

Osseointegração de Implantes Instalados sem Estabilidade Primária: o Papel dos Materiais à Base de Fibrina e Fosfato de Cálcio

Osseointegration of implants installed without primary stability: the role of fibrin adhesive and calcium phosphate materials

Oseointegración de los implantes instalados sin estabilidad primaria: el papel de los materiales basados en lo fosfato cálcico y en la fibrina

Maria Cristina Rosifini **ALVES-REZENDE**¹

André Pinheiro Magalhães **BERTOZ**¹

Carlos Roberto **GRANDINI**²

Mario Jefferson Quirino **LOUZADA**³

Ana Paula de Araújo **SANTOS**¹

Bruna Cabrera **CAPALBO**¹

Ana Paula Rosifini **ALVES-CLARO**⁴

¹ Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Odontologia de Araçatuba

² Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Ciências de Bauru

³ Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba

⁴ Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP - Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá

Quando implantes são instalados imediatamente após a extração dentária pode ocorrer ancoragem primária diminuída, atraso ou deficiência do processo de osseointegração. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante. Para reconstrução, substituição ou preenchimento de defeitos ósseos a solução pode ser obtida com a utilização de enxertos ósseos de origem autógena, homogênea ou heterogênea. Frente às limitações têm-se intensificado as pesquisas para o desenvolvimento de materiais aloplásticos que apresentem características adequadas de biocompatibilidade e osseointegração. O propósito deste trabalho é discutir a aplicação de materiais à base de fibrina e fosfato de cálcio, comumente usados.

Palavras chave: Implantes dentários, Osseointegração, Fibrina, Fosfato de cálcio

INTRODUÇÃO

Ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração podem ocorrer quando implantes são instalados imediatamente após a extração dentária. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a

superfície do implante^{1,2,3}. Vários estudos têm avaliado a macro e microgeometria dos materiais, bem como técnicas e instrumentação cirúrgica na tentativa de promover o preenchimento ósseo do defeito sob o ponto de vista clínico, mecânico e biológico, garantindo, além de melhor contorno alveolar, previsibilidade no

processo de osseointegração^{1,4-10}.

Para reconstrução, substituição ou preenchimento de defeitos ósseos a solução pode ser obtida com a utilização dos enxertos ósseos de origem autógena, homogênea ou heterogênea. O primeiro mostra disponibilidade limitada de material do local doador, além de muitas vezes requerer hospitalização do paciente (crista ilíaca), aumentando assim os custos do tratamento. Os dois últimos apresentam riscos de infecção cruzada e ativação de reações imunológicas no hospedeiro^{7,9-12}.

Em vista dessas limitações têm-se intensificado as pesquisas para o desenvolvimento de materiais aloplásticos que apresentem características adequadas de biocompatibilidade e osseointegração^{1,12}. Substitutos ósseos aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e o processo de reparação em casos específicos como sobrefresagem, fenestrações, baixa densidade óssea e complementação alveolar pós-exodontia^{1,7,10,11,13-16}.

Huang et al.⁹ afirmam que o sucesso da enxertia está diretamente relacionado à participação ativa do material no processo da osteogênese reparadora, assim como sua permanência “*in loco*”, biocompatibilidade (boa integração entre o tecido hospedeiro e o material de implante, sem o aparecimento de respostas imunes) previsibilidade e aplicação clínica sem riscos trans-operatórios ou seqüelas ao paciente (ausência de dor, infecção, neuropatias e parestesia). A estas propriedades desejáveis Lu et al.¹⁷ acrescentam a capacidade do material ser biodegradável, isto é, sofrer dispersão “*in vivo*” graças a sua degradação macromolecular. Fox et al.¹⁸ lembram que o que diferencia um biomaterial de todos os outros materiais é sua capacidade de permanecer em um ambiente biologicamente hostil sem suscitar danos a si ou ao ambiente.

Dentre os substitutos aloplásticos incluem-se as biocerâmicas à base de sais de fosfato de cálcio, polímeros e produtos à base de colágeno e fibrina^{3,10,16,19-21}.

ADESIVOS FIBRÍNICOS

Os adesivos fibrínicos, também conhecidos como selantes de fibrina e cola de fibrina são produtos não citotóxicos, oriundos de proteínas do plasma humano, que mimetizam a via final da rede de coagulação²²⁻²⁹. Seus principais componentes são fibrinogênio plasmático, proteínas e factor XIII por um lado, e trombina, cloreto de cálcio e aprotinina, por outro. Os componentes são extraídos plasma humano, com exceção da aprotinina, oriunda do pulmão bovino, e do cloreto de cálcio, que é inorgânico. Nesses produtos, o fibrinogênio é proteolicamente clivado e convertido em polímeros de fibrina pela ação da trombina. O Fator XIII, quando ativado pela trombina na presença de cálcio, reage com os polímeros de fibrina resultando em coágulo estável, insolúvel e semelhante ao coágulo fisiológico¹. A lise prematura do coágulo é impedida pela presença de aprotinina, um inibidor da fibrinólise^{1,30}. Este coágulo é naturalmente degradado por enzimas proteolíticas do sistema fibrinolítico, tal como a plasmina^{1,30,31}. Altas concentrações desta enzimas estão presentes em resposta a inflamação dos tecidos. O selante de fibrina tem boa tolerabilidade e raríssimos casos de eventos adversos têm sido relatados^{1,30}. Estes materiais são utilizados em diferentes campos cirúrgicos como agentes hemostáticos e indutores de processo de cicatrização^{22-28,30}.

Perka et al.³² demonstraram efeito positivo do adesivo fibrínico associado a células do periósteo na formação de tecido ósseo em coelhos após 28 dias de observação. Resultados semelhantes foram encontrados por Isogai et al.²⁷ em camundongos após 12 semanas de observação. Abiraman et al.²² observaram propriedades osteoindutoras para a combinação de grânulos de hidroxiapatite/vidro bioactivo/adesivo fibrínico, Yamada et al.³³ para a associação β -TCP/adesivo fibrínico e You et al.³⁴ para adição do material ao plasma rico em plaquetas. Hermeto et al.²⁶ demonstraram melhor comportamento do adesivo fibrínico Tissucol® em comparação ao plasma rico em

plaquetas em situações de enxerto cutâneos de espessura completa em cães.

O material é considerado *scaffold* por vários autores, em razão de servir como arcabouço e /ou ancoragem para fixação e crescimento celular³². Ten Hallers et al.³⁵ propuseram a estabilização imediata de implantes de titânio por meio de adesivo fibrínico/malha de polipropileno com base nos resultados de seus estudos em tecido conjuntivo subcutâneo de ratos, os quais apontaram ausência do material em 12 semanas de observação.

Furst et al.²⁵ lembram que as principais características de fibrina são elevadas resistência à tração, força adesiva, biocompatibilidade e reabsorção. Um grande evento adverso seria prematuro lise de fibrina e hemorragia recorrente, o que pode ser evitado por inibidores de fibrinólise, tais como ácido epsilon aminocaproico e ácido tranexâmico. Já em 2003 Cox et al.³⁶ propunham concentrações inferiores a 300mM de solução de ácido tranexâmico para coibir lise do coágulo de fibrina formado a partir da reconstituição do adesivo fibrínico. A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise^{1,23,29,37}. Durante a coagulação sanguínea, a rede de fibrina formada estabiliza o tampão plaquetário. Essa fase pode ser dividida em duas vias: via intrínseca (ou via do fator de contato) e via extrínseca (ou via do fator tecidual), embora ocorra a participação de fatores nas duas vias simultaneamente. É importante ressaltar que *in vitro* a ativação da coagulação pode ocorrer por qualquer uma dessas vias. A via extrínseca é ativada quando o fator tecidual é exposto devido à lesão vascular, fase em que participam o fator V e o fator X e é chamada de via comum ou fase final da cascata de coagulação, cujo objetivo é formar trombina^{1,23,29,37}. Atualmente é aceito que o início da coagulação ocorre quando o fator tecidual é exposto ao espaço intravascular após a lesão do endotélio ou pela liberação de citocinas. Esse fator liga-se ao fator VII ativado (Fator VIIa) que corresponde a 1% de todo fator VII circulante. O complexo fator tecidual/fator VIIa ativa os fatores IX e X, o qual, por sua vez, ativa a Fator

V, e também formam um complexo que tem como resultado final a formação de pequena quantidade de trombina. Essa trombina formada é capaz de ativar plaquetas, fator VIII, fator V e fator XI. A superfície da plaqueta ativada servirá como local onde o complexo Fator VIIIa/Fator IXa ativa o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo Fator Tecidual-Fator VIIa. O Fator Xa liga-se ao Fator Va em outro local da superfície plaquetária formando o complexo protrombinase, que é capaz de formar grandes quantidades de trombina a partir do Fator Xa. A trombina, por sua vez, converterá fibrinogênio em fibrina, promovendo a ativação plaquetária e ativando o fator XIII, responsável pela polimerização da fibrina e da maior resistência do coágulo. Outra via de coagulação sanguínea envolve o fator XII, cininogênios de alto peso molecular, précalicreína e fator XI com posterior ativação do fator IX. A importância dessa via ainda não é bem entendida, porque a deficiência do fator XII não provoca alteração da coagulação. No entanto, a deficiência do fator XI pode ocasionar problemas moderados de sangramento^{1,23,29,37}. A deficiência do fator XI ocasiona alterações da coagulação de pequena importância clínica³⁶. A fibrinólise se antagoniza à coagulação. Participam dela o plasminogênio e o ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), protease que transforma o plasminogênio em plasmina. Devido ao fato de ser uma enzima proteolítica de amplo espectro, a plasmina digere fibrina, fibrinogênio e a maioria dos fatores e co-fatores de coagulação^{1,23,29,37}. A fibrina é estabilizada com formação de ligações cruzadas pela ação do fator XIII. A lise do coágulo antes da formação das ligações cruzadas origina os produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio (PDF). A lise do coágulo após a estabilização da fibrina origina os D-dímeros^{1,5}.

Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, conseqüentemente, impedem ou diminuem a formação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária^{1,5}. Além dessa ação, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade

proteolítica nos receptores plaquetários. Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro, a aprotinina, e dois análogos do aminoácido lisina, com fórmulas estruturais semelhantes e inibidores da fibrinólise: ácido tranexâmico e ácido épsilon aminocapróico. O ácido tranexâmico é de seis a dez vezes mais potente que o ácido épsilon aminocapróico^{1,5,36}, além de apresentar maior afinidade pelo plasminogênio, maior atividade antifibrinolítica e maior tempo de ação. A atividade antifibrinolítica se deve à formação de complexos reversíveis com o plasminogênio. O ácido tranexâmico bloqueia quase completamente a interação entre o ativador tecidual do plasminogênio, o plasminogênio e o monômero de fibrina em virtude da alta afinidade pelos locais de ligação da lisina do plasminogênio^{1,36}. Esse processo inibe ou retarda a fibrinólise porque a plasmina, embora formada, não consegue se ligar à fibrina.

A ativação da cascata de coagulação é imediata à implantação de biomateriais em tecidos duros e moles e seu contato com sangue. Atribui-se à trombogenicidade do titânio papel decisivo na sua osseointegração, de modo que a interação das células sanguíneas e plaquetas com a superfície dos implantes dentários irá determinar todo o processo de osseointegração^{1,23,29,37}.

Alves-Rezende e Okamoto²³ observaram controle da fibrinólise provocada pelo estresse quando alvéolos dentários receberam associação Tisscol/ácido epsilon-aminocapróico. Esses resultados foram corroborados por Okamoto et al.²⁹ em defeitos críticos em tíbias de ratos. Alves-Rezende et al.¹ observaram em ratos favorecimento da geração do coágulo sanguíneo, formação óssea e osseointegração pela ação do ácido tranexâmico, aumentando a capacidade osteogênica dos implantes de titânio CP.

O ácido tranexâmico é livremente solúvel em água. Uma solução a 5% possui pH entre 6,5 e 8. Uma formulação líquida comercial é disponível em alguns países, mas não no Brasil. O Ácido Tranexâmico a 5% é algumas vezes prescrito para lavagem da cavidade bucal

após exodontias ou na forma de pasta. Para o preparo da solução um comprimido de 500 mg triturado é misturado a soro fisiológico e filtrados os excipientes insolúveis para resultar em solução límpida. Para o preparo da pasta um comprimido de 500mg deve ser macerado e colocado em gaze ou mesmo diretamente sobre a ferida cirúrgica^{1,5}.

HIDROXIAPATITA

Os biomateriais cerâmicos empregados em implantodontia podem ser divididos em dois grandes grupos: os derivados de fosfato de cálcio e os não-derivados. Dentre os derivados de fosfato de cálcio destacam-se a hidroxiapatita sintética $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, o tri-cálcio fosfato $[Ca_{10}(PO_4)_3(OH)_2]$, e o penta-cálcio-hidroxi-tri-fosfato. No grupo dos não-derivados, destacam-se as cerâmicas de alumina (Al_2O_3), a cerâmica de zircônia (ZrO_2) e o cristal de safira (AlO_2)^{8,14,18,21,30,31,38,39,40,41}.

Os materiais compostos de fosfato de cálcio tiveram sua primeira citação na literatura para uso na área biomédica em 1920¹². Atribui-se a sua capacidade de adsorção de proteínas em sua superfície o aumento da migração e proliferação plaquetária, com conseqüente formação de fibrina na superfície do enxerto, resultando no estabelecimento prematuro de matriz tri-dimensional e migração de células osteogênicas⁴². Sabe-se que a osteoindução, definida como recrutamento de células indiferenciadas e a transformação destas em pré-osteoblastos, é um mecanismo biológico básico que ocorre na reparação de defeitos ósseos e na osseointegração de implantes^{1,4}. Vários estudos apontam que o fosfato tricálcico e a hidroxiapatita são capazes de regular positivamente a osteoindução^{1,4,16}.

Disponíveis em forma de blocos sólidos ou porosos, partículas sintéticas ou naturais, absorvíveis ou não e com poros de diferentes diâmetros, a hidroxiapatita teve suas primeiras indicações de utilização como material de implante atribuídas a Monroe et al.¹⁹ e Hubbard⁴³ em 1971 e 1974,

respectivamente. Corsetti et al.²⁴ lembram que a hidroxiapatita é de fácil aquisição, esterilização e armazenamento. Seu emprego tem sido muito diversificado, tendo sido utilizada para o preenchimento de falhas ósseas e reconstrução de defeitos ósseos provocado por ressecções cirúrgicas; revestimento de componentes metálicos para fixação ou no revestimento da superfície de metais²⁰.

Moreira et al.²⁰ estudaram a reparação de falhas ósseas em função do tamanho das partículas de hidroxiapatita (212µ, 500µ e 1000µ) em fêmures de ratos e observaram que partículas menores promoveram reparação em períodos mais curtos. Uma hipótese para estes achados seria a relação direta entre a energia de superfície do material e a facilitação na adsorção de proteínas, de tal modo que partículas menores apresentariam melhor desempenho no recrutamento das células osteoprogenitoras. Para Fox et al.¹⁸ uma célula interage com a camada de proteínas adsorvidas à superfície do biomaterial por meio de receptores em sua superfície. Estes receptores podem apenas reconhecer certos tipos de proteínas. Webster et al.⁴⁴ demonstraram que, de todas as proteínas contidas no soro, a vitronectina é adsorvida na concentração mais elevada pelas nanofases de superfícies de alumina, enquanto que a albumina é adsorvida em maior quantidade pela alumina convencional.

An et al.³⁸ concordam com Salih et al.⁴⁵ e ressaltam que em razão da baixa resistência à tração e ao cisalhamento, bem como da friabilidade, o uso da hidroxiapatita fica limitado a áreas de baixa carga mecânica. Propuseram associação de hidroxiapatita/zircônia na reparação de defeitos ósseos e encontraram valores significativos não só para resistência mecânica como também para adesão/proliferação celular “in vitro”

Também Mistry et al.⁴⁰ propuseram a associação hidroxiapatita/cerâmica bioativa como material de preenchimento em defeitos periodontais infra-ósseos em 22 pacientes sistemicamente saudáveis. Demonstraram ausência de complicações biológicas e concluíram que o

material funcionou como esteio para o crescimento do tecido osteóide, conferindo-lhe elevada resistência mecânica inicial.

Shirane et al.¹² estudaram a associação hidroxiapatita/colágeno em tubos de silicone implantados em região com função mecânica e morfológica secundária (fíbula de rato) e concluíram pela biocompatibilidade e capacidade osteocondutora capaz de estimular a osteogênese da associação.

Carlo et al.³¹ avaliaram a biocompatibilidade, osseointegração, osseocondução e biodegradação da associação 50% hidroxiapatita (HAP-91®)/50% poli-hidroxibutirato em falha óssea circular do olecrano de 12 coelhos. Concluíram que a associação de materiais se mostrou biocompatível e osseocondutora, além de se integrar ao tecido ósseo e ser degradada *in vivo*.

Jensen et al.³⁹ estudaram a resposta osteocondutora da associação hidroxiapatite/osteopontina/poli-D-L-ácido láctico-(PDLA) em defeitos endo-ósseos em cães e observaram aumento na osteogênese.

Le Guéhennec et al.²⁸ consideraram a associação da biocerâmica à selantes de fibrina na preparação de substitutos teciduais avançados, visando alternativa clínica vantajosa nas enxertias em defeitos ósseos. As propriedades químicas, físicas e biológicas de ambos mostraram-se potencializadas.

Bauer e Muschler⁷, Wittkamp⁴⁶ e Marini et al.¹⁴ observaram propriedades físicas melhoradas quando compararam a associação hidroxiapatita/adeseivo fibrínico à hidroxiapatita pura. Além disso, seus resultados também demonstraram a manutenção da hidroxiapatita no sítio de implantação em razão da sua adesão às paredes do defeito ósseo, graças à presença do adeseivo fibrínico. Outrossim, Nakamura et al.²⁸ ressaltaram que as propriedades biológicas da hidroxiapatita podem ser potencializadas quando da sua associação ao adeseivo fibrínico, graças ao papel positivo desempenhado pela fibrina na angiogênese.

Le Guéhennec et al.²⁸ acreditam na combinação da associação hidroxiapatita/adeseivo fibrínico a

proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), formando um composto híbrido capaz de estimular o recrutamento de células osteoprogenitoras no seu local de implantação.

Neiva et al.³⁰ avaliaram o aumento do rebordo ósseo após utilização da associação hidroxiapatita/peptídeo de ligação a células sintéticas (P-15) observando, após quatro meses, densidade óssea significativamente elevada.

Wagner et al.²¹ compararam clinicamente a formação óssea em 95 pacientes com levantamento de seio maxilar para colocação de implante dentário que receberam em um seio a associação fosfato de cálcio (macro e microparticulado)/ adesivo fibrínico e no contra-lateral associação enxerto ósseo autólogo/Bio-Oss. A associação fosfato de cálcio/adesivo fibrínico apoiou a regeneração óssea e os pacientes tiveram alta após um ano, com taxas de sucesso semelhantes às aquelas observadas para associação osso autólogo/Bio-Oss.

Alves-Claro et al.⁴⁷ estudaram *in vivo* a influência de camada estável de fosfato de cálcio depositada sobre a superfície de implantes de liga Ti-7.5Mo. Seus resultados apontaram favorecimento no processo de osseointegração.

CONCLUSÃO

Um dos critérios no planejamento dos implantes dentários é analisar a quantidade e qualidade óssea da região a ser restaurada, onde muitas das vezes apresenta uma alteração significativa que impossibilita à instalação dos implantes sendo necessária a terapia de enxertia óssea prévia.

Nenhum material apresenta comportamento biológico melhor do que osso autógeno, principalmente após uma avaliação tardia. No entanto, sua disponibilidade é limitada e muitas vezes requer hospitalização do paciente (crista ilíaca), aumentando assim os custos do tratamento. O material aloplástico ideal deveria existir em quantidades ilimitadas, proporcionar rápida osteogênese, não induzir reações adversas ao hospedeiro, facilitar a revascularização

precoce diminuindo o risco de infecção, estimular a osteoindução no sítio receptor, suportar a demanda fisiológica, proporcionar estrutura para a osteocondução, e ser completamente substituído por osso do hospedeiro.

ABSTRACT

When implants are installed immediately after tooth extraction may occur anchoring primary decreased, delay or failure of osseointegration process. This occurs because of the large interface between the surrounding walls of the socket and the surface of the implant. For reconstruction, replacement or filling of bone defects the solution can be obtained with the use of autogenous, heterogenous or allogeneic bone grafts. However, these grafts suffer certain drawbacks, particularly a high rate of donor site morbidity, limited amounts of available bone, and the additional operative time required for harvest. For these reasons, intensive efforts have been directed toward developing alternative substances for to either augment or substitute. In this paper, we will examine some of the commonly used materials : fibrin and calcium phosphate.

Keywords: Dental implants; Osseointegration; Fibrin; Calcium phosphate.

RESUMEN

Cuando los implantes están instalados inmediatamente después de la extracción del diente puede ocurrir anclaje primario disminuyó, retraso o fracaso del proceso de oseointegración. Esto se produce debido a la gran interfaz entre las paredes circundantes de la cavidad y la superficie del implante. Para la reconstrucción, sustitución o relleno de defectos óseos, la solución puede ser obtenida con el uso de injertos de hueso autógeno, heterogéneo o alogénico. Sin embargo, estos injertos de sufrir ciertos inconvenientes, sobre todo una alta tasa de morbilidad de la zona donante, cantidades limitadas de hueso disponible, y el tiempo operativo adicional requerido para la cosecha. Por estas razones, los intensos esfuerzos se han dirigido hacia el desarrollo de sustancias alternativas para ya sea para aumentar o sustituir. En este artículo, vamos a examinar algunos de los materiales utilizados.

Palabras clave: Implantes Dentarios; Oseointegración; Fibrina; Fosfato Cálcico.

REFERÊNCIAS

1. Alves-Rezende MCR, Carvalho LMF, Louzada MJQ, Escada ALA, Capelatto P, Grandini CR, Alves-Claro APR. Análise morfológica de implantes do sistema Ti-Ta. Influência do

- ácido tranexâmico. UNOPAR Cien Ciênc Biol Saúde 2012;14(Esp):39
2. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. Clin Oral Implants Res 2006; 17(3): 244-50
 3. Souza FA. Aplicação do copolímero pla/pgs adicionado ao fosfato de cálcio ao redor de implantes osseointegráveis instalados sem estabilidade primária em tibia de coelhos: estudo biomecânico, histométrico e imunoistoquímico. 2006. 66f. [dissertação] Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP.
 4. Alves-Rezende MCR, Bonfietti LH, Escada ALA, Kimaid MIE, Alves-Claro APR. Implant surface modification by biomimetic-coating. Histomorphometric rat study J Dent Res 91 (Spec Iss B), 516
 5. Capalbo BC; Alves-Rezende MCR; Louzada MJQ; Alves-Claro APR. Geração do coágulo sanguíneo, formação óssea e osseointegração de implantes dentários: ação do ácido tranexâmico. Arch Health Invest 2012; 1(Spec):38.
 6. Alves-Rezende MCR, Dekon SFC, Grandini CR, Bertoz APM, Alves-Claro APR. Tratamento de superfície de implantes dentários: SBF. Rev Odontol Araçatuba 2011; 32:38-43.
 7. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials: an overview of the basic science. Clin Orthopaed Rel Res 2000; 371: 10-27.
 8. Burstein FD, Cohen SR, Hudgins R, Boydston W, Simms C. The use of hydroxyapatite cement in secondary craniofacial reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1999 ;104:1270-5.
 9. Huang W, Carlsen B, Wulur I, Rudkin G, Ishida K, Wu B, et al. BMP-2 exerts differential effects on differentiation of rabbit bone marrow stromal cells grown in two-dimensional and three-dimensional systems and is required for in vitro bone formation in a PLGA scaffold. Exp Cell Res 2004; 299:325-34.
 10. Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U. Influence of mono and bicortical anchorage on the integration of titanium implants. A study in the rabbit tibia. Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 25 (3): 229-35.
 11. Lorenzoni M, Pertl C, Keil C, Wegscheider WA. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13 (5): 639-46.
 12. Shirane HY, Oda DY, Pinheiro TC, Cunha MR. Implante de biomateriais em falha óssea produzida em fíbula de ratos. Rev Bras Ortop 2010; 45(5):478-82
 13. Feng B, Weng J, Yang BC, Qu SX, Zhang XD. Characterization of surface oxide films on titanium and adhesion of osteoblast. Biomaterials 2003; 24: 4663:70.
 14. Marini E, Valdinucci F, Silvestrini G, Moretti S, Carlesimo M, Poggio C, et al. Morphological investigations on bone formation in hydroxyapatite-fibrin implants in human maxillary and mandibular bone. Cells Mater 2004; 4: 231-46.
 15. Alves-Rezende MCR, Kusuda R, Grisoto LC, Alves LMN, Felipini RC, Okamoto R, Okamoto T, Alves-Rezende LGR, Garcia da Silva TC, Túrcio KHL, Alves Claro APR. Uso de benzodiazepínicos no pré-operatório. Efeito sobre o reparo ósseo. Rev Odontol Araçatuba 2009; 30 (2): 14-18.
 16. Turunen T, Peltola J, Helenius H, Yli-Urpo A, Happonen RP. Bioactive glass and calcium carbonate granules as filler material around titanium and bioactive glass implants in the medullar space of the rabbit tibia. Clin Oral Implants Res 1997; 8:96-102.
 17. Lu HH, Kofron MD, El-amin SF, Attawia MA, Laurencin CT. In vitro bone formation using muscle-derived cells: a new paradigm for bone tissue engineering using polymer-bone morphogenetic protein matrices. Biochem Biophys Res Commun 2003; 305(4):882-9
 18. Fox K, Tran PA, Tran N. Recent Advances in Research Applications of Nanophase Hydroxyapatite. Chem Phys Chem 2012; 13: 2495 – 2506.
 19. Monroe Z, Votawa W, Bass D, McMullen J. New calcium phosphate ceramic material for bone and tooth implants J Dent Res 1971; 50(4):860-1.
 20. Moreira ASB, Pastoreli MT, Damasceno LHF, Defino HLA. Estudo experimental da influência das dimensões dos grânulos de hidroxiapatita na integração óssea. Acta Ortop Bras 2003; 11(4) :240-50.
 21. Wagner W, Wiltfang J, Pistner H, Yildirim M, Ploder B, Chapman M, et al. Bone formation with a biphasic calcium phosphate combined with fibrin sealant in maxillary sinus floor elevation for delayed dental implant. Clin. Oral Impl Res 2012; 23:1112-7
 22. Abiraman S, Varma HK, Umashankar PR, John A. Fibrin glue as an osteoinductive protein in a mouse model. Biomaterials. 2002; 23:3023-31.
 23. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. Braz Dent J 1997; 8(1):13-9.
 24. Corsetti AM, Leite MGT, Ponzoni D, Puricelli E. Avaliação da presença de microrganismos aeróbios em blocos de cimento de fosfato de cálcio submetidos a três técnicas de esterelização. Rev Fac Odontol Passo Fundo 2008; 13: 27-32.
 25. Furst W, Banerjee A, Redl H. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix

- supplemented either with tranexamic acid or aprotinin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; 82(1):109-14.
26. Hermeto LC, Rossi Rd, Pádua SB, Pontes ER, Santana AE. Comparative study between fibrin glue and platelet rich plasma in dogs skin grafts. *Acta Cir Bras* 2012; 27(11):789-94.
 27. Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, et al. Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(3):953-63.
 28. Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *Eur Cell Mater* 2004; 13:1-10.
 29. Okamoto T, Alves-Rezende MCR, Okamoto AC, Buscariolo IA, Garcia Jr IR. Osseous regeneration in the presence of fibrin adhesive material(Tissucol) and epsilon-aminocaproic acid (EACA). *Braz Dent J* 1995; 6(2):77-83.
 30. Neiva RF, Tsao Y, Eber R, Shotwell J, Billy E, Wang HL. Effects of a putty-form hydroxyapatite matrix combined with the synthetic cell-binding peptide p-15 on alveolar ridge preservation. *J Periodontol* 2008; 79: 291-9.
 31. Carlo EC, Borges APB, Vargas MIV, Martinez MM, Eleotério RB, Dias AR, et al. Resposta tecidual ao compósito 50% hidroxiapatita: 50% poli-hidroxibutirato para substituição óssea em coelhos. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2009; 61:844- 52.
 32. Perka C, Schultz O, Spitzer RS, Lindenhayn K, Burmester GR, Sittinger M. Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits. *Biomaterials* 2000; 21: 1145-53.
 33. Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, et al. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31:27-33.
 34. You TM, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY, Lee HJ, Li J. Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22(3):417-22.
 35. ten Hallers EJ, Jansen JA, Marres HA, Rakhorst G, Verkerke GJ. Histological assessment of titanium and polypropylene fiber mesh implantation with and without fibrin tissue glue. *J Biomed Mater Res A* 2007; 80(2):372-80.
 36. Cox S, Cole M, Mankarious S, Tawil N. Effect of tranexamic acid incorporated in fibrin sealant clots on the cell behavior of neuronal and nonneuronal cells. *J Neurosci Res* 2003 15;72(6):734-46.
 37. Okamoto T, Okamoto R, Alves-Rezende MCR, Gabrielli MF: Interference of the blood clot on granulation tissue formation after tooth extraction. *Histomorphological study in rats. Braz Dent J* 1994; 5(2):85-92.
 38. An SH, Matsumoto T, Miyajima H, Nakahira A, Kim KH, Imazato S. Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction. *Dent Mater* 2012; 28(12):1221-31
 39. Jensen T, Baas J, Dolathshahi-Pirouz A, Jacobsen T, Singh G, Nygaard JV, Foss M, Bechtold J, Bünger C, Besenbacher F, Søballe K. Osteopontin functionalization of hydroxyapatite nanoparticles in a PDLA matrix promotes bone formation. *J Biomed Mater Res A* 2011;99(1):94-101
 40. Mistry S, Kundu D, Datta S, Basu D. Effects of bioactive glass, hydroxyapatite and bioactive glass - Hydroxyapatite composite graft particles in the treatment of infrabony defects. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(2): 241-6.
 41. Nakamura K, Koshino T, Saito T. Osteogenic response of the rabbit femur to a Hydroxyapatite thermal decomposition product fibrin sealant mixture. *Biomaterials* 1998;19: 1901-7.
 42. Zambuzzi WF, Oliveira RC, Alanis D, Menezes R, Letra A, Cestari TM, et al. Microscopic analysis of porous microgranular bovine anorganic bone implanted in rat subcutaneous tissue. *J Appl Oral Sci.* 2005 ;13(4):382-6.
 43. Hubbard W. Physiological calcium phosphates as orthopedic biomaterials. Milwaukee, 1974. 222 f. Thesis (PhD) - Marquette University, 1974.
 44. Webster TJ, Schadler LS, Siegel RW, Bizios R. Mechanisms of enhanced osteoblast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin. *Tissue Eng* 2001, 7(3): 291-301
 45. Salih V, Georgiou G, Knowles JC, Olsen I. Glass reinforced hydroxyapatite for hard tissue surgery--part II: in vitro evaluation of bone cell growth and function. *Biomaterials* 2001; 22:2817-24.
 46. Wittkamp AR. Fibrin glue as cement for HA-granules. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 1989; 17: 179-81.
 47. Claro APRA, de Oliveira JAG, Escada AL do A, Carvalho LMF, Louzada MJQ, Rezende MCRA. Histological analysis of the osseointegration of Ti-30Ta dental implants after surface treatment. In: Ochsner A et al. editors *Characterization and Development of Biosystems and Biomaterials. Advanced Structured Materials.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 29, 2013, p 175-181.

Correspondência

Prof.^ª Dr.^ª Maria Cristina Rosifini Alves-Rezende

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP

rezende@foa.unesp.br