

FACULDADE FACSETE

ANELISE NUNES

USO DE CERABONE COMO UMA ALTERNATIVA DE SUBSTITUTO ÓSSEO:
REVISÃO DE LITERATURA

CURITIBA

2018

ANELISE NUNES

USO DE CERABONE COMO UMA ALTERNATIVA DE SUBSTITUTO ÓSSEO:
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Implantodontia, Faculdade de Sete Lagoas, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Professor Walter Rosa Nascimento Junior

CURITIBA

2018

FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada "Uso de Cerabone como uma alternativa de substituto ósseo –
Revisão de Literatura" de autoria da aluna Anelise Nunes, aprovada pela banca
examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Walter Rosa Nascimento Junior
Orientador

Prof. Dr. Anderson Petrauskas

Prof. Dr. João Rodrigo Sarot

CURITIBA, 23 DE JULHO DE 2018

RESUMO

Nos últimos anos, um biomaterial xenógeno foi inserido ao mercado odontológico, um material anteriormente utilizado no campo ortopédico. Trata-se de um enxerto de origem bovina, uma cerâmica sinterizada de hidroxiapatita. Para sua confecção, os ossos bovinos são transformados em forma cerâmica utilizando processo de alta temperatura. São aquecidos a uma temperatura de 1250°C para sua total desproteinização. O objetivo deste trabalho é avaliar este biomaterial xenógeno (Cerabone[®]) através de uma revisão de estudos com base em avaliações estruturais, histológicas e radiográficas, para análise de biocompatibilidade, osteocondução, porosidade, hidrofiliabilidade, estabilidade e segurança deste biomaterial. Este trabalho avalia Cerabone[®] como uma alternativa de substituto ósseo em comparação ao Bio-Oss[®] e sua eficácia como material de enxertia no campo odontológico. Através desta revisão de literatura, Cerabone[®] provou ser um material osteocondutor e biocompatível, sendo benéfico também para inserções de implantes devido à sua resistência mecânica e estabilidade de volume. Conclui-se que este biomaterial sinterizado pode ser considerado efetivo como material de enxertia. Entretanto, amostras mais amplas e um número maior de estudos de longo prazo são necessários para validar tais resultados.

Palavras-chave: Cerabone; xenoenxerto; substituto ósseo; sinterizado

ABSTRACT

Recently, a xenogenic biomaterial was inserted in the dental field, this was previously used in orthopedic medicine. It is a bovine graft, a sintered hydroxyapatite ceramic. For their preparation the bovine bone is transformed in ceramic form using a high temperature process, they are heated to a temperature of 1250 ° C for their total deproteinization. The objective of this study is to evaluate this xenogeneic biomaterial (Cerabone[®]) through a review of studies based on structural, histological and radiographic evaluations for biocompatibility analysis, osteoconductive, porosity, hydrophilicity, stability and security of this biomaterial. This study evaluates Cerabone[®] as an alternative bone substitute in comparison to Bio-Oss[®] to analyze its effectiveness as dental grafting material. Through this literature review, Cerabone[®] proved to be an osteoconductive and biocompatible material, being also beneficial for implant inserts due to its mechanical resistance and volume stability. It is concluded that this sintered biomaterial can be considered as a grafting material. However, more long-term studies and larger samples are necessary to validate such results.

Keywords: Cerabone; xenograft; bone substitute; sintered

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	1
2- PROPOSIÇÃO.....	3
3- REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1 Segurança.....	4
3.2 Osteocondutividade.....	5
3.3 Biocompatibilidade.....	9
3.4 Estabilidade de volume.....	12
3.4 Força mecânica.....	15
3.6 Hidrofilicidade.....	16
4- DISCUSSÃO.....	18
5- CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Visando o aperfeiçoamento nos processos cirúrgicos, criou-se a busca por materiais de enxertia cujas propriedades fossem semelhantes ao osso autógeno. Que é considerado padrão-ouro.^{1,2} O uso do osso autógeno, entretanto, possui desvantagens, como a necessidade de segundo sítio cirúrgico, o que se traduz em maior morbidade.¹ Por sua fonte ser geralmente limitada e requer cirurgia relacionada à área doadora, criou-se uma procura contínua na criação de materiais de substituição óssea adequados.² Para que desta forma fosse possível obter maior volume de enxerto, menor tempo cirúrgico e menor morbidade, que são fatores obtidos com sucesso com a utilização de alguns dos substitutos do osso autógeno.³ O material além de não proporcionar toxicidade e infecciosidade, deve ser estável, mas suficientemente biodegradável para ser substituído por osso em crescimento, deve ser disponível em quantidades ilimitadas e não muito caro de se produzir.²

Como alternativa, têm-se os xenoenxertos, os quais são enxertos realizados entre espécies diferentes, onde se inclui o osso bovino.³ O xenoenxerto de origem bovina desproteínizado, acelular e adequadamente processado, apresentou-se biocompatível e osteocondutor, ocupando um papel de destaque no auxílio ao reparo ósseo.¹ Uma vez que dentre os biomateriais para regeneração óssea, os de origem xenogênica têm se mostrado como boa alternativa por suas características biológicas, físico-químicas, sua grande disponibilidade e por minimizar a morbidade ao paciente.⁴

Em relação aos xenoenxertos o mais utilizado e estudado tem sido o Bio-Oss[®], de origem bovina, que se provou um material de enxertia eficaz. Entretanto, nos últimos tempos, um biomaterial xenógeno foi inserido ao mercado odontológico, material este anteriormente utilizado no campo ortopédico, trata-se de uma cerâmica de hidroxiapatita. Este material é colhido da mesma origem, bovina, mas difere na sua forma de processamento.⁵ Para sua fabricação os ossos bovinos são transformados em forma cerâmica⁶ utilizando um processo de alta temperatura.^{2,6,7,8}

Com este processo, chamado de sinterização, resta-se apenas um andaime mineral constituído por cristais de hidroxiapatita, desta forma a transmissão de proteínas e priões é impossível.⁵ Por meio de um controle contínuo nos processos

com padrões elevados deste produto, a matéria-prima pode ser transformada em um material que atenda às características necessárias para um substituto ósseo.⁶ Este novo produto tem sido foco de vários estudos. Criado e inicialmente comercializado pela Botiss dental (GmbH, Berlim, Alemanha), atualmente pertence a Straumann[®] (AG, Basileia, Suíça). Disponível com o nome comercial Cerabone[®], este biomaterial obteve um significativo crescimento em sua utilização para procedimentos de enxertia no campo odontológico. Ele é resultado de um processo de aquecimento em duas etapas, uma combustão oxidativa e um processo de sinterização subsequente. Desta forma os componentes orgânicos são eliminados de forma segura e completa⁶ para desproteinização total do material.⁷

2 - PROPOSIÇÃO

Através de uma revisão de estudos de avaliações estruturais, histológicas e radiográficas, o objetivo deste trabalho é analisar o biomaterial xenógeno Cerabone[®] quanto as suas propriedades de biocompatibilidade, osteocondução, porosidade, hidroflicidade, estabilidade e segurança, para a comprovação de sua eficácia como substituto ósseo, em comparação ao Bio-Oss[®].

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Segurança

Para um biomaterial ser aceito conforme as especificações necessárias, deve-se realizar estudo abrangente sobre tolerabilidade, biocompatibilidade, entre outros fatores de efetividade e segurança antes da apresentação de todos os documentos às respectivas autoridades competentes.⁶ Um material de enxertia deve mostrar acima de tudo ser seguro para sua utilização. Os materiais substitutos ósseos xenógenos são amplamente utilizados em implantologia oral e têm oferecido alta segurança.⁹ Para atender aos requisitos de pureza para uma cerâmica de hidroxiapatita,⁶ a purificação é realizada garantindo a remoção de componentes imunogênicos e patógenos.⁹ Certificando assim, ao Cerabone[®], um alto grau de pureza.⁶

Na odontologia diferentes métodos físico-químicos são aplicados para a purificação dos tecidos doadores, sendo o tratamento térmico um desses métodos. As diferenças nos métodos e especialmente a aplicação de diferentes temperaturas para purificação podem levar a diferentes características do material, o que pode influenciar as reações teciduais e o processo de cicatrização relacionado (ósseo).⁹

A fabricação de Cerabone[®] começa a partir do osso bovino, utiliza, entretanto, um tratamento de alta temperatura. O tratamento térmico de vários passos remove todo o material orgânico e leva à sinterização do componente de fosfato de cálcio.¹⁰ Para atingir seu alto nível de segurança,⁹ Cerabone[®] é aquecido a mais de 1.200°C.^{6,7,8,9} Tais aspectos são importantes para assegurar a purificação do biomaterial em relação à existência de príons e transmissão da encefalopatia espongiforme bovina (EEB). O efeito do tratamento de temperatura sobre as características do material e matriz óssea também foram estudados.⁹

Por ser sinterizado de alta temperatura contendo apenas a parte inorgânica sinterizada do osso (hidroxiapatita)⁸ o material torna-se seguro, uma vez que os componentes orgânicos são eliminados de forma segura e completa.^{6,9} Sabendo-se que os componentes orgânicos podem desencadear processos imunológicos

indesejáveis e transmitir patógenos em materiais de partida xenogênicos,¹¹ em Cerabone[®] essa transmissão é, portanto, impossível.⁵ Apenas os íons de cálcio e fosfato são liberados no meio aquoso.⁶

Em comparação ao Bio-Oss[®], apesar de também ser um material xenógeno, o processo de purificação difere.⁹ No presente trabalho é realizada a comparação do material em estudo (Cerabone[®]) ao Bio-Oss[®], visto que vários estudos consideram a hidroxiapatita bovina Bio-Oss[®] como padrão ouro entre os biomateriais de substituição óssea.¹² Bio-Oss[®] recebe um processo de aquecimento gradual (até 300°C), seguido por um tratamento químico (NaOH),⁸ já Cerabone[®] passa por aquecimento em duas etapas para sua total purificação, sendo submetido a uma combustão oxidativa característica de sua produção a 800°C e um processo de sinterização subsequente a 1250°C.⁶ Apesar de distintos, ambos processos de purificação tornam os materiais seguros, porém se traduz em diferenças nas suas propriedades.⁹

Na implantodontia Cerabone[®] obteve crescimento notável em uso e estudos. Através de processos de fabricação especiais, é um material em implantodontia clinicamente relevante que pode ser obtido a partir de um material natural e que possui propriedades específicas para várias indicações.⁶ Devido à sua segurança e propriedades osteocondutoras,^{6,7} Cerabone[®] é um material substituto ósseo para preenchimento ou reconstrução permanente de defeitos ósseos congênitos ou adquiridos, bem como em uma ampla gama de indicações utilizado também em cirurgia de trauma, ortopedia, cirurgia maxilofacial dentária e cirurgia plástica.⁶

3.2 Osteocondutividade

A preparação de materiais porosos de substituição óssea é de grande importância para o sucesso clínico, isso porque uma boa integração no tecido circundante só é possível se o enxerto for penetrado por tecido ósseo recém formado.¹⁰ A presença de um verdadeiro sistema de poros interligados pode ser encontrado no osso humano e também em alguns materiais de substituição óssea. Essa interconectividade é importante, em geral, para aumentar o crescimento ósseo e a

nutrição celular.² Um andaime ideal deve interagir com células, apoiar a ligação e proliferação celular e estimular a regeneração de tecidos.¹³

Cerabone[®] mostrou possuir potencial osteocondutor.^{6,7,14} Ele apresenta um sistema de poros macroporoso e microporoso interligados. Isso fornece ao osso recém formado um trilho, o qual age como um guia estruturado osteocondutor para o novo osso desenvolvido.⁶ Tal disposição se deve por ser um osso bovino calcinado em que a estrutura porosa de interligação do osso esponjoso natural é preservada (Figura 1).¹⁰ Ademais, essa estrutura apresenta-se com uma interligação de poros abertos. Como mencionado, esta estrutura é idêntica à natureza biológica do material de partida (o osso esponjoso bovino), porém também corresponde à estrutura fisiológica do osso humano.^{6,10} No entanto, não pode ser comparado com as cerâmicas macroporosas produzidas sinteticamente, cujos sistemas de poros não podem simular a estrutura aberta do osso esponjoso e sempre contêm uma proporção maior ou menor de poros de "extremidade cega" que, dependendo do número pode interromper significativamente ou impedir que ossos se formem através do material enxertado, o que não ocorre em Cerabone[®].⁶

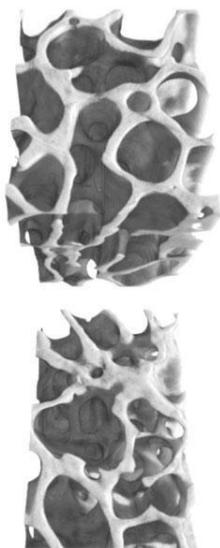


Fig. 1: Osso bovino calcinado (Cerabone[®])
Fonte: ¹⁰TADIC, D. et al., 2004, p. 242

Em estudo de avaliação do Cerabone[®] em confronto ao Bio-Oss[®], as comparações dos dados histomorfométricos revelaram que a aplicação de ambos os materiais substitutos ósseos derivados de bovinos⁹ levou a valores semelhantes de

crescimento ósseo.^{9,11,12} A microscopia eletrônica de varredura mostrou que as superfícies dos materiais eram diferentes, no Bio-Oss® apresentam uma textura mais semelhante à das fibras, o Cerabone® apresentou uma textura superficial mais condensada, com pequenos particulados associados à superfície.⁹ Porém apresentaram crescimento ósseo similar.⁹ No caso do Cerabone® há uma porosidade de interligação com uma porosidade total de 71,7%, Bio-Oss exibe uma porosidade de 75%-80%.⁹ A alta temperatura de desproteinização em Cerabone® parece não afetar o seu poder osteocondutor.⁷

Em relação as propriedades estruturais e as texturas de superfície dos grânulos de Bio-Oss® (Figura 2.a; 2.c) e Cerabone® (Figura 2.b; 2.d), enquanto ambos os materiais exibem uma hierarquia mineral óssea, incluindo propriedades estruturais, como trabéculas ou poros, suas texturas de superfície são diferentes.⁹ Em maior ampliação, os cristalinos primários da hidroxiapatita sinterizada são visíveis com tamanhos de partículas de alguns micrómetros.⁸ Os microcristais sinterizados de hidroxiapatita apesar de algum encolhimento, a porosidade interconectada do osso natural ainda está presente, mantendo seu alto poder osteocondutor.¹⁰

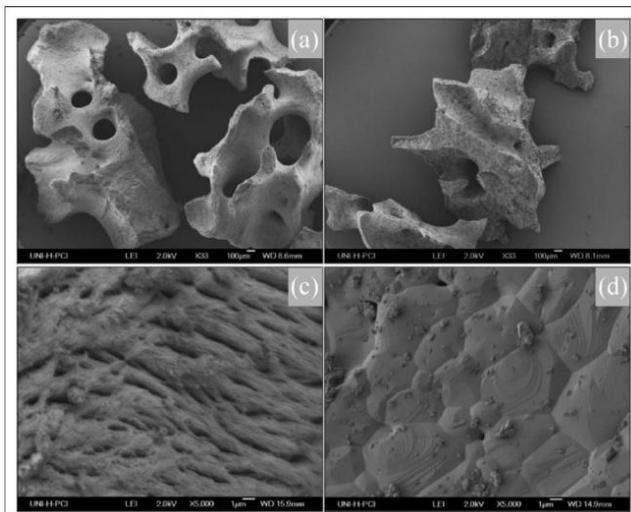


Fig. 2: Bio-Oss® (a-c) x Cerabone® (b-d)
 Fonte: ⁹ KACAREVIC, Z. P. et al., 2018, p. 4

A utilização de Cerabone® mostrou ainda em alguns estudos que novo osso construído foi encontrado cobrindo a maior parte das áreas de superfície dos grânulos

do material, indicando o seu bom potencial osteocondutor.⁷ No trabalho de Tawil et al.,⁷ os autores realizaram levantamentos de seio usando abordagem lateral e reposicionamento da janela, com utilização de Cerabone[®] como substituto ósseo. Osso foi encontrado crescendo em direção ao centro do enxerto, com formação de uma rede trabecular e sinais de inflamação de baixo grau. Osteoclastos ativos foram avistados associados com a matriz óssea recentemente construída, sugerindo um processo de remodelação óssea ativa.⁷

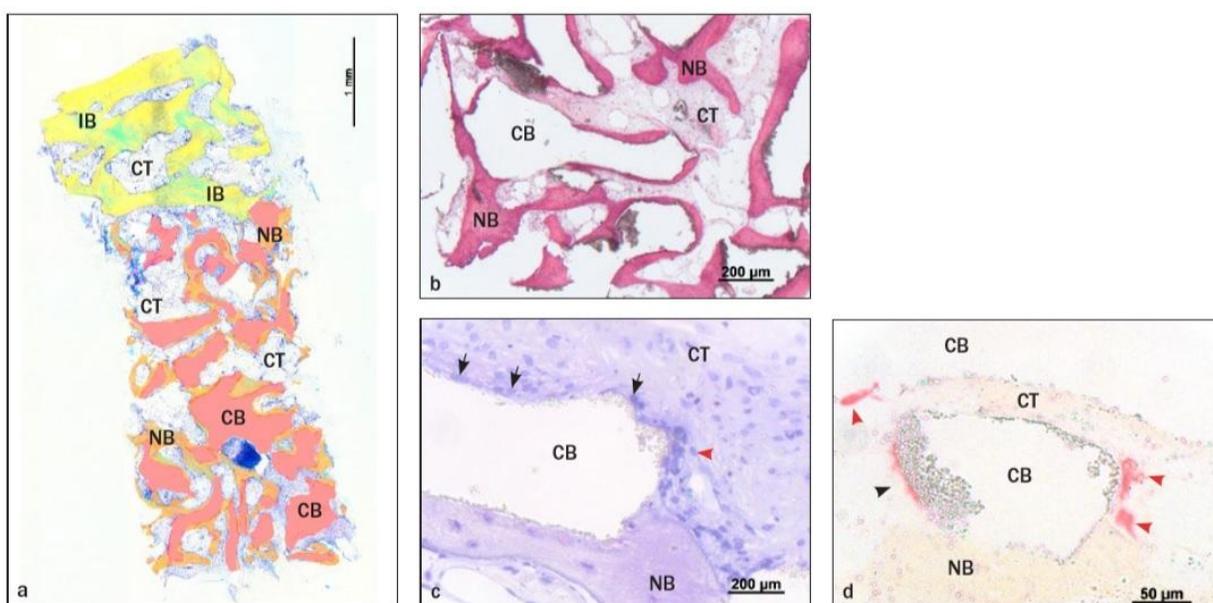


Fig. 4: Reações teciduais (CB: Cerabone[®]; NB: osso novo; CT: tecido conjuntivo; IB: osso da janela)
Fonte: ⁷ TAWIL, G. et al., 2018, p. 4

Neste estudo, imagens das reações de tecido para o substituto ósseo Cerabone[®] após 9 meses foram analisadas (Figura 4). Pode-se visualizar a distribuição do tecido, osso da janela reposicionado (IB) marcado em amarelo, osso recentemente construído (NB) marcado de cor laranja e substituto ósseo Cerabone[®] (CB) em rosa - Coloração Azul de Toluidina ampliação de 50x (Figura 4.a). Integração óssea do substituto ósseo xenogênico foi observada - Coloração h&e, ampliação de 100x, barra de escala = 200um (Figura 4.b). Números moderados de CGMN (ponta de seta vermelha) e células mononucleares (principalmente setas pretas) estavam presentes nas superfícies granulares - Coloração Azul de Toluidina ampliação de 50x (Figura 4.c). Expressão

TRAP por CGMN (setas vermelhas) e células mononucleares (seta preta) - Coloração TRAP, ampliação de 400x. (Figura 4.d).⁷

3.3 Biocompatibilidade

É de extrema importância estudar o uso dos biomateriais e as conseqüências das diferentes propriedades do material sobre as reações teciduais e suas capacidades de cura. Nesse contexto, sabe-se que a implantação de qualquer biomaterial resulta em uma resposta imune do organismo receptor.⁹

Já em 2004, Seidel e Dingeldein⁶ realizaram estudo sobre Cerabone[®], o qual mostrou formação de osso através do biomaterial (Figura 3). A cerâmica de hidroxilapatita Cerabone[®] foi inoculada com células osteoprogenitoras da medula óssea humana. As células colonizaram toda a superfície da cerâmica. Neste estudo os pesquisadores conseguiram mostrar que as células já formaram embriões citoplasmáticos que ancoravam a cerâmica tão cedo quanto 2 horas após a inoculação da cerâmica. Além disso, observou-se uma colonização progressiva de toda a superfície durante um período de 32 dias.⁶ A estrutura de interligação de poros abertos do osso original mostrou ser de grande importância para a efetiva formação de novo osso.^{6,8}

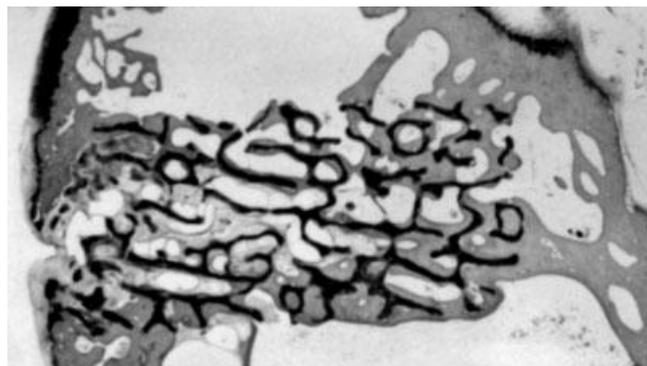


Fig. 3: Osso através de Cerabone[®] (Formação de novo osso)
Fonte: ⁶ SEIDEL, P.; DINGELDEIN, E., 2004, p. 211

Cerabone[®] se mostrou um material biocompatível, apresentando boa integração óssea. Além disso, a avaliação clínica da cura pós-cirúrgica revelou uma boa resposta

do tecido mole sem complicações adversas.⁷ A estrutura em favo de mel da cerâmica foi preenchida em vários pontos com osso neoformado e medula óssea, sem sinais de fibrose.¹⁵ Cerabone[®] oferece construção completa de osso e integração. Ademais, não contém ingredientes farmacologicamente ativos.⁶

Panagiotou et al.¹² realizaram uma análise comparativa dos resultados radiográficos e histomorfométricos dos dois xenoenxertos (Bio-Oss[®] e Cerabone[®]) no procedimento de levantamento de seio em oito pacientes com atrofia grave do processo alveolar maxilar. Este estudo foi projetado como boca dividida sendo realizados e estudados 16 aumentos de seios. Após 8 meses, realização de análise radiográfica e histológica. No estudo os autores concluíram que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros radiográficos e histomorfométricos entre os materiais de enxerto Bio-Oss[®] e Cerabone[®], sustentando que ambos os materiais podem ser utilizados com sucesso nos procedimentos de levantamento de seio maxilar. Em relação à avaliação histomorfométrica, a nova formação óssea foi de 29,13% para Cerabone[®] e 24,63% para Bio-Oss[®] e o material de enxerto residual foi de 13,01% para Cerabone[®] e 14,77% para os grupos de Bio-Oss[®].¹²

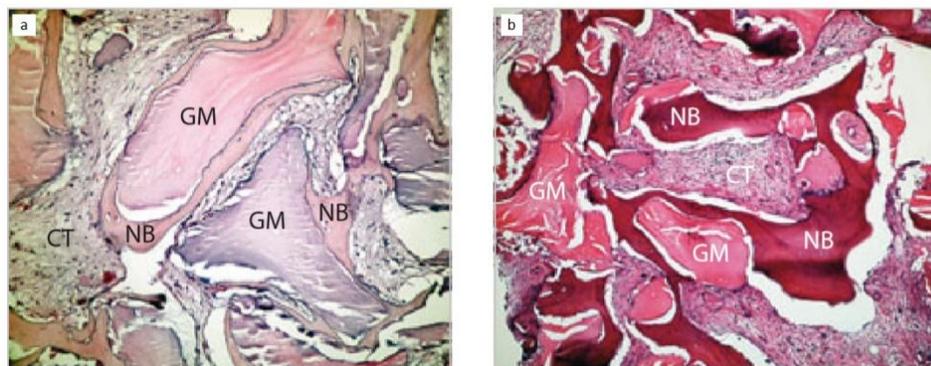


Fig. 5: Secção histológica após 8 meses (a) Bio-Oss[®] x (b) Cerabone[®]
 Fonte: ¹² PANAGIOUTOU, D. et al., 2015

Na secção histológica do grupo Bio-Oss[®] (Figura 5.a) a nova formação óssea (NB) é vista conectando-se com os materiais de enxerto (GM), separados por uma linha de reabsorção-aposição, no tecido conjuntivo fibroso (CT) (h & e, ampliação de 200 x).

Na secção histológica do grupo Cerabone[®] (Figura 5.b) a formação de NB também é vista conectando-se com os materiais de enxerto. Existe também uma linha de reabsorção-aposição entre os ossos e material de enxerto (ampliação de 200x).¹² A nova formação óssea e os materiais de enxerto residuais foram observados em um estroma fibroso rico em vascularização. O osso novo foi visto em contato com os materiais do enxerto. Não houve evidência significativa de infiltração de células inflamatórias nas amostras, mostrando ser um material biocompatível.¹²

Artzi et al.¹⁴ mostraram ainda que Cerabone[®] possui resposta positiva também na formação de cimento. Os autores realizaram análise do efeito da regeneração tecidual guiada em ossos e cimento recentemente formados na cicatrização de tecidos periapicais após a cirurgia endodôntica, um estudo in vivo em gato. Histomorfometria em seções não condicionadas foram realizadas aos 3 e 6 meses após a cirurgia foram realizados em 72 raízes de primeiro e segundo pré-molares superiores. Osteotomias redondas foram feitas para expor a área periapical de cada ápice da raiz os locais de osteotomia foram preenchidos com partículas de osso bovino Cerabone[®].¹⁴ Secções buco-linguais dos sítios enxertados com Cerabone[®] e protegidos por membrana foram realizados (Figura 8).¹⁴

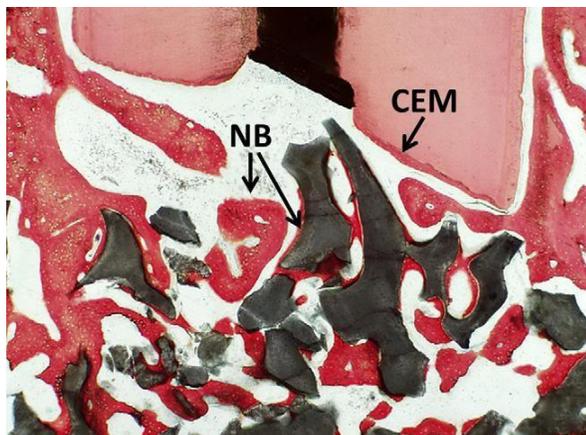


Fig. 8: Formação de novo cimento (CEM) e novo osso (NB) - Cerabone[®]
 Fonte: ¹⁴ ARTZI, Z. et al., 2012, p. 165

A formação de novo cimento (CEM) e novo osso (NB), particularmente em torno das partículas de biomaterial enxertadas (coloração preta), mostram-se bem estabelecidas (Stevenel's blue e a coloração picro fuchsin de Van Gieson, 35 ampliação

original).¹⁴ Os autores concluíram que Cerabone[®] provou ser um biomaterial altamente biocompatível e osteocondutor. Este último foi expresso principalmente nos sítios protegidos por membrana. A aplicação combinada de Cerabone[®] e membrana também mostrou uma quantidade crescente de novo cimento e BB (ponte de osso).¹⁴

Abolfazli et al.¹⁶ também confirmam resultados satisfatórios em defeitos periodontais. Neste trabalho foi utilizado Cerabone[®] no tratamento de defeitos periodontais de dois e três lados, um estudo humano com reentrada de seis meses, e concluíram que dentro dos limites do estudo, o material de enxerto foi benéfico para o tratamento destes defeitos.¹⁶

3.4 Estabilidade do volume

A distribuição de tamanho de poro mais estreita de Cerabone[®] resulta em menor variação no conteúdo de hidroxiapatita, traduzindo-se em aumento da estabilidade e resistência mecânica.⁶ Portanto, Cerabone[®] possui propriedades benéficas para a preparação de inserções de implantes por ser altamente resistente e apresentar grande estabilidade de volume.¹⁷ O difratograma de raios-X de Cerabone[®] mostra um excelente acordo com os valores de hidroxiapatita. O componente de fase principal esperado do produto Cerabone[®] é, portanto,⁶ hidroxiapatita.^{6,8} Uma proporção muito baixa de CaO foi observada. Outros componentes de fase não foram encontrados.⁶

Uma comparação Bio-Oss[®] e Cerabone[®] mostrou que o biomaterial Bio-Oss[®] demonstrou perda volumétrica significativamente maior do tamanho inicial do enxerto em comparação a Cerabone[®]. Os autores concluíram que Cerabone[®] possui maior estabilidade volumétrica do que o Bio-Oss[®].¹¹ No teste de degradação, Bio-Oss[®] apresentou uma maior dissolução, o que levou à conclusão de que o comportamento da solubilidade é devido à menor cristalinidade do Bio-Oss[®].⁹ Pesquisas mostram que amostras de hidroxiapatita calcinada Cerabone[®] demonstram menor perda de massa¹¹ devido à preparação deste material por calcinação à alta temperatura.^{8,12} Por Cerabone[®] ser exposto à temperaturas mais elevadas em comparação com o Bio-

Oss[®], isso aumenta a cristalinidade do material e resulta em presença a longo prazo, o que é uma vantagem clínica.¹²

Tal resposta se dá em razão de que a rapidez na reabsorção está relacionada com a cristalinidade dessa cerâmica, quanto mais cristalina mais lentamente reabsorvida será.¹⁸ Cerabone[®] apresenta característica de hidroxiapatita altamente cristalina, enquanto para Bio-Oss[®] foi observado padrão de cristalinidade intermediária.^{18,19} Assim, as partículas Bio-Oss[®] residuais podem se reabsorver mais rapidamente.¹² Além do mais, a quantidade de liberação de cálcio devido à dissolução do material na água foi muito maior para Bio-Oss[®], em comparação com Cerabone[®].¹¹

Tabela 1 – Composição química dos biomateriais

	H ₂ O (wt%)	Soft tissue + organic bone matrix (wt%)	Mineral phase (wt%)	Formal content of CaCO ₃ (wt%)	Content of TCP	Formal content of HAP (wt%)	Formal ratio apatite: CaCO ₃ (w:w)
Bioresorb [®]	0	0	100	0	100*	—	—
Chronos [®]	0	0	100	0	100*	—	—
Ceros [®]	0	0	100	0	100*	—	—
Cerasorb [®]	0	0	100	0	100	—	—
Vitoss [®]	0	1.2	98.8	0	98.8*	—	—
PepGen [®]	0	0	100	0	—	100	—
Endobon [®]	0	0	100	0	—	100*	—
Cerabone [®]	0	0	100	0	—	100*	—
Algapore [®]	0.3	2.4	97.3	2.3	—	95	41
Ostim [®]	40.4	0	59.6	0	—	59.6	—
BioOss [®]	3	0	97	3.4	—	93.6	28
Kiel bone	7.8	28.7	63.5	3.7	—	59.8	16
Tumor bone	5.7	21.2	73.1	5.2	—	67.9	13
Callus bone	6.9	47.7	45.4	1.4	—	44	31
Tutoplast [®] (bovine)	9	26	65	8	—	57*	7
Tutoplast [®] (human)	9.5	34	56.5	7.5	—	49	6.5

* Note the traces of impurities in some cases

Fonte: ⁸ TADIC, D.; EPPLE, M., 2004

A composição química, derivada de experimentos termogravimétricos, mostra que Cerabone[®] possui formação 100% de hidroxiapatita (Tabela 1).⁸ O teor de CaO de Cerabone[®] foi levado a um nível extremamente baixo por um passo especial no processo de fabricação (o tratamento de temperatura), melhorando significativamente a estabilidade da matriz cerâmica.⁶

No estudo de Riachi et al.,¹¹ mencionado acima, relacionado a levantamento de seio maxilar comparando os biomateriais Cerabone[®] e Bio-Oss[®], concluiu-se que Cerabone[®] teve um resultado mais favorável em relação a estabilidade de volume, indicando que Bio-Oss[®] teve uma maior perda volumétrica comparado a

Cerabone[®]. Neste trabalho, o procedimento de levantamento de seio foi realizado em 22 pacientes destinados à colocação do implante. Foram utilizados dois tipos de materiais de enxerto (Bio-Oss[®] e Cerabone[®]) e, após 8 meses de cicatrização, os implantes foram inseridos. O tamanho da partícula, a taxa de liberação de cálcio e o tamanho e tipo de estrutura cristalina de cada enxerto foram avaliados. O tamanho médio residual de partícula de Bio-Oss[®] (1 mm) foi muito menor em comparação com Cerabone[®] (2,7 mm). A quantidade de liberação de cálcio devido à dissolução do material na água foi muito maior para Bio-Oss[®] em comparação com Cerabone[®]. A análise de imagem de raios-X revelou que Bio-Oss[®] demonstrou perda volumétrica significativamente maior ($33,4 \pm 3,1\%$) do tamanho inicial do enxerto em comparação com Cerabone[®] ($23,4 \pm 3,6\%$). A maior quantidade de perda vertical do volume do material do enxerto foi observada após um ano de cirurgia. O estudo e avaliação se estendeu por 8 anos.¹¹

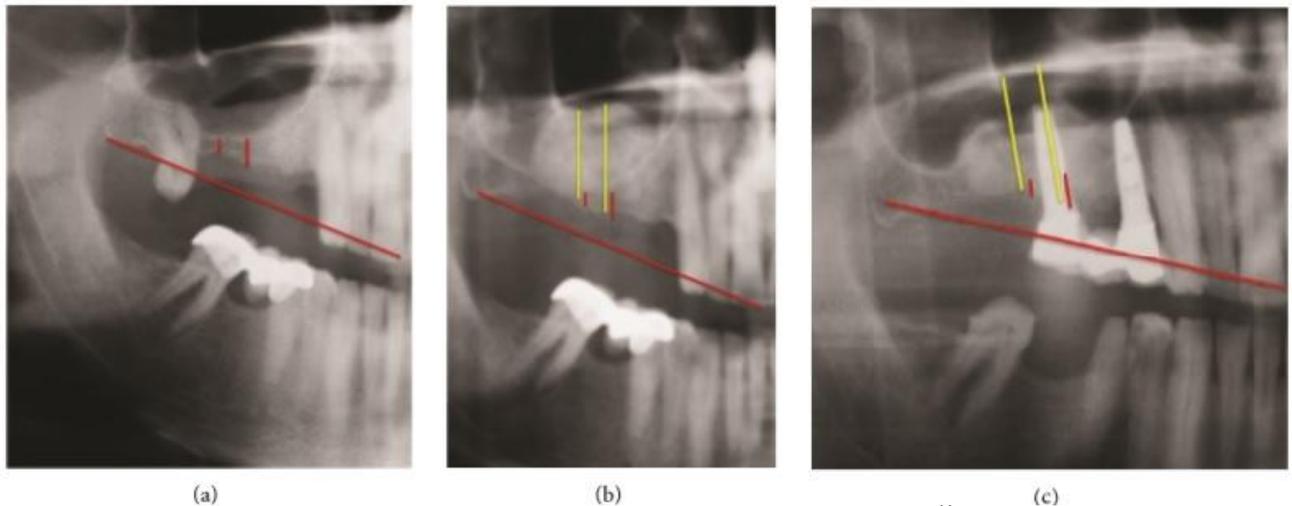


Fig. 6: Levantamento de seio com utilização de Bio-Oss[®]
 Fonte: ¹¹ RIACHI, F. et al., 2012

Radiografias panorâmicas foram realizadas para os grupos Bio-Oss[®] (Figura 6) com pontos fixos de medição na linha de base, antes do enxerto (a), após o procedimento de enxertia com Bio-Oss[®] com 8 meses de cicatrização (b) e após quatro anos de colocação do implante (c).¹¹

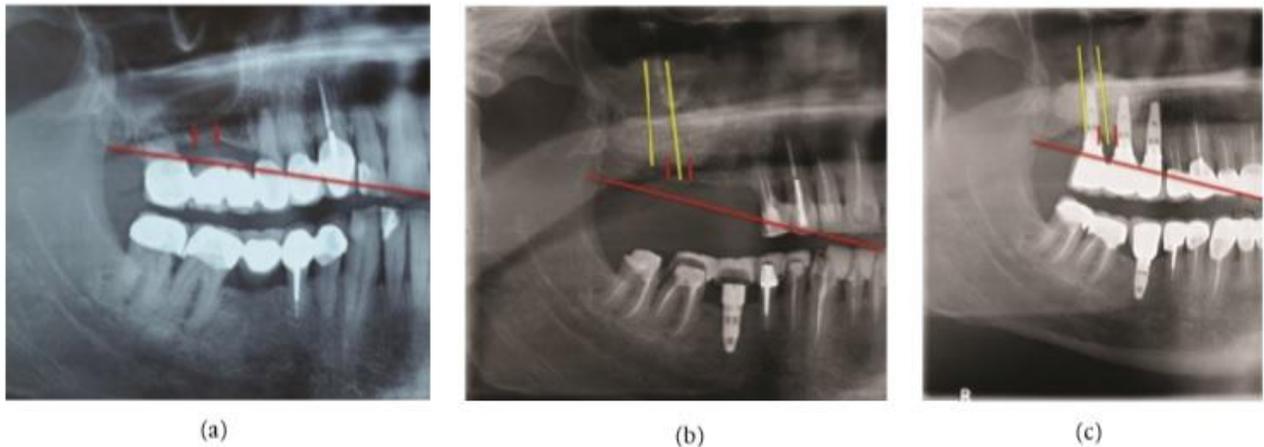


Fig. 7: Levantamento de seio com utilização de Cerabone[®]
 Fonte: ¹¹ RIACHI, F. et al., 2012

Raio X panorâmico dos grupos Cerabone[®] também foram realizados (Figura 7) da mesma forma (com pontos de medição fixos na linha de base), antes do enxerto (a), após procedimento de enxertia utilizando Cerabone (b) e com quatro anos de colocação do implante (c).¹¹

3.5 Força mecânica

Para a estabilidade mecânica da estrutura do enxerto, o processo de sinterização é de importância crucial, pois determina a densidade da cerâmica, a ausência ou distribuição de microporos e a resistência do compósito dos cristais cerâmicos. A extensa exclusão de óxido de cálcio durante o processo de sinterização leva a um aumento nas propriedades mecânicas de Cerabone[®].⁶

Por ser preparado por calcinação à alta temperatura, os picos de difração são muito estreitos o que se traduz numa hidroxiapatita altamente cristalina.¹⁸ Devido à distribuição de tamanho de poro mais estreita de Cerabone[®], a estabilidade dos espécimes aumenta sua resistência mecânica.⁶ Esta resistência mecânica do biomaterial por sua vez é uma vantagem, principalmente na implantodontia, visto que mostra-se benéfica para a inserção de implantes.¹⁷ Vários trabalhos mostraram bons resultados de Cerabone[®] para a inserção de implantes.^{11,17,20} No estudo de Mazor et al.²⁰ foi avaliado um grupo de 32 pacientes, entre os anos de 2006 e 2009, para

realização de levantamento de seio e implantes utilizando Cerabone[®]. Durante esse período de seguimento, não foi registrado falha nos implantes.²⁰ Outro estudo (de Lorean et al.²¹), com amostra de 67 pacientes e duração de 86 meses, os autores verificaram durante o período de acompanhamento resultados satisfatórios nos levantamentos de seio e nenhum implante perdido, resultando em uma taxa de sobrevivência de 100% dos implantes.²¹

Dependendo da estrutura fisiológica do osso utilizado, o volume dos poros, o tamanho dos poros, a forma dos poros e a densidade do osso esponjoso variam. A seleção de regiões ósseas especiais para a produção de Cerabone[®] leva a uma faixa de flutuação significativamente menor do tamanho do poro e do volume dos poros⁶ (Cerabone[®] é obtido a partir de osso esponjoso de cêndilos de fêmur bovino²²). No entanto, ele tem uma proporção particularmente favorável de tamanhos de poros para densidade (ou seja, a força da teia da trabécula), o que se traduz em uma forte resistência mecânica. Sendo assim, essa estrutura do osso esponjoso natural retido pelos processos de fabricação tem um efeito particularmente bom nas propriedades mecânicas do enxerto, sem perder suas propriedades osteocondutoras.⁶

3.6 Hidrofilicidade

É de grande importância que o material também seja altamente hidrofílico. A porosidade e hidrofilicidade garantem a vascularização, penetração do coágulo e células progenitoras de formação óssea.²³

Em estudo de Trajkovski et al.¹⁹ relacionado a hidrofilicidade de Cerabone[®] Utilizou-se um sistema de mapeamento microscópico de alta velocidade para analisar a hidrofilicidade em grânulos de origem natural (Cerabone[®], Bio-Oss[®]). Foi observado que ele era o único material de enxerto entre os materiais testados capaz de “captar” sangue por forças capilares e, portanto, o material com o maior grau de hidrofilicidade, maior até mesmo que o Bio-Oss[®]. Mais especificamente, a primeira gota de sangue foi completamente “tomada” pelo Cerabone[®] em apenas 0,41 s. As forças capilares foram claramente vistas com a segunda gota de sangue que foi

completamente “ingerida” dentro de 0,37s, em contato com os grânulos. Ao contrário de Cerabone[®], o Bio-Oss[®] apresentou menor grau de hidrofiliabilidade, onde o sangue foi “ingerido” somente 33.66s após o acúmulo de quatro gotas em uma gota maior e mais pesada. Aparentemente, o sangue estava apenas “vazando” entre os grânulos de Bio-Oss[®] com falta de forças capilares.¹⁹

As propriedades físico-químicas de um xenoinxerto se mostraram muito importantes, por influenciarem fortemente as capacidades de vascularização e regeneração óssea.²² O estudo relacionou a menor hidrofiliabilidade de Bio-Oss[®] a presença de CO3²⁻, o nível mais baixo de cristalinidade e o consumo de água e de dióxido de carbono como possíveis razões para tal comportamento. Além disso, a presença de grânulos <0,5 mm no Bio-Oss[®] diminui sua porosidade intergranular, o que retarda ainda mais o processo de “vazamento devido à gravidade” do sangue.¹⁹

4 DISCUSSÃO

O uso do substituto ósseo de origem bovina sinterizado de alta temperatura, Cerabone[®], tem sido bem documentado clinicamente.⁷ Sua comparação ao biomaterial considerado padrão-ouro entre os substitutos xenógenos (Bio-Oss[®])¹² têm indicado bons resultados.^{9,11,12,19,20,21}

Os autores, no entanto, discordam quanto a porosidade de Cerabone[®]. Seidel e Dingeldein,⁶ Tawil et al.,⁷ Tadic e Epple,⁸ Panagiotou et al.,¹² Artzi et al.,¹⁴ Kacarevic et al.,⁹ Tadic et al.¹⁰ indicam para Cerabone[®] estrutura e osteocondutividade adequadas e uma boa porosidade. Entretanto, Lee et al.,²² concluiu que embora tanto o Bio-Oss[®] quanto o Cerabone[®] tenham origem bovina, muitas de suas propriedades foram substancialmente diferentes. Bio-Oss[®] não só tinha alta porosidade e uma grande área de superfície específica, mas também tinha poros em nanoescala, que são características típicas do osso natural. Em contraste, Cerabone[®] tinha porosidade relativamente baixa e uma área de superfície pequena com poros nanoscópicos insignificantes. Indicando que uma parcela significativa das características físicas da estrutura óssea bovina foi alterada, o estudo atribui tal fato aos procedimentos de processamento térmico em alta temperatura.²² Tadic et al.,¹⁰ entretanto, afirma que os microcristais sinterizados de hidroxiapatita apesar de algum encolhimento, a porosidade interconectada do osso natural está presente, não afetando seu alto poder osteocondutor.¹⁰

Além disso, o estudo de Barbeck et al.,²⁴ concluiu que a sinterização de alta temperatura dos substitutos ósseos xenógenos leva ao aumento da formação de células gigantes multinucleadas (presença de células gigantes multinucleadas no leito de implantação - indicativo de reação de corpo estranho).⁴ O estudo de Barbeck et al.,²⁴ foi realizado, entretanto, fazendo-se o uso de outro material sinterizado à alta temperatura, chamado Bego-Oss[®] (BEGO Implant Systems GmbH, Bremen, Alemanha), o qual também é submetido a mais de 1200°C e de origem bovina, porém não faz análise do biomaterial Cerabone[®]. No estudo em questão, o material sinterizado a alta temperatura pareceu provocar uma reação tecidual forte (inflamatória) nos leitos de implantação que incluíam um número relativamente grande de células

gigantes multinucleadas (CGMN). Esses resultados revelaram que o alto tratamento térmico levou a um aumento na resposta inflamatória do tecido ao biomaterial e a um aumento combinado da formação de células gigantes multinucleadas. Contudo, estima-se mais esclarecimento da diferenciação das células gigantes multinucleadas em relação a células conhecidas como osteoclastos ou células gigantes do corpo estranho para relacionar estas células com a composição físico-química do material.²⁴

As células multinucleadas descrevem um grupo de células que são encontradas fisiologicamente (por exemplo, osteoclastos) ou patologicamente (por exemplo, células gigantes do corpo estranho). Enquanto os osteoclastos pertencem ao ambiente regular de regeneração óssea, as células gigantes do corpo estranho podem ser um sinal de uma resposta inflamatória indesejada a diferentes materiais. Os autores do referido estudo não diferenciaram ainda mais o tipo específico de células gigantes multinucleadas. Portanto, permanece desconhecido, se eles observaram um ambiente fisiológico ou patológico ao lado de partículas sinterizadas de alta temperatura.⁵

Em confronto a Barbeck et al.²⁴ que afirmaram que a sinterização de alta temperatura dos substitutos ósseos xenógenos leva ao aumento da formação de células gigantes multinucleadas, segundo estudo de Seidel e Dingeldein⁶ o processo de fabricação específico em Cerabone[®] previne uma reduzida instabilidade que ocorre quando há crescimento incompleto do cristal e liberação de cristais simples após a implantação e, portanto, previnem a ocorrência maciça de cristais únicos que causam invasão de macrófagos e células gigantes do corpo estranho.⁶ Em outro estudo, de Tawil et al.,⁷ com uso de Cerabone[®] encontrou-se apenas número moderado de células gigantes multinucleadas (CGMN).⁷

Os diferentes processos de purificação e especialmente o tratamento com diferentes temperaturas afetam as propriedades físico-químicas dos substitutos ósseos xenogênicos.^{9,22} Essas diferenças de material mostraram ter um efeito sobre a gravidade da resposta do tecido inflamatório e, especialmente, sobre o número de CGMN induzidos.⁹ No entanto, Kacarevic et al.⁹ afirmam que um material substituto ósseo que promove a persistência de CGMN pode apoiar a preservação do tecido ósseo nos leitos de implantação pela expressão contínua e secreção de moléculas

envolvidas no processo de cicatrização óssea, como VEGF ou HO-1. Como esse tipo de célula surge de monócitos e macrófagos via fusão celular, presumiu-se que os CGMN são o "estado final" da diferenciação de macrófagos. Nos últimos anos, o conhecimento de CGMN associados a materiais aumentou: Embora tenha sido revelado que essas células relacionadas ao substituto ósseo superfícies podem ser células gigantes de corpo estranho, a expressão de moléculas antiinflamatórias que podem apoiar o processo de cicatrização (óssea), como o fator de crescimento endotelial vascular, heme oxigenase 1 (HO-1) ou receptor de manose (também conhecido como CD206), entre muitos outros mediadores também foram mostrados.⁹

Em estudo de comparação entre Bio-Oss[®] e Cerabone[®] (Panagiotou et al.¹²), concluiu-se que não houve significativa evidência de infiltração de células inflamatórias nas amostras de Cerabone[®]. Mas a nova formação óssea e os materiais de enxerto residuais foram observados em um estroma rico em vascularização. O estudo ainda indicou que a aparência histológica de ambas as amostras (Bio-Oss[®] e Cerabone[®]) foi semelhante.¹²

Apesar de Panagiotou et al.¹² constatarem não haver diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros radiográficos e histomorfométricos entre os materiais de enxerto Bio-Oss[®] e Cerabone[®], Riachi et al.¹¹ afirmaram que o biomaterial sinterizado alcançou um resultado ainda mais favorável. Concluíram que Bio-Oss[®] obteve maior perda de volume comparado a Cerabone[®], apontando uma alta e significativa estabilidade volumétrica de Cerabone[®].¹¹ Outros autores, como Seidel e Dingeldein,⁶ Tawil et al.,⁷ Tadic e Epple,⁸ Kacarevic et al.,⁹ Konermann et al.,¹⁷ e Trajkovski et al.,¹⁹ também atribuem grande estabilidade volumétrica a Cerabone[®]. Kacarevic et al.,⁹ afirma ainda que em relação ao processo de degradação, Cerabone[®] não sofre grande degradação e poderia ser classificado como "andaime permanente" para regeneração óssea e integração.⁹

Konermann et al.¹⁷ afirmam que Cerabone[®] é benéfico para a inserção de implantes devido à sua resistência e alta estabilidade de volume, tal afirmação mostrou-se de acordo com os resultados obtidos nos trabalhos de Riachi et al.,¹¹ Mazor et al.²⁰ e Lorean et al.²¹ que indicaram boa resposta nas inserções de implantes. Os trabalhos de

Mazor et al.²⁰ (duração de 3 anos) e Lorean et al.²¹ (estudo de 86 meses), resultaram em sobrevivência de 100% dos implantes com uso de Cerabone[®]. Resultados satisfatórios fazendo-se o uso de Cerabone[®] também foram obtidos em relação à formação de novo cemento¹⁴ e reconstrução de defeitos periodontais.¹⁶

Respostas favoráveis foram documentadas com a utilização de Cerabone[®] em procedimentos de levantamento de seio.^{7,11,12,20,21} Por Cerabone[®] e Bio-Oss[®] demonstrarem resultados radiográficos e histomorfométricos similares, pode-se instigar o uso do material lançado, Cerabone[®], como alternativa ao Bio-Oss[®].⁷ Os autores Tawil et al.,⁷ Panogiotou et al.,¹² Riachi et al.,¹¹ Mazor et al.²⁰ e Lorean et al.²¹ concordam que o uso de Cerabone[®] em levantamentos de seio proporciona resultados satisfatórios, nenhuma reação adversa foi documentada. Embora Bio-Oss[®] seja o padrão-ouro dos xenoenxertos, o preço elevado deste material pode ser uma desvantagem em procedimentos que utilizem grande quantidade de produto, como em cirurgias de levantamento de seio. O Cerabone[®], com desempenho clínico similar ao Bio-Oss[®], pode ser considerado como um material alternativo com a vantagem de não ser tão custoso quanto Bio-Oss[®].¹²

Sua alta estabilidade de volume e maior resistência mecânica o fazem uma boa alternativa de substituto ósseo, principalmente em procedimentos de levantamento de seio. Uma vez que, sua menor reabsorção se traduz em maior volume ósseo e sua estrutura altamente resistente mecanicamente se torna adequada para a instalação de implantes, posto que, uma maior resistência mecânica do enxerto pode proporcionar maior estabilidade primária do implante. Clinicamente, Cerabone[®] apresentou resultados favoráveis, que sustentam as afirmações dos autores sobre seu bom poder osteocondutor, biocompatibilidade e hidrofiliçidade, sua alta segurança, estabilidade de volume e uma grande resistência mecânica. Alguns estudos mostraram resultados mais satisfatórios no uso de Cerabone[®] em comparação ao Bio-Oss[®], tais fatos encorajam a utilização de Cerabone[®], assim como estudos mais abrangentes sobre seu uso.

Boa parte dos estudos concordam que mais estudos in vitro e in vivo devem ser realizados para validar tais resultados e mais pesquisas de longo prazo ainda são

necessárias para melhor conhecimento do uso de Cerabone. Entre os estudos encontrados, a maior amostra foi de 67 pacientes em um estudo de 86 meses (Lorean et al.²¹). Em relação a duração das pesquisas, o estudo de maior tempo encontrado foi de avaliação por 8 anos de Riachi et al.,¹¹ mas os próprios autores concluíram que estes resultados devem ser interpretados com cuidado considerando o tamanho reduzido das amostras.

5 CONCLUSÃO

Cerabone® mostrou ser um material de enxertia seguro e eficaz, apresentando:

- Alto grau de pureza.
- Resistência mecânica.
- Estabilidade de volume.
- Biocompatibilidade.
- Poder osteocondutor com sistema de poros abertos interligados.
- Reabsorção lenta.
- Alta hidrofiliabilidade.

Em comparação ao Bio-Oss®, o Cerabone® possui valores semelhantes de crescimento ósseo e melhor estabilidade volumétrica, hidrofiliabilidade e resistência mecânica.

Embora os xenoenxertos Bio-Oss® e Cerabone® sejam biocompatíveis e exibam crescimento ósseo osteocondutivo comparável, mais estudos são necessários para examinar a influência desse padrão de reação tecidual em sua eficácia clínica de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. CASTRO-SILVA, I. I.; ZAMBUZZI, W. F.; GRANJEIRO, J. M. Panorama atual do uso de xenoenxertos na prática odontológica. *Innov. Implant. J., Biomater Esthet, São Paulo*, v. 4, n. 3, p. 70-75, set./dez. 2009.
2. VANIS, S. et al. Numerical computation of the porosity of bone substitution materials from synchrotron micro computer tomographic data. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech*, v. 37, n. 6, p. 469-473, mar. 2006.
3. LEAHY, F. M. et al. Substitutos ósseos de origem animal: Análise microscópica para mensurar as reações biológicas teciduais frente aos enxertos particulados. In: BARRETO, M. A.; DUARTE, L. R. *Evidências científicas em estética e osteointegração*. 1. ed. São Paulo: Napoleão, 2013. p. 170-209
4. CAMPOS, L. S.; ROSA, F. P. Avaliação de hidroxiapatita bovina no reparo de defeitos ósseos críticos em calvária de rato. *Rev. Ci. med. biol., Salvador*, v. 11, n. 2, p. 177-183, mai./set. 2012.
5. FIENITZ, T. et al. Histological and radiological evaluation of sintered and non-sintered deproteinized bovine bone substitute materials in sinus augmentation procedures. A prospective, randomized-controlled, clinical multicenter study. *Clin Oral Invest*, v. 21, n. 3, p. 787-794, apr. 2017.
6. SEIDEL, P.; DINGELDEIN, E. Cerabone – Bovine Based Spongiosa Ceramic. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech*, v. 35, n. 4, p. 208-212, apr. 2004.
7. TAWIL, G. et al. Sinus Floor Elevation Using the Lateral Approach and Window Repositioning and a Xenogeneic Bone Substitute as a Grafting Material: A Histologic, Histomorphometric, and Radiographic Analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, p. 1-8, jun. 2018.
8. TADIC, D.; EPPLE, M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*, v. 25, n. 6, p. 987-994, mar. 2004.
9. KACAREVIC, Z. P. et al. Purification processes of xenogeneic bone substitutes and their impact on tissue reactions and regeneration. *Int J. Artif. Organs.*, v. 105, n. 4, p. 1-12, apr. 2018.
10. TADIC, D. et al. Comparison of different methods for the preparation of porous bone substitution materials and structural investigations by synchrotron I-computer tomography. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech*, v. 35, n. 4, p. 240–244, apr. 2004.
11. RIACHI, F. et al. Influence of Material Properties on Rate of Resorption of Two Bone

- Graft Materials After Sinus Lift Using Radiographic Assessment. *Int. J. Dent.*, jan. 2012.
12. PANAGIOUTOU, D. et al. Comparison of two different xenografts in bilateral sinus augmentation: radiographic and histologic findings. *Quintessence Int.*, v. 46, n. 7, p. 611-619, jul./aug. 2015.
 13. KHOJASTEH, A. et al. Polymeric vs hydroxyapatite-based scaffolds on dental pulp stem cell proliferation and differentiatio. *Worg J Stem Cells.*, v. 7, n. 10, p. 1215-1221, 2015.
 14. ARTZI, Z. et al. Effect of Guided Tissue Regeneration on Newly Formed Bone and Cementum in Periapical Tissue Healing after Endodontic Surgery An In Vivo Study in the Cat. *J. Endod.*, v.38, n. 2, p. 163-169, feb. 2012.
 15. HUBER, F. X. et al. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits. *J Mater Sci Mater Med.*, v. 19, n. 1, p. 33-38, jan. 2008.
 16. ABOLFAZLI, N. et al. A Clinical Comparison of Cerabone (A Decalcified Freeze-dried Bone Allograft) with Autogenous Bone Graft in the Treatment of Two- and Three-wall Intrabony Periodontal Defects: A Human Study with Six-month Reentry. *J. Dent Res Dent Clin Dent Prospects. Winter*, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2008.
 17. KONERMANN, A. et al. Bone substitute material composition and morphology differentially modulate calcium and phosphate release through osteoclast-like cells. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 43, n. 4, p. 514-521, apr. 2014.
 18. GALIA, C. R. et al. Caracterização físico-química do enxerto de osso bovino liofilizado. *Rev. bras. ortop.*, v. 46, n. 4, p. 444-451, São Paulo, 2011.
 19. TRAJKOVSKI, B. et al. Hydrophilicity, Viscoelastic, and Physicochemical Properties Variations in Dental Bone Grafting Substitute. *Materials*, v. 11, n. 2, p.1-19, jan. 2018.
 20. Mazor, Z. et al. Nasal Floor Elevation Combined with implant placement. *Clin Implant Dent Relat Res.*, v. 14, n. 5, p. 768-771, oct. 2012.
 21. LOREAN, A. et al. Nasal Floor Elevation Combined with dental implant placement: A long-term report of up to 86 months. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v. 29, n. 3, p. 705-708, may/jun. 2014.

22. LEE, J. H., et al. Physicochemical characterization of porcine bone-derived grafting material and comparison with bovine xenografts for dental applications. *J Periodontal Implant Sci.*, v. 47, n. 6, p. 388-401, dec. 2017
23. MARTINEZ, C. H., et al. Preservação de alvéolo com uso de enxerto ósseo particulado e matriz de colágeno suíno: Revisão de literature e relato de caso clínico. *Braz J Periodontol*, v. 28, n. 1, p. 48-55, mar. 2018.
24. BARBECK, M. et al. High-temperature sintering of xenogeneic bone substitutes leads to increased multinucleated giant cell formation: in vivo and preliminary clinical results. *J Oral Implantol.*, v. 41, n. 5, p. 212-222, oct. 2015.