

Pesquisa básica em Implantodontia

Basic research in implant

Renato Mazzone*
Rafael Ortega Lopes**
Claudio Ferreira Nória**
Henrique Duque de Miranda Chaves Netto***

RESUMO

A Odontologia moderna que vivemos nos dias atuais, procura cada vez mais correlacionar a estética com a função, como forma de tratamento integral ao paciente. Atualmente, os avanços tecnológicos, a melhora da qualidade de vida da população e a redução dos custos são fatores que possibilitam o acesso ao tratamento implantodôntico a um número cada vez maior de pacientes. Sendo assim, uma diversidade de pesquisas são realizadas, buscando cada vez mais a otimização dos resultados clínicos. Dentre estas pesquisas, destacam-se as relacionadas ao desenvolvimento de novos biomateriais, técnicas cirúrgicas, materiais para confecção dos implantes, alterações nas superfícies que aceleram o tempo de tratamento, assim como os métodos de fixação e inserção dos enxertos. Deste modo, o presente trabalho irá proporcionar ao profissional da Odontologia uma visão do que se faz em pesquisa básica em Implantodontia, assim como relacionar os resultados destas pesquisas com a prática clínica.

Unitermos - Implantes dentários; Enxerto ósseo; Pesquisa básica.

ABSTRACT

Cotemporary dentistry is increasingly seeking to correlate aesthetics and function as a form of comprehensive patient treatment. Currently, technological advances, improved quality of life, and cost reduction are factors that allow dental implant treatment to an increasing number of patients. Thus, several research areas exist, looking to optimize clinical outcomes. Among these, some are related to the development of new biomaterials, surgical techniques, implant materials, , changes in surfaces that accelerate healing times and methods of graft insertion and fixation. Thus, this article will provide an overview of what has been made done in basic research with dental implants, and relate the results of research with clinical practice as well.

Key Words - Dental implants; Bone grafts; Basic research.

* Professor titular de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - FOP/Unicamp.

** Mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - FOP/Unicamp.

*** Mestre e doutor em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - FOP/Unicamp.

Introdução

Diversos estudos na área de Implantodontia, visando a melhora da especialidade, têm sido desenvolvidos. Cada vez mais novas tecnologias surgem ao alcance dos profissionais, buscando melhorar os resultados estéticos e funcionais e possibilitando procedimentos cada vez mais previsíveis e menos invasivos. Dentre estas pesquisas, destacam-se as relacionadas ao desenvolvimento de novos biomateriais, técnicas cirúrgicas, materiais para confecção dos implantes, alterações nas superfícies que aceleram o tempo de tratamento, assim como métodos de fixação e inserção dos enxertos¹⁻².

Deste modo, o presente trabalho irá proporcionar ao profissional da Odontologia uma visão do que se faz em pesquisa básica em Implantodontia, assim como relacionar os resultados destas pesquisas com a prática clínica.

Pesquisas em Implantodontia

Atualmente, várias linhas de pesquisa básica vêm sendo desenvolvidas, seja na área de desenvolvimento de materiais e desenhos de implantes, bem como na área de reconstrução tecidual, podendo destacar:

Pesquisa no design dos implantes

Para pesquisas no *design* dos implantes, uma das áreas de desenvolvimento dos implantes osseointegráveis, pode-se citar a concepção da sua forma. Características macroscópicas como tipo, precisão, adaptação e localização das interfaces protéticas; assim como, forma e desenho do implante são aspectos importantes para o sucesso, previsibilidade e alvo de diversas pesquisas.

Alguns exemplos são demonstrados abaixo; todos provenientes de pesquisas realizadas na FOP-Unicamp.

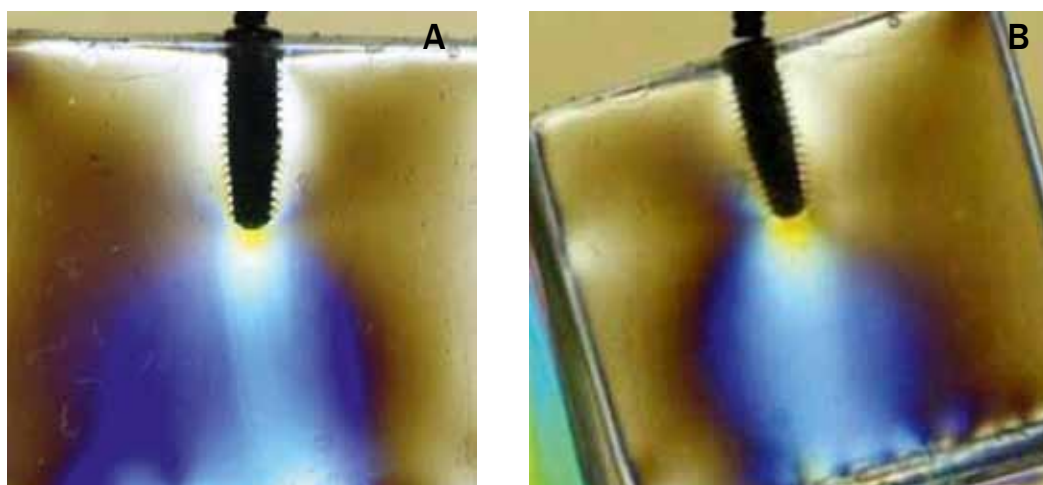
Com relação à forma, pode-se classificar de forma bá-

sica e didática em cônicos ou cilíndricos. Através de análise fotoelástica pode-se observar maior concentração de forças na região apical nos implantes cônicos se comparado com a forma cilíndrica, sendo a distribuição desta semelhante nas regiões cervical, média e apical dos implantes, de hexágono externo ou interno (Figuras 1 e 2, respectivamente)³.

Ao avaliar a relação entre forma do implante e conector protético pode-se observar, através de estudo de elemento finito, que as forças submetidas nos implantes cônicos apresentam pouca transmissão ao osso adjacente e maior transmissão ao *abutment*, ou sistema protético, quando comparado com os implantes cilíndricos⁴.

Outra linha de pesquisa é sobre a relação entre o tipo de interface protética e a adaptação dos componentes e preservação de tecido ósseo e gengival a longo prazo.

Os estudos direcionados para os tipos de conexões visam encontrar aquela que corresponde melhor à aplicação de forças axiais e horizontais quando conectados à prótese, assim como na manutenção do conjunto implante/prótese ao longo do tempo. Ao avaliar, por exemplo, através de uma análise fotoelástica, a distribuição de tensões em implantes com diferentes desenhos (HE - hexágono externo; HI - hexágono interno; CM - cone-morse - Figuras 3, 4 e 5, respectivamente), observou-se que o implante cilíndrico HE apresentou distribuição das tensões na região cervical, apical e média do implante com maior tensão na região cervical, seguido pela região média e apical. O implante com HI apresentou distribuição das tensões na região apical, cervical e média do implante com um padrão uniforme de tensões nas três regiões. O implante CM apresentou distribuição das tensões na região cervical, apical e média do implante com maior concentração de tensão na região apical, seguido pela região cervical e média conjuntamente. Deste modo, pode-se observar uma menor concentração de tensões nos implantes cônicos com conexões internas HI e



Figuras 1

Implantes cônicos submetidos à carga vertical e oblíqua em análise fotoelástica. Observe a concentração de forças no terço apical dos implantes.

CM em comparação com os implantes cilíndricos com HE.

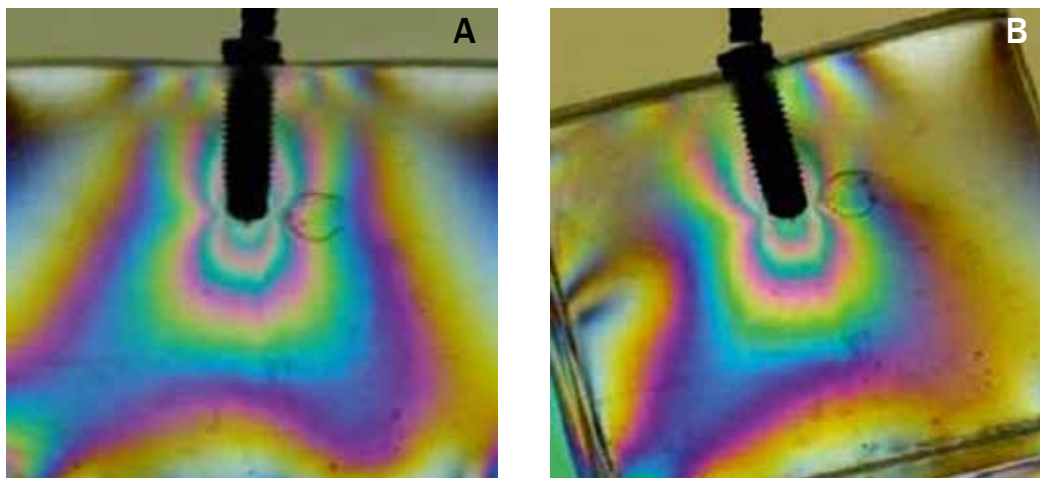
Um dos fatores fundamentais na seleção do tipo de implante a ser utilizado é a interface implante/conector protético. A ausência de boa adaptação nesta região é um fator de risco, podendo levar a uma alteração nos parâmetros clínicos e microbiológicos dos tecidos periodontais. Por isto, é preponderante obter uma perfeita adaptação da interface implante/conexão protética⁵⁻⁷.

O microespaço na interface implante/conector protético é encontrado em todos os sistemas de implantes estudados na literatura. O seu significado clínico é muitas vezes negligenciado pelos profissionais que utilizam os conectores sem o devido torque indicado pelo fabricante, assim como conectores compatíveis. Se observarmos a interface implante/conector protético, comparando diferentes tipos de conexão em microscópio eletrônico de varredura (MEV), nota-se que

mesmo aplicando os torques necessários, há formação de espaços entre estes, o que os torna susceptível a formação de colonização bacteriana (Figuras 6 a 11).

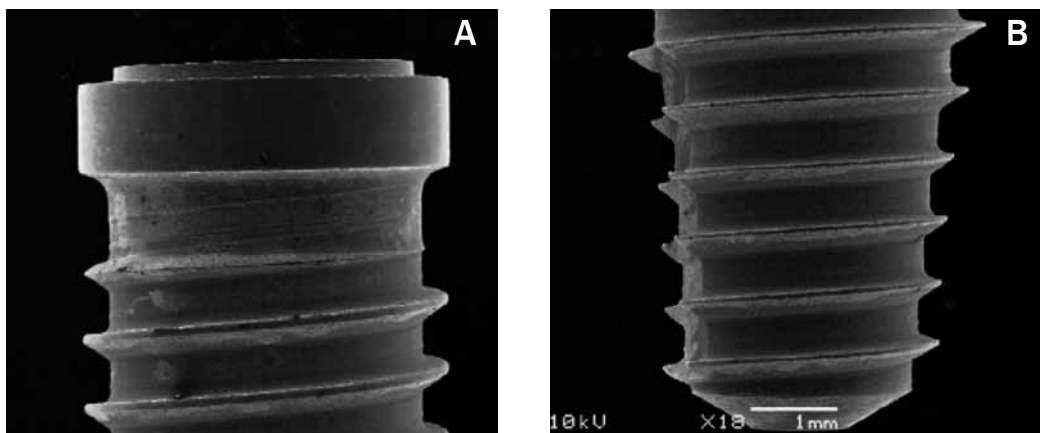
A localização da interface em relação à crista alveolar é considerada um fator importante durante o planejamento⁸. Estudos observaram que a proximidade da interface implante/conector protético com a crista óssea alveolar, independentemente da técnica utilizada, aumenta a reabsorção óssea na região denominada saucerização, pois esta área possui um acúmulo bacteriano⁹⁻¹⁰.

Atualmente, as pesquisas voltadas para a avaliação da interface dos implantes em relação à reabsorção da crista óssea alveolar, a longo prazo, observam uma melhora significativa naqueles que apresentam esta conexão mais distante desta região crítica, ou seja, em uma posição extra ou intraóssea.



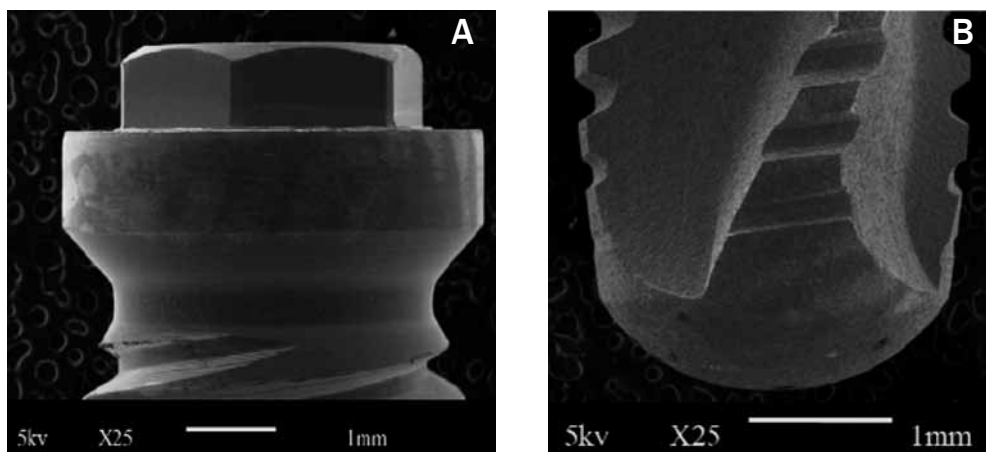
Figuras 2

Implantes cilíndricos submetidos à carga vertical e oblíqua em análise fotoelástica. Observe a concentração homogênea de forças nos terços cervical, médio e apical dos implantes.

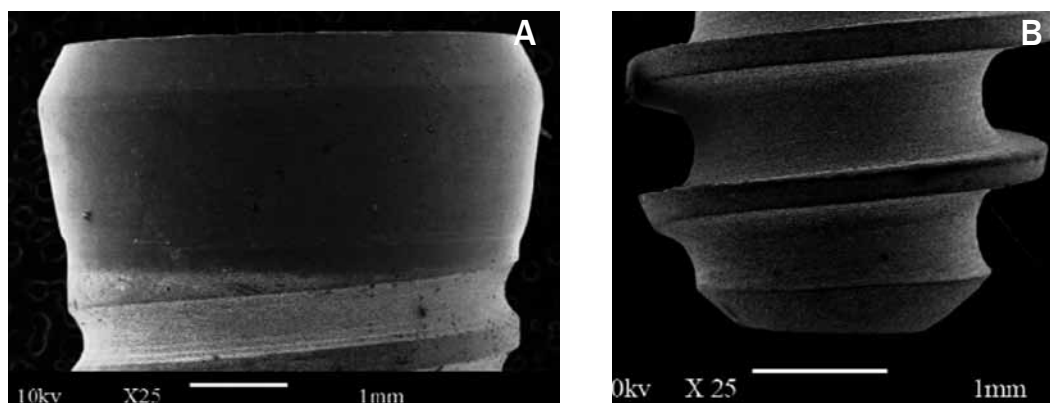


Figuras 3

Implante cônico.



Figuras 4
Implante hexágono externo.



Figuras 5
Implante hexágono interno.

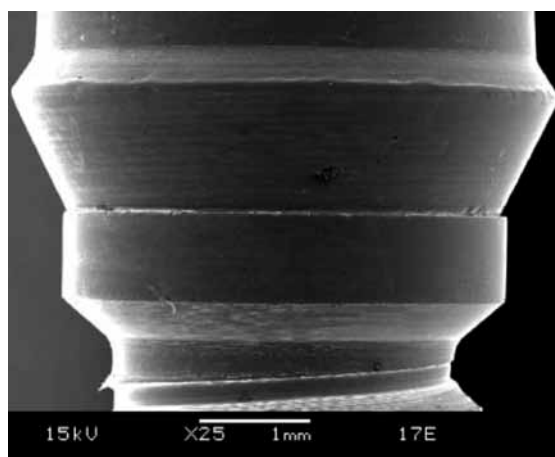


Figura 6
Visão panorâmica da interface do implante HE em um aumento de 25 vezes obtido por MEV.

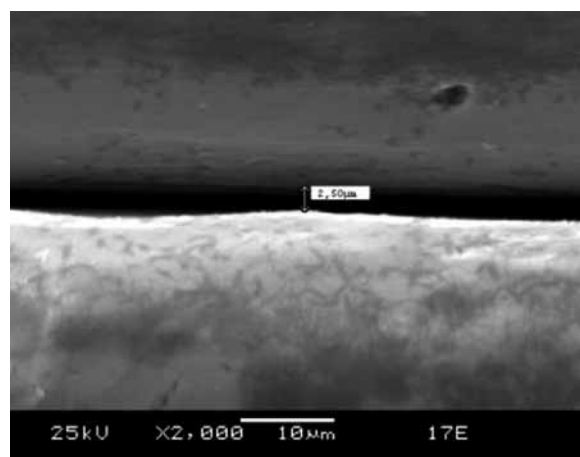
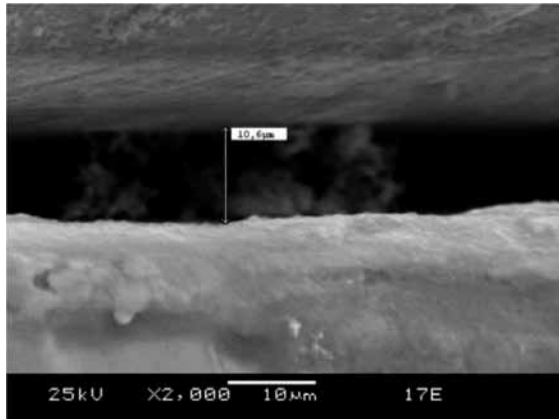
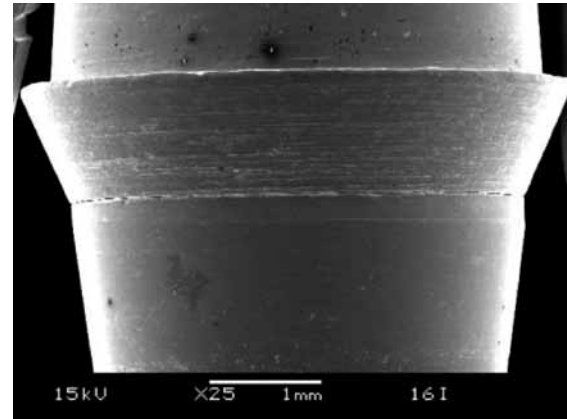


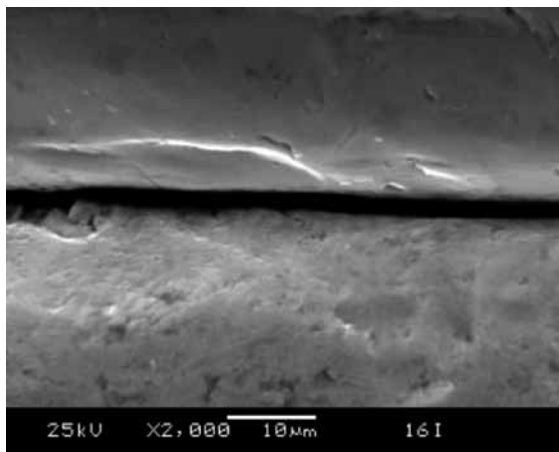
Figura 7
Menor microespaço encontrado na interface do implante HE em um aumento de 2.000 vezes obtido por MEV.

**Figura 8**

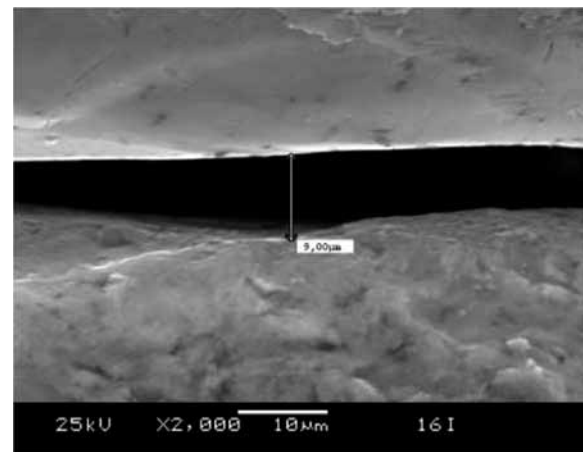
Maior microespaço encontrado na interface do implante HI em um aumento de 2.000 vezes obtido por MEV.

**Figura 9**

Visão panorâmica da interface do implante HI em um aumento de 25 vezes obtido por MEV.

**Figura 10**

Menor microespaço encontrado na interface do implante HI em um aumento de 2.000 vezes obtido por MEV.

**Figura 11**

Maior microespaço encontrado na interface do implante HI em um aumento de 2.000 vezes obtido por MEV.

Pesquisas em reconstruções ósseas

Neste campo, o objetivo principal das pesquisas é a incansável busca por um substituto ósseo ideal, o qual promova a reconstrução de diferentes tipos de defeitos ósseos com alta previsibilidade e sem a necessidade de uma área doadora de enxerto.

Pesquisas neste campo vão desde a influência do tamanho das partículas até o poder osteogênico de um determinado substituto ósseo. Fatores como biocompatibilidade, desempenho imunológico e desempenho osteoindutor são os principais focos de pesquisas.

Influência do tamanho das partículas

Dentre as formas de enxertos pode-se citar particulada ou bloco. Estas características estruturais interferem no processo de incorporação, sendo que, no caso dos enxertos particulados, o tamanho destas partículas interfere no pro-

cesso de incorporação; visto que estas irão passar por um processo de reabsorção para posterior formação de novo tecido ósseo.

Dentre as indicações clínicas para uso deste material, podemos destacar o recobrimento de fenestrações decorrentes da instalação de implantes dentários, elevação do soalho do seio maxilar, tratamento de pequenas áreas de atrofia óssea alveolar e em associação com o osso autógeno.

Didaticamente, pode-se dividir o tamanho das partículas da matriz óssea bovina anorgânica em: 1. Fina: menor que 450 μm. 2. Média: entre 450 a 749 μm. 3. Grossa: acima de 750 μm (Figura 12)¹¹.

Ao se comparar as três diferentes granulações das partículas, através de análise histológica, pode-se observar que a matriz de granulação fina apresenta maior potencial osteocondutor quando comparada as granulações maiores (média e grossa), Figuras 13 a 15. A explicação para isto é a

existência de maior contato entre a superfície do substituto ósseo e os tecidos adjacentes, o que facilitaria a sua reabsorção e a aposição de tecido ósseo neoformado¹².

Poder osteogênico dos substitutos ósseos

A busca contemporânea da Implantodontia se faz através do desenvolvimento de um substituto ósseo que apresente as mesmas propriedades do osso autógeno, no entanto, que não necessite de uma área doadora do paciente. Neste sentido, diversos materiais vêm sendo pesquisados e alguns têm apresentado resultados animadores.

O material heterógeno é aquele retirado de uma espé-

cie e transferido pra outra, como por exemplo, o osso bovino liofilizado. Este substituto ósseo possui a propriedade de osteocondução, servindo de suporte (arcabouço) para a formação óssea. A facilidade de obtenção, a disponibilidade de maior quantidade de enxerto, bem como a ausência de uma área doadora para sua obtenção estão entre as vantagens da utilização deste material; porém, sabe-se que sua capacidade osteocondutora limita-o aos defeitos ósseos de pequeno porte.

Algumas proteínas extraídas do tecido ósseo e implantadas em áreas que necessitam de enxertos induzem a formação de tecido cartilaginoso e novo osso, sendo estas denominadas proteínas ósseas morfogenéticas.



Figura 12

Aspecto macroscópico das três diferentes granulações.

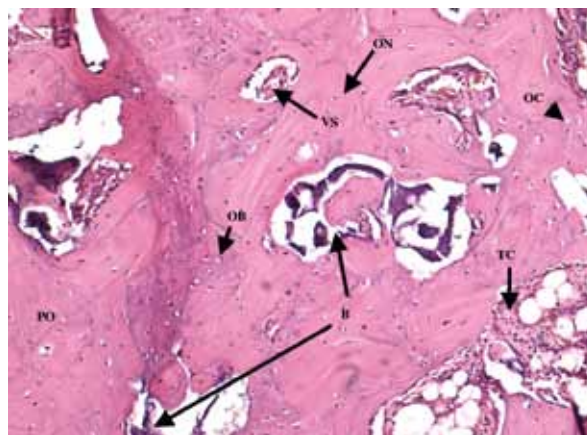


Figura 13

Fotomicroscopia, partícula de granulação fina. Observe a pequena quantidade de biomaterial, bem como a grande quantidade de tecido neoformado. PO: parede óssea. OB: osteoblastos. B: biomaterial. TC: tecido conjuntivo. ON: osso neoformado. VS: vaso sanguíneo.

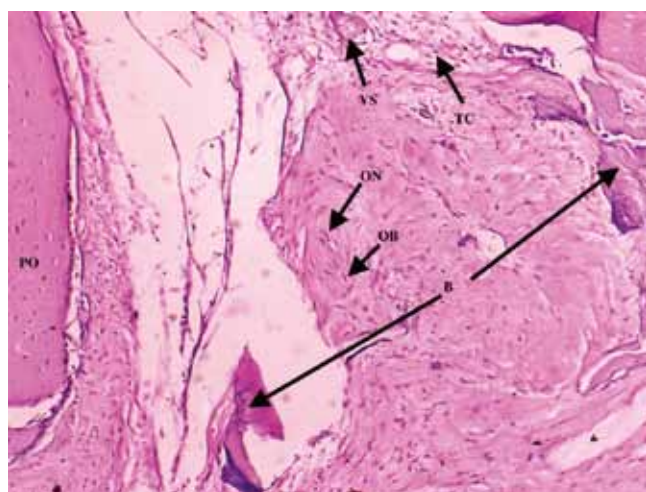


Figura 14

Fotomicroscopia, partícula de granulação média. Observe que a quantidade de biomaterial é maior quando comparada a granulação fina, e consequentemente a quantidade de tecido neoformado é menor. PO: parede óssea. OB: osteoblastos. B: biomaterial. TC: tecido conjuntivo. ON: osso neoformado. VS: vaso sanguíneo.

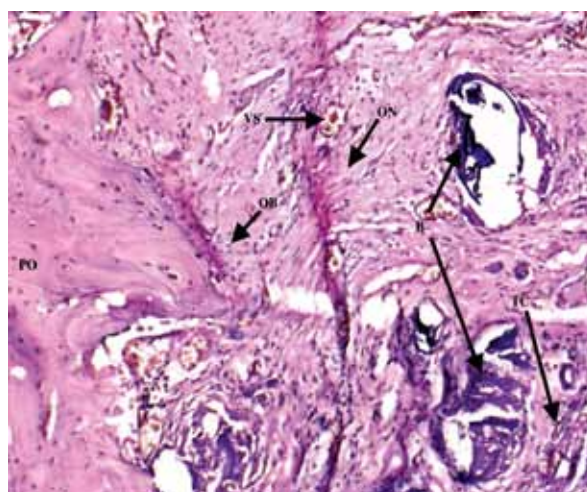


Figura 15

Fotomicroscopia, partícula de granulação grossa. Observe que a quantidade de biomaterial é maior quando comparada as granulações fina e média, e consequentemente a quantidade de tecido neoformado é ainda menor. PO: parede óssea. OB: osteoblastos. B: biomaterial. TC: tecido conjuntivo. ON: osso neoformado. VS: vaso sanguíneo.

A BMP bovina (b-BMP) é a mais utilizada devido à disponibilidade de osso bovino e por sua ação osteogênica comprovada. Porém, estudos realizados comparando-se a utilização de b-BMP associada à matriz óssea bovina com enxerto ósseo autógeno, em levantamentos de soalho do seio maxilar, têm evidenciado menor quantidade de tecido neoformado e estrutura óssea menos compacta, quando comparadas com o lado preenchido com enxerto ósseo autógeno (Figuras 16 e 17)¹³.

Outras linhas de pesquisas, com a BMP isolada por meio de tecnologias recombinantes, são atualmente realizadas através de um processo de clonagem e produção de uma grande quantidade de BMP específica, denominada rhBMP. Das proteínas existentes, destaca-se a rhBMP2 como a mais pesquisada, fato que a levou a ser aprovada

pelo FDA-USA para a utilização em enxertos no esqueleto facial¹⁴.

Após estudos bem sucedidos em animais, a rhBMP2 passou a ser utilizada em humanos; primeiramente, em defeitos menores como em alvéolos após exodontias e posteriormente em enxertos de levantamento de soalho do seio maxilar, mostrando ser um excelente substituto ósseo pela qualidade do osso formado e pelo desempenho dos implantes inseridos serem semelhantes, quando comparados com os realizados em enxertos autógenos.

A utilização de carreadores para o transporte da proteína vem sendo alvo de pesquisas, destacando-se atualmente a esponja de colágeno, onde seu sucesso clínico já foi comprovado na promoção da osteogênese, confirmando o potencial desta nova modalidade de reconstruções ósseas¹⁵⁻¹⁶.

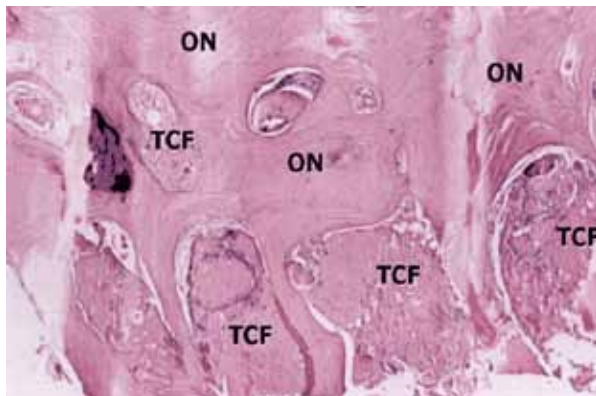


Figura 16

Osso autógeno. Observe a quantidade de tecido ósseo neoformado. Osso neoformado (ON), tecido conjuntivo fibroso (TCF).

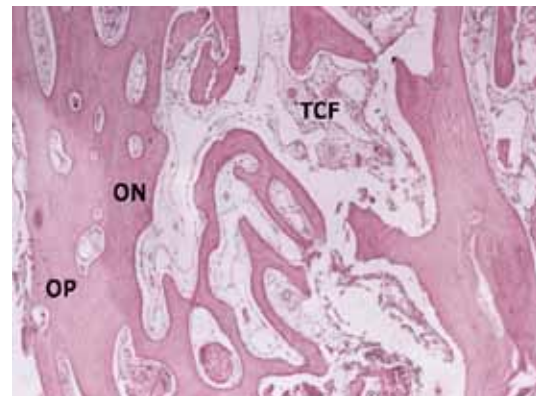
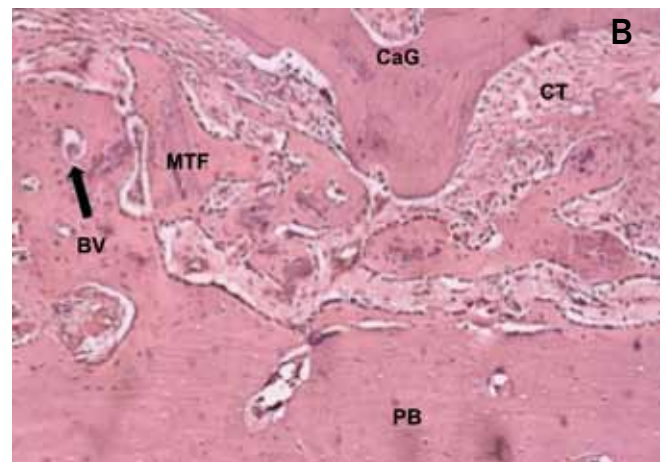
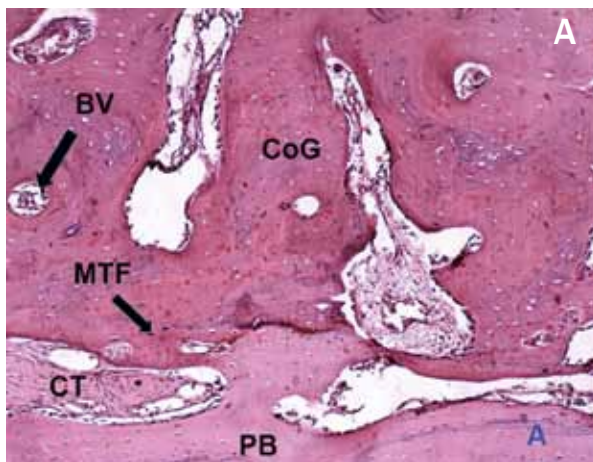


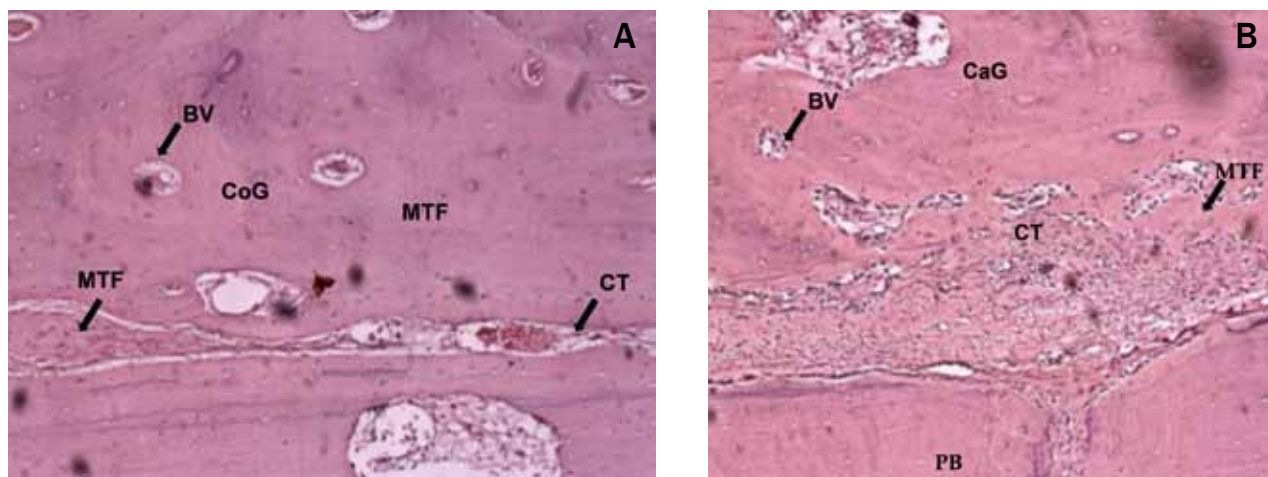
Figura 17

b-BMP. Observe a menor quantidade de tecido ósseo neoformado. Osso neoformado (ON), tecido conjuntivo fibroso (TCF), osso primário (OP).

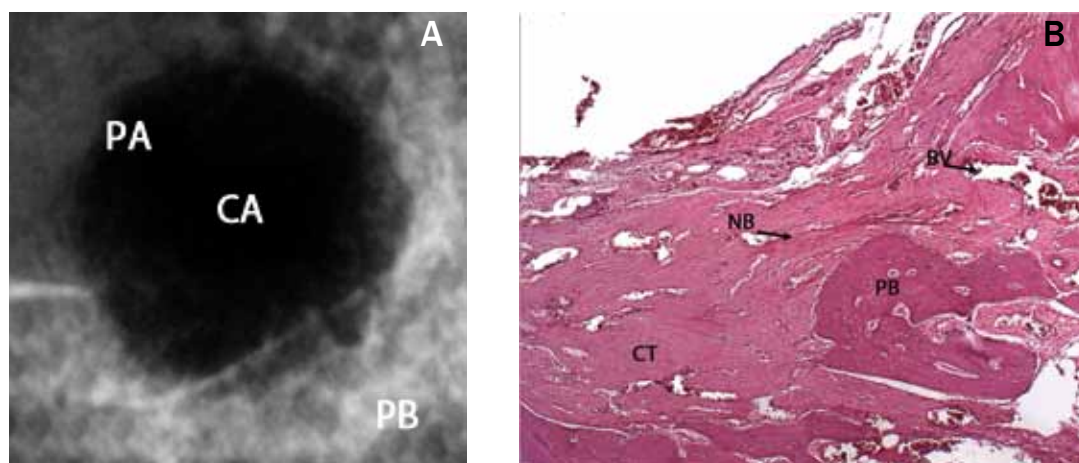


Figuras 18

A. Análise histológica (10X) dos Grupos I - interface cortical (CoG). B. Grupo II - interface medular (CaG) - no período de três semanas. Observe a presença de tecido ósseo neoformado (MT), vaso sanguíneo (BV) e tecido conjuntivo (CT). Observe que a região de interface dos dois grupos apresenta tecido conjuntivo preenchendo quase toda a região de interface entre o enxerto e leito receptor, assim como presença de tecido ósseo neoformado e vasos sanguíneos. A área receptora encontra-se bem delimitada.


Figuras 19

A. Análise histológica (10X) dos Grupos I - interface cortical (CoG). B. Grupo II - Interface medular (CaG) - no período de seis semanas. Observa-se que a região de interface dos dois grupos apresenta menos tecido conjuntivo e vasos sanguíneos preenchendo a região de interface entre o enxerto e leito receptor, sendo esta preenchida basicamente por tecido ósseo neoformado. A área receptora não encontra-se bem delimitada.


Figuras 20

Radiografia tipo periapical e análise histológica (10x) do Grupo I no período de seis semanas. A análise histológica observou-se uma remodelação na região periférica e presença de tecido ósseo neoformado, assim como sugeriu a análise radiológica. Siglas - PA: área periférica. CA: área central. PB: osso preexistente. CT: tecido conjuntivo. NB: tecido ósseo neoformado. B: Vaso sanguíneo.

Microestrutura do enxerto e incorporação

O processo de incorporação dos enxertos ocorre de forma dinâmica, podendo ser influenciado por diversos fatores¹⁷⁻¹⁸. Dentre estes fatores pode-se citar as características estruturais do enxerto, seja medular ou cortical¹⁹⁻²⁰. Apesar de vários estudos relatarem que os enxertos medulares passam por uma revascularização mais rápida quando comparados aos enxertos em bloco – visto que os espaços existentes entre a estrutura do enxerto são maiores, favorecendo deste modo a angiogênese –, observou-se, em estudos realizados na FOP/Unicamp que ambos apresentavam resultados semelhantes, do ponto de vista histológico (Figuras 18 e 19)²¹⁻²⁴. Deste modo, pode-se observar que a estrutura dos

enxertos não influencia no processo de incorporação quando se avalia a região de interface.

Proservação: análise radiológica versus histológica

Após a realização dos procedimentos reconstrutivos, os enxertos passarão por uma série de eventos que irão culminar na sua incorporação pelo leito receptor. Este processo de incorporação do enxerto ocorre de forma dinâmica através da reabsorção e aposição de novo tecido ósseo²⁵.

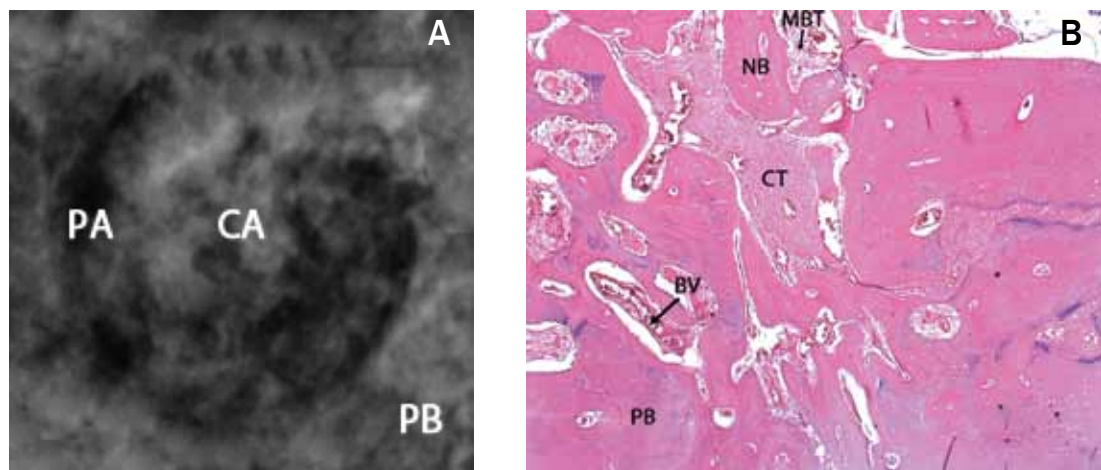
A preservação dos enxertos geralmente se dá através da análise clínica e, principalmente, de exames de imagem como radiografias ou tomografias²⁶, apesar destes não serem fidedignos quanto à qualidade do enxerto que está sendo

avaliado, sendo o exame histológico o padrão ouro para se avaliar a qualidade do tecido ósseo formado na área enxertada¹⁷.

A utilização de exames de imagem, como radiografias e tomografias, para acompanhamento pós-operatório de procedimentos cirúrgicos é rotina. Apesar dos exames tomográficos apresentarem uma resolução maior, os exames radiográficos geralmente apresentam eficácia semelhante para preservação clínica^{21,27}, sendo a técnica radiográfica periapical a que apresenta menor distorção quando comparadas a outras técnicas²²⁻²³.

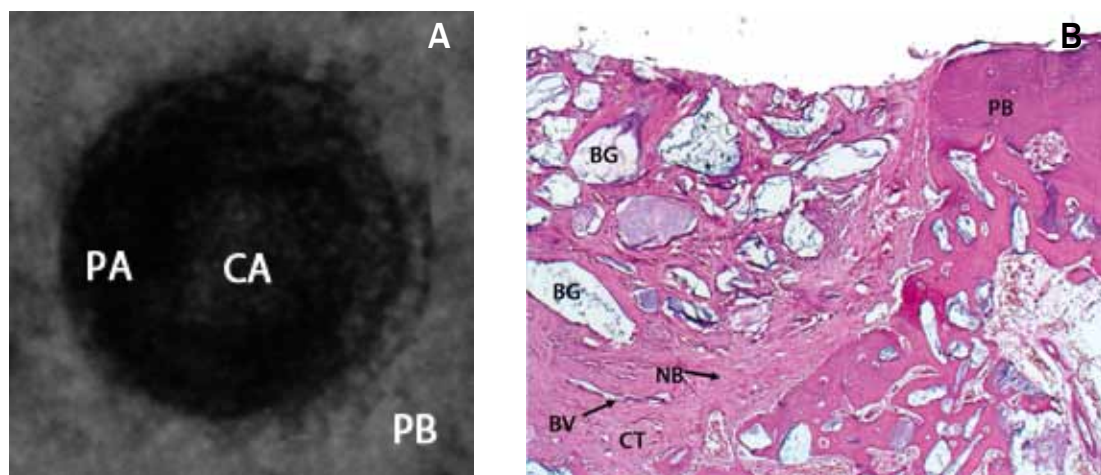
As radiografias servem como parâmetro para se avaliar quantitativamente o ganho ósseo em períodos pós-opera-

tórios, auxiliando na preservação dos casos¹³. Pesquisas realizadas na FOP/Unicamp evidenciaram resultados semelhantes quando avaliadas áreas enxertadas por osso autógeno ou coágulo sanguíneo. Apesar disto, pode-se observar que a análise radiográfica dos enxertos heterógenos mostrou-se de forma diferente da análise histológica. Além disto, o presente estudo observou que os exames de imagem, em casos de reconstruções com enxertos autógenos, mostraram-se eficazes pela semelhança entre as imagens radiográficas e histológicas, onde na análise radiográfica observaram-se áreas radiopacas em seu interior, sugestivas da presença de material enxertado e tecido ósseo neoformado; achados estes que foram comprovados através da



Figuras 21

Radiografia tipo periapical e análise histológica (10x) do Grupo II no período de seis semanas. Note que ambas as análises convergem para a presença de um tecido ósseo maduro, não existindo diferença clínica entre a região preexistente e o tecido ósseo neoformado. Siglas – PA: área periférica. CA: área central. PB: osso preexistente. CT: tecido conjuntivo. NB: tecido ósseo neoformado. MBT: tecido ósseo medular.



Figuras 22

Radiografia tipo periapical e análise histológica (10x) do Grupo III no período de seis semanas. Observe que, apesar da imagem radiológica sugerir uma neoformação óssea na região do defeito, a presença de tecido ósseo neoformado ainda é pouca, segundo a análise histológica. Siglas – PA: área periférica. CA: área central. PB: osso preexistente. CT: tecido conjuntivo. NB: tecido ósseo neoformado. BV: vaso sanguíneo. BG: enxerto ósseo.

Conclusão

Estudos básicos em Implantodontia têm revelado materiais promissores para nossa utilização na prática clínica. Uma diversidade desses materiais já se encontra disponível no mercado, cabendo a nós profissionais comprovarmos as suas propriedades em nosso dia a dia de trabalho.

Endereço para correspondência:

Renato Mazzonetto
FOP/Unicamp - Centro cirúrgico
Av. Limeira, 901 - Areião
13414-903 - Piracicaba - SP
mazzonetto@fop.unicamp.br

análise histológica (Figuras 20 a 22). Em contrapartida, os resultados deste estudo colocam em evidência a possibilidade do exame radiográfico, que é um parâmetro bastante valorizado no acompanhamento de cirurgias reconstrutivas, ser insuficiente para se determinar a qualidade do tecido ósseo neoformado, quando a matriz óssea bovina anorgânica é utilizada como osteocondutor^{21,28}. Isto é exemplificado pelo fato de os defeitos tratados com a matriz óssea bovina de granulação fina apresentarem aspecto de radiolucidez ao término do período experimental, o que poderia sugerir pouca neoformação óssea. Na realidade, o que ocorre é que a cavidade está preenchida por tecido ósseo imaturo e as partículas enxertadas altamente reabsorvidas.

Deste modo, pode-se concluir que os exames radiográficos, apesar de ineficazes para avaliação do processo de reparo tecidual quando se utiliza materiais heterógenos, servem como parâmetro na preservação de reconstruções ao se utilizar enxertos ósseos autógenos, assim como em casos de reparação espontânea, através do coágulo sanguíneo.

Referências bibliográficas

1. Stabile G. Avaliação retrospectiva de oito anos dos procedimentos implantodônticos associados ou não a procedimentos reconstrutivos realizados na Área de Cirurgia BucoMaxiloFacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba [tese]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2006.
2. Gómez ES. Análise retrospectiva de 05 anos dos fatores que influenciam a perda tardia dos implantes dentais [tese]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2008.
3. Jaimes M. Influência do desenho dos implantes endósteos na distribuição de tensões após aplicação de cargas verticais e oblíquas. Análise estrutural e fotoelástica [dissertação]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2008.
4. Quaresma SE, Cury PR, Sendyk WR, Sendyk C. A finite element analysis of two different dental implants: stress distribution, in the prosthesis, abutment, implant, and supporting bone. *J Oral Implantol* 2008;34(1):1-6.
5. Mombelli A, Buser D, Lang NP. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:113-20.
6. Mombelli A, Mericske SR. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implant Res* 1990;1:1-7.
7. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grander U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995;22:124-30.
8. Callan DP, O'mahony A, Cobb CM. Loss of crestal bone around dental implants: a retrospective study. *Implant Dent* 1998;7(4):258-66.
9. Quirynen M, Soete MD, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(2):01-7.
10. Brogini N, McManus LM, Hermann JS, Medina RU, Oates TW, Schenk RK et al. Persistent acute inflammation at the implant-abutment interface. *J Dent Res* 2003;82(3):232-7.
11. Proussaefs P, Lozada J. Use of titanium mesh for staged localized alveolar ridge augmentation: clinical and histologic-histomorphometric evaluation. *J Oral Implantol* 2006;32(5):237-47.
12. Klüppel LE. Influência dos diferentes tamanhos de partículas da matriz óssea bovina anorgânica no processo de reparo ósseo. Análise histológica e radiográfica de defeitos criados cirurgicamente em calvária de coelhos [dissertação]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
13. Serra e Silva FM. Avaliação clínica e histológica da eficácia de enxerto heterógeno orgânico bovino associado à proteína óssea morfogenética de embrião bovino em cirurgia de levantamento de seio maxilar [dissertação]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2005.
14. Vidote RM, Guastaldi FPS, Klüppel LE, Spagnoli DB, Mazzonetto R. Uso da proteína morfogenética óssea recombinante humana-2 em levantamento de assoalho de seio maxilar. *Rev ImplantNews* 2009;6(1):27-31.
15. Mazzonetto R. Reconstruções em Implantodontia: Protocolos clínicos para o sucesso e previsibilidade. São Paulo: Napoleão; 2008.
16. Spagnoli DB, Gollehon SG, Misiek DJ. In: Miloro M. Petersons, Principles of Oral & Maxillofacial Surgery. Preprosthetic Surg; 2004. p. 157-87.
17. Jensen SS, Brogini N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandible of minipigs. *Clin Oral Impl Res* 2006;17:237-43.
18. Wang YN, Feng CC, Liu JL, Li F, Fu L, Wang Z. Transforming Growth Factor beta Alleviates Acute Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Murine Model. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16(5):1135-9.
19. Tong L, Buchman SR. Facial bone grafts: contemporary science and thought. *The J of Cranio-maxillofac Trauma* 2000;6(1):31-41.
20. Nunamaker DM. Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 1998;355 Suppl:56-65.
21. Serra e Silva F, Albergaria-Barbosa JR, Mazzonetto R. Clinical evaluation of association of bovine organic osseous matrix and bovine bone morphogenetic protein versus autogenous bone graft in sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:931-5.
22. Silva FM, Cortez AL, Moreira RW, Mazzonetto R. Complications of intraoral donor site for bone grafting prior to implant placement. *Implant Dent* 2006;15(4):420-6.
23. Sverzut AT, Stabile GA, de Moraes M, Mazzonetto R, Moreira RW. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):1004-9.
24. Chaves Netto HDM. Avaliação do processo de incorporação dos enxertos ósseos em bloco e particulado. Estudo em modelo animal [tese]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
25. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:469-84.
26. Issa MJP, Tiozzi R, Pitó DL, Mello SAS. TGF- β and new bone formation. *Int J Morphol* 2006;24(3):399-405.
27. Kübler A, Neugebauer J, Oh J, Scheer M, Zöller JE. Growth and proliferation of human osteoblasts in different bone graft substitutes. An in vitro study. *Implant Dentistry* 2004;13(2):171-9.
28. Turner AS. Animal models of osteoporosis – Necessity and limitations. *European Cells and Materials* 2001;1:66-81.