssea e com a degradação dos biomateriais aloplásticos e xenógenos em cirurgia de levantamento de seio maxilar.

Com a oferta de inúmeros biomateriais de características físico-químicas e estruturais distintas fica evidente que estas podem determinar diferentes comportamentos dos biomateriais sintéticos e xenógenos em relação a formação óssea nos enxertos para elevação do seio maxilar.

REFERÊNCIAS

- BAUER, T.W.; MUSCHLER, G.F. Bone graft materials: an overview of the basic science. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n.371, p. 10-27, Feb. 2000.
- BURG, K.J.L.; PARTER, S.; KELLAN, J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v.21, n.23, p. 2347-2359, Dec. 2000.
- CARVALHO, A.L. *et al.* Effects of granule size on the osteoconductivity of bovine and synthetic hydroxyapatite: a histologic and histometric study in dogs. **The Journal of Oral Implantology**, v.33, n.5, p. 267-276, 2007.
- COSTA, N.M.F. *et al.* Quality and intensity of the tissue response to two synthetic granular hydroxyapatite implanted in critical defects of rat calvaria. **Materials Research**, v.12, n.2, p. 245-251, 2009.
- CONZ, M.B. *et al.* Caracterização físico-química de doze biomateriais utilizados como enxertos ósseos na Implantodontia. **ImplantNews**, v.7, n.4, p. 541-546, 2010.
- DALAPICULA, S.S. *et al.* Características físico-químicas dos biomateriais utilizados em enxertias ósseas. Uma revisão crítica. **ImplantNews**, v.3, n.5, p. 487-491, 2006.
- FIGUEIREDO, A. *et al.* Comparison of a xenogeneic and an alloplastic material used in dental implants in terms of physico-chemical characteristics and in vivo inflammatory response. **Materials Science and Engineering: C**, v.33, n.6, p. 3506-3513, Aug. 2013.
- GATTI, A.M.; RIVASI, F. Biocompatibility of micro-and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. **Biomaterials**, v.23, n.11, p. 2381-2387, June 2002.
- GHANAATI, S. *et al.* The chemical composition of synthetic bone substitutes influences tissue reactions in vivo: histological and histomorphometrical analysis of the cellular inflammatory response to hydroxyapatite, beta-tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate ceramics. **Biomedical Materials**, v.7, n.1, p. 015005, Feb. 2012.
- GUASTALDI, A.C.; APARECIDA, A.H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. **Química Nova**, v.33, n.6, p. 1352-1358, 2010.
- KARAGEORGIU, V.; KAPLAN, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. **Biomaterials**, v.26, n.27, p. 5474-5491, Sept. 2005.
- KUBOKI, Y. *et al.* BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and non-feasible structures: topology of osteogenesis. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.39, n.2, p. 190-199, Feb. 1998.

KUBOKI, Y. *et al.* Laser-perforated membranous biomaterials induced pore size-dependent bone induction when used as a new BMP carrier. **Connective Tissue Research**, v.44, Suppl.1, p. 318-325, 2009.

MELLONIG, J.T. *et al.* Guided tissue regeneration and endosseous dental implants. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v.13, n.2, p. 108-119, 1993.

MISCH, C.E. Biomateriais utilizados em implantes dentários. *In: Implantes dentários contemporâneos*. 2. ed. São Paulo: Editora Santos; 2000. p. 271-302.

NOVAES JÚNIOR, A.B., TABA JÚNIOR, M.; PONTES, C.C. Recursos e soluções em implantes: Biomateriais em regeneração. *In: CARDOSO, R.J.A.; GONÇALVES, E.A.N. Periodontia/Cirurgia/Cirurgia para implantes*. 5. ed. São Paulo, Artes Médicas, 2002. Cap. 7.

OONISHI, H. *et al.* Comparative bone growth behavior in granules of bioceramic materials of various sizes. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.44, n.1, p. 31-43, Jan. 1999.

RAMÍREZ, F.M. *et al.* Comparison of two xenograft materials used in sinus lift procedures: Material characterization and in vivo behavior. **Materials**, v.10, n.6, p. 623, June 2017.

RODOLFO, L.M. *et al.* Substitutos ósseos alógenos e xenógenos comparados ao enxerto autógeno: reações biológicas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v.20, n.1, p. 94-105, 2017.

SCHOPPER, C. *et al.* The fluorohydroxyapatite (FHA) FRIOS Aligipore is a suitable biomaterial for the reconstruction of severely atrophic human maxillae. **Clinical Oral Implants Research**, v.14, n.6, p. 743-749, Dec. 2003.

SHEIKH, Z. *et al.* Controlling bone graft substitute microstructure to improve bone augmentation. **Advanced Healthcare Materials**, v.5, n.13, p. 1646-1655, July 2016.

TURRER, C.L.; FERREIRA, F.P.M. Biomateriais em cirurgia craniomaxilofacial: princípios básicos e aplicações: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.23, n.3, p. 234-239, jul./set. 2008.

TRAJKOVSKI, B. *et al.* Hydrophilicity, viscoelastic and physicochemical properties variations in dental bone grafting substitutes. **Materials**, v.11, n.2, p. 215- 234, Jan. 2018.

WILLIAMS, D.F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, v.29, n.20, p. 2941-2953, July 2008.

YANG, Y.; DENNISON, D.; ONG, J.L. Protein adsorption and osteoblast precursor cell attachment to hydroxyapatite of different crystallinities. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.20, n.2, p. 187-192, Mar./Apr. 2005.

ANEXO A - Fichamento dos estudos

KNABE et al. (2008)	
Tipo de estudo	Estudo clínico controlado/CCT
Objetivo	Examinar o efeito de dois materiais de enxerto ósseo particulado de β -fosfato tricálcico (TCP) com porosidade variável na formação óssea e na expressão do marcador osteogênico 6 meses após o aumento do assoalho do seio.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	20 (12F; 8M)
Faixa etária	35-75 (57.8 anos)
Nº de enxertos	20
Tipos de enxerto	Aloplástico particulado
Comparação	β -fosfato tricálcico (TCP) porosidade de 35% e porosidade 65%
Tempo de segmento	36 meses
Tempo de cicatrização (média)	6 meses
Tipos de testes	Histologia, histomorfometria e análise imunohistoquímica
Desfechos	Interferência da porosidade na formação óssea
Resultados	No grupo de pacientes TCP 65% de porosidade, a formação óssea e a degradação de partículas já haviam atingido um estágio mais avançado aos 6 meses.
Conclusões	Uma maior porosidade de partículas parece ser vantajosa para acelerar a formação óssea e degradação do biomaterial. Assim como partículas poligonais. Tendo com isso um efeito mais rápido. Porém os dois materiais são efetivos para cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar.
Limitações	Comparou dois β -fosfato tricálcico (TCP) usando biópsias de elevação unilateral do assoalho do seio em diferentes pacientes.

LINDGREN et al. (2010)	
Tipo de estudo	Estudo randomizado controlado/RCT (Boca dividida)
Objetivo	Comparar a reabsorção de um substituto de enxerto ósseo de fosfato de cálcio bifásico sintético (BCP) com osso bovino desproteínizado (DBB) usado para aumento do seio maxilar humano.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	11 (6F; 5M)
Faixa etária	50–79 (67 anos)
Nº de enxertos	22
Tipos de enxerto	Xenógeno vs Aloplástico
Comparação	BoneCeramic vs Bio-Oss
Tempo de segmento	8 meses
Tempo de cicatrização (média)	8 meses
Tipos de testes	Microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de energia dispersiva de raios-X
Desfechos	Formação óssea com os dois tipos de materiais no levantamento de seio maxilar
Resultados	O material residual do enxerto de ambos os tipos estava presente como partículas de 10–500 µm em contato direto com, ou completamente circundado por, osso neoformado; partículas menores também estavam presentes no tecido não mineralizado
Conclusões	O componente β -TCP do BCP pode ser substituído gradualmente por hidroxiapatita deficiente em cálcio durante o período de cicatrização. Este processo e a degranulação das partículas de BCP pode influenciar o progresso da reabsorção e da cicatrização.
Limitações	

CHACKARTCHI <i>et al.</i> (2011)	
Tipo de estudo	RCT
Objetivo	Comparar a quantidade de osso recém-formado após o aumento do assoalho do seio maxilar com dois tamanhos diferentes de partícula de substituto ósseo bovino usando MicroCT e técnicas histológicas
Bases de dados	Busca Manual
Nº de pacientes	10
Faixa etária	46-65 (54,25 anos)
Nº de enxertos	20
Tipos de enxerto	Xenógeno
Comparação	Bio-Oss large vs Small
Tempo de segmento	9 meses
Tempo de cicatrização (média)	9 meses
Tipos de testes	Micro-CT e análise histomorfométrica
Desfechos	Interferência do tamanho da partícula do biomaterial na neoformação óssea em cirurgia de levantamento de seio maxilar
Resultados	Não houve diferença entre os dois tipos de partícula na altura óssea vertical após a realização do enxerto. Medições em MicroCT não puderam mostraram diferenças estatisticamente significantes no volume ósseo entre os grupos. Análise histomorfométrica revelou que ambos os tamanhos de grânulos produziram o mesmo padrão de formação óssea.
Conclusões	Ambos os tamanhos de grânulos atingiram o objetivo do assoalho do seio nasal procedimento de aumento clínica e histologicamente.
Limitações	

RIACHI et al. (2012)	
Tipo de estudo	Estudo clínico controlado/CCT
Objetivo	Investigar a influência das propriedades químicas e físicas de dois materiais de enxerto na taxa de reabsorção.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	22
Faixa etária	XXXXXXXXXXXX
Nº de enxertos	22
Tipos de enxerto	Xenógeno bovino liofilizado e xenógeno bovino sinterizado
Comparação	Bio-Oss vs Cerabone
Tempo de segmento	48 meses
Tempo de cicatrização (média)	8 meses
Tipos de testes	Difração de raios-x
Desfechos	Interferência das características físico-químicas dos biomateriais xenógenos na reabsorção.
Resultados	O tamanho médio de partícula de Bio-Oss (1 mm) era muito menor em comparação com Cerabone (2,7 mm). A dissolução em água e a perda volumétrica do Bio-Oss foi maior. A maior taxa de perda volumétrica é vista um ano após o procedimento com os dois biomateriais
Conclusões	As propriedades físico-químicas dos biomateriais de enxerto ósseo usados em levantamento de seio maxilar influenciam significativamente sua taxa de reabsorção
Limitações	

TESTORI et al. (2013)	
Tipo de estudo	Estudo clínico randomizado/RCT
Objetivo	Comparar histomorfométricamente a formação óssea após o aumento do seio maxilar com dois tamanhos de partícula diferentes de BBM
Bases de dados	Busca Manual
Nº de pacientes	22
Faixa etária	XXXXXXXXXXXX
Nº de enxertos	22
Tipos de enxerto	Xenógeno bovino
Comparação	Bio-Oss 0,25-1mm e Bio-Oss 1-2 mm
Tempo de segmento	8 meses
Tempo de cicatrização (média)	8 meses
Tipos de testes	histologia e histomorfometria
Desfechos	Interferência do tamanho da partícula na neoformação óssea em cirurgias de levantamento de seio maxilar
Resultados	Amostras ósseas de tamanho de partícula grande e pequeno mostraram evidências de formação óssea, confirmando a osteocondutividade do BBM. A neoformação óssea foi mais extensa nos enxertos de partículas grandes em comparação com os enxertos de partículas pequenas.
Conclusões	Os resultados histomorfométricos em 6 a 8 meses revelaram um aumento estatisticamente significativo ($P = 0,02$) na formação óssea quando o tamanho de partícula maior foi usado.
Limitações	

GIULIANI et al. (2016)	
Tipo de estudo	Estudo clínico controlado/CCT (Boca dividida)
Objetivo	Analisar e comparar o potencial de regenerativo dos grânulos e blocos de fosfato de cálcio bifásico (HA / β -TCP 30/70) através de MicroCT e análise histológica para investigar a cinética de seu comportamento biológico como substitutos ósseos a longo prazo.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	12 (5F; 1M)
Faixa etária	55–71 (62 anos)
Nº de enxertos	24
Tipos de enxerto	Aloplástico particulado vs Aloplástico bloco
Comparação	Fosfato de cálcio bifásico (HA / β -TCP 30/70) bloco vs grânulos
Tempo de segmento	9 meses
Tempo de cicatrização (média)	5, 6 e 9 meses
Tipos de testes	MicroCT, Histomorfometria
Desfechos	Qualidade do enxerto aloplástico
Resultados	Confirmada a influência das características do material do enxerto para a formação óssea. No estudo bloco é ligeiramente superior a grânulo, mas sem diferenças clínicas.
Conclusões	A morfologia do enxerto influencia a cinética da regeneração óssea a longo prazo.
Limitações	

FERNÁNDEZ et al. (2017)	
Tipo de estudo	CCT boca dividida
Objetivo	Comparar duas hidroxiapatitas fabricadas em escala industrial, desproteinizadas em baixas e altas temperaturas, e como as propriedades físico-químicas podem influenciar o processo de degradação mineral do desempenho do material em biópsias ósseas recuperadas seis meses após o aumento do seio maxilar.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	10 (6F; 4M)
Faixa etária	41-71 anos
Nº de enxertos	20
Tipos de enxerto	Xenógeno suíno (BPM) e Xenógeno Bovino (BBM)
Comparação	BPM (OsteoBiol®) e BBM (Endobon®)
Tempo de segmento	6 meses
Tempo de cicatrização (média)	6 meses
Tipos de testes	Microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de energia dispersiva de raios-X.
Desfechos	Interferência das características dos materiais no processo de degradação do enxerto ósseo.
Resultados	De acordo com a análise de espectroscopia de energia dispersiva de raios-X, a relação Ca/P diminuiu significativamente no biomaterial residual ($1,08 \pm 0,32$) em comparação com a composição inicial ($2,22 \pm 0,08$) para o grupo de sinterização de baixa temperatura, que também apresentou alta porosidade, baixa cristalinidade, baixa densidade, grande área superficial, baixa estabilidade e alta taxa de reabsorção em relação ao sinterizado de alta temperatura. DPM não sinterizado apresentou uma alta taxa de reabsorção, mas não conseguia suportar a pressão sinusal, isso levou à repneumatização do seio maxilar. BBM apresentou baixa porosidade, alta cristalinidade, alta densidade, pequena área superficial, e uma alta relação Ca/P, apresentou uma taxa de reabsorção lenta que inibiu a reabsorção do osso recém-formado, manteve o espaço e estabilizou um aumento do assoalho do seio maxilar.
Conclusões	As variações nas propriedades físico-químicas do material substituto do osso influenciam claramente o processo de degradação
Limitações	

FERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2017)	
Tipo de estudo	CCT boca dividida
Objetivo	Avaliar as características físico-químicas de dois xenoenxertos desproteinizados fabricados em escala industrial em diferentes temperaturas (não sinterizado e sinterizado) de acordo com protocolo previamente utilizado em procedimentos de levantamento de seios paranasais
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	10 (5F; 5M)
Faixa etária	37-60 anos
Nº de enxertos	20
Tipos de enxerto	Xenógeno suíno (BPM) e Xenógeno Bovino (BBM)
Comparação	BPM (OsteoBiol [®]) e BBM (Endobon [®])
Tempo de segmento	6 meses
Tempo de cicatrização (média)	6 meses
Tipos de testes	Análise de Difração de Raios-X, Análise de Espectroscopia de Raios-X Dispersiva por Microscopia Eletrônica de Varredura, Análise do tamanho dos poros por intrusão de mercúrio.
Desfechos	Interferência das características dos materiais no processo de formação óssea.
Resultados	Os xenoenxertos sinterizados exibiram maior osteocondutividade, mas não foram totalmente reabsorvíveis ($30,80 \pm 0,88\%$ de material residual). Os xenoenxertos não sinterizados induziram cerca de $25,92 \pm 1,61\%$ de osso novo e um alto nível de degradação após seis meses de implantação.
Conclusões	As diferenças encontradas em termos de porosidade, cristalinidade e composição determinam os diferentes comportamentos desses materiais.
Limitações	

HELDER et al. (2018)	
Tipo de estudo	Estudo clínico controlado/CCT
Objetivo	Investigar se existem diferenças no potencial osteogênico e/ou angiogênico de BCP 60/40 ou BCP 20/80 em pacientes passando por cirurgia de levantamento de seio maxilar.
Bases de dados	MEDLINE (PubMed)
Nº de pacientes	20 (11F; 9M)
Faixa etária	24-71 (53 anos)
Nº de enxertos	20
Tipos de enxerto	Aloplástico particulado
Comparação	Fosfato de cálcio bifásico + hidroxiapatita (fosfato β -tricálcico (HA / β -TCP) proporção de 60/40 vs 20/80)
Tempo de segmento	59 meses
Tempo de cicatrização (média)	5 e 6 meses
Tipos de testes	MicroCT, Histomorfometria
Desfechos	Qual proporção de fosfato de cálcio bifásico seria mais osteocondutora.
Resultados	BCP 20/80 resultou em um osso 9,7% maior no lado cranial das biópsias do que BCP 60/40, mas não foram observadas diferenças na vascularização.
Conclusões	BCP 20/80 pode funcionar melhor como um substituto ósseo para cirurgia de elevação do seio maxilar do que BCP 60/40, em curto prazo.
Limitações	Comparou dois BCPs usando biópsias de elevação unilateral do assoalho do seio em diferentes pacientes.