



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

LEOMAR SENA BESSA DA SILVEIRA

**O IMPACTO DA FORMAÇÃO ÓSSEA DE UMA SUPERFÍCIE
DE TITÂNIO REVESTIDA COM MATRIZ ÓSSEA BOVINA
DESMINERALIZADA: ESTUDO IN VIVO**

Araçatuba - SP
2025

LEOMAR SENA BESSA DA SILVEIRA

**O IMPACTO DA FORMAÇÃO ÓSSEA DE UMA SUPERFÍCIE
DE TITÂNIO REVESTIDA COM MATRIZ ÓSSEA BOVINA
DESMINERALIZADA: ESTUDO IN VIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de
Odontologia de Araçatuba, para obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia
Junior

Araçatuba - SP
2025

Dedico este trabalho à minha avó
Patrocínia.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, onde era um sonho cursar nessa instituição.

Ao Professor Idelmo Rangel Garcia Junior, pela oportunidade em realizar essa pesquisa, colaborando com novos conhecimentos e experiências.

À Natália Sanches, que me auxiliou na realização desse trabalho e possui um coração enorme, uma amiga que o Guilherme me deu.

Ao Professor Marcos Rogério Mendonça, que por sua humildade e carisma, se tornou uma admiração como ser humano e professor, sempre de braços estendidos e seu jeito brincalhão, mesmo após o fim da disciplina de Ortodontia.

A todos meus colegas, que de alguma forma fizeram minha passagem por Araçatuba mais especial.

Aos meus pais Leomar Bessa Da Silveira e Marlene Almeida de Sena, que fizeram o possível para colaborar na minha formação, se tornando um sonho não apenas meu, mas também deles.

Ao meu tio Edmundo Almeida de Sena, que é como um pai, passando experiências e acreditando nos meus sonhos.

Ao meu amor Tatiane Ayumi Pereira Terada, meu maior presente da FOA, o amor da minha vida.

À minha falecida Vó Patrocínia, que sempre deixou claro o orgulho que sentia em me ver na Odontologia e nessa Universidade, onde seu filho, meu tio, Leonardo Bessa da Silveira se formou, tornando-a ainda mais especial.

A todos meus familiares, que sempre me cuidaram e me apoiaram.

RESUMO

SILVEIRA, L.S.B. **O IMPACTO DA FORMAÇÃO ÓSSEA DE UMA SUPERFÍCIE DE TITÂNIO REVESTIDA COM MATRIZ ÓSSEA BOVINA DESMINERALIZADA: ESTUDO IN VIVO.** 2025. Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

O sucesso da osseointegração baseia-se na conexão estrutural e funcional direta entre o osso vivo e a superfície do implante, permitindo uma reabilitação estética e funcional que suporta carga, aumenta a dimensão vertical e melhora a qualidade de vida dos pacientes. Quando combinada com a propriedade de osteoindução, a osteocondução em biomateriais resulta em desfechos clínicos excelentes. A matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD) destaca-se por possuir essas propriedades, sendo uma fonte rica em proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que desempenham um papel crucial na indução da formação óssea. Todavia, ainda há carências de estudos prospectivos de sua utilização como substituto ósseo ou em associação com os demais biomateriais. O estudo atual propôs avaliar a resposta óssea perimplantar de uma superfície de titânio comercialmente puro modificada por duplo ataque ácido (DAA) associado ou não a matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD), em modelo padronizado em tibia de rato macho através das análises topográfica e microtomografia computadorizada, adotando os períodos de eutanásia de 15 e 40 dias. Os espécimes foram submetidos à análise de microtomografia computadorizada (Micro-ct), para avaliação das alterações microestruturais do tecido ósseo peri-implantar frente às duas superfícies. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o teste de Shapiro-Wilk seguido do teste t pareado, com nível de significância de $p > 0,05$. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos parâmetros “volume ósseo” (BV), “porcentagem de volume ósseo” (BV/TV), “superfície óssea” (BS), “superfície óssea por volume total” (BS/TV), “espessura do trabeculado” (Tb.Th), “número de trabéculas” (Tb.N) e “densidade de conectividade” (Conn.Dn). Assim, os resultados quantitativos demonstraram comportamento semelhante entre os grupos avaliados, em ambos os períodos. Portanto, os resultados quantitativos dos grupos estudados não apresentaram grande discrepância entre si, indicando um comportamento análogo em ambos os períodos estudados.

Palavras-chave: Osseointegração; Matriz Óssea Bovina.

ABSTRACT

SILVEIRA, L.S.B. THE IMPACT OF BONE FORMATION OF A TITANIUM SURFACE COATED WITH BOVINE BONE MATRIX DEMINERALIZED: IN VIVO STUDY. 2025.

Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025

The success of osseointegration relies on a direct structural and functional connection between living bone and the implant surface, enabling an aesthetic and functional rehabilitation that supports load, increases vertical dimension, and improves patients' quality of life. When combined with osteoinductive properties, osteoconduction in biomaterials leads to excellent clinical outcomes. Demineralized bovine bone matrix (DBBM) stands out for possessing both properties, being a rich source of bone morphogenetic proteins (BMPs), which play a crucial role in inducing bone formation. However, there is still a lack of prospective studies regarding its use as a bone substitute or in combination with other biomaterials. The present study aimed to evaluate the peri-implant bone response to a commercially pure titanium surface modified by double acid etching (DAE), with or without the association of DBBM, using a standardized model in male rat tibiae. Topographic and micro-computed tomography (micro-CT) analyses were performed at 15 and 40 days post-euthanasia. The specimens were analyzed by micro-CT to assess microstructural changes in the peri-implant bone tissue in response to the two surface conditions. The data were statistically analyzed using the Shapiro-Wilk test followed by a paired t-test, adopting a significance level of $p > 0.05$. No statistically significant differences were observed between the groups in the parameters "bone volume" (BV), "bone volume fraction" (BV/TV), "bone surface" (BS), "bone surface to total volume ratio" (BS/TV), "trabecular thickness" (Tb.Th), "trabecular number" (Tb.N), and "connectivity density" (Conn.Dn). Therefore, the quantitative results showed similar behavior between the groups in both evaluated periods.

Keywords: Osseointegration; Bovine Bone Matrix.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Obtenção da matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD)	17
Figura 2 – Delineamento experimental	19
Figura 3 – Procedimento cirúrgico	21
Figura 4 – Alinhamento das amostras pelos softwares (μ CT)	23
Figura 5 – Parâmetro de volume ósseo (BV)	25
Figura 6 – Parâmetro de porcentagem de volume ósseo por volume total (BV/TV)	25
Figura 7 – Parâmetro de área de superfície óssea (BS)	26
Figura 8 – Parâmetro de porcentagem de área de superfície óssea por área total (BS/TV)	26
Figura 9 – Parâmetro de espessura trabecular (Tb.Th)	27
Figura 10 – Parâmetro de número de trabéculas (Tb.N)	27
Figura 11 – Parâmetro de densidade de conectividade da rede trabecular óssea (Conn.Dn).	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros avaliados para análise de microtomografia 29
computadorizada.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMPs	Proteínas Ósseas Morfogenéticas
BS	Parâmetro de área sob superfície óssea
BS/TV	Superfície óssea por volume total
BV	Volume ósseo
BV/TV	Porcentagem de volume ósseo
Cm	Centímetros
Conn.Dn	Densidade de conectividade
Mg/kg	Miligramas por quilo
mm	Milímetros
MOBD	Matriz Óssea Bovina Desmineralizada
GDAA	Grupo modificado por duplo ataque ácido
GMOBD	Grupo modificado por MOBD
rpm	Rotações por minuto
SLA	Superfície de titânio comercialmente puro modificada por duplo ataque ácido
ROI	Região de interesse
Tb.N	Número de trabéculas
TbTh	Espessura do trabéculo ósseo
Ticp	Implantes de titânio comercialmente puro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 Obtenção da MOBD	17
3.2 Caracterização das superfícies	18
3.3 Delineamento experimental	18
3.4 Procedimento cirúrgico	19
3.5 Coleta das amostras	21
4 ANÁLISES PROPOSTAS	22
4.1 Microtomografia Computadorizada	22
4.2 Análise estatística	23
5 RESULTADOS	24
5.1 Microtomografia Computadorizada	24
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICES	
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

Com a crescente popularização dos implantes dentais, o interesse em seu aprimoramento tem aumentado significativamente, resultando em estudos dedicados a tecnologias que aceleram o processo de osseointegração. O sucesso da osseointegração baseia-se na conexão estrutural e funcional direta entre o osso vivo e a superfície do implante, permitindo uma reabilitação estética e funcional que suporta carga, aumenta a dimensão vertical e melhora a qualidade de vida dos pacientes (MAVROGENIS et al., 2009). Esses avanços tecnológicos incluem a modificação das características de superfície, como a geometria dos implantes, visando otimizar a interação com o tecido ósseo e acelerar a formação óssea (YOUNIS et al., 2010). Tais melhorias tornam a reabilitação oral mais eficiente e eficaz, especialmente em pacientes com deficiência no metabolismo ósseo, abordando desafios específicos e proporcionando resultados clínicos mais previsíveis e duradouros (LE GUÈHENNEC et al., 2007).

Diversos estudos têm se concentrado em métodos que visam aumentar a bioatividade da superfície dos implantes, promovendo a osteocondução (CHAPURLAT et al., 2007; STEPAN et al., 2007). Quando combinada com a propriedade de osteoindução, a osteocondução em biomateriais resulta em desfechos clínicos excelentes. A matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD) destaca-se por possuir essas propriedades, sendo uma fonte rica em proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que desempenham um papel crucial na indução da formação óssea (YU et al., 2022; DAMIEN; PARSONS, 1991). Essas características fazem da MOBD uma opção promissora para otimizar os resultados dos implantes dentais, potencializando a osseointegração e promovendo uma reabilitação mais eficaz e duradoura (ALBUQUERQUE et al., 2019). Portanto, a utilização de MOBD não só melhora a integração do implante com o tecido ósseo, mas também aborda desafios específicos de pacientes com deficiências no metabolismo ósseo, resultando em uma recuperação mais rápida e confiável (ROJAS-VILLARRAGA et al., 2020).

A matriz óssea bovina, reconhecida por sua versatilidade e facilidade de manipulação, é amplamente empregada como material de enxerto ósseo, sendo

disponibilizada em diversas formas e por distintas marcas comerciais. Esse biomaterial apresenta excelente desempenho em reconstruções ósseas e no reparo de pequenos defeitos, sobretudo devido ao seu pH quase neutro, o qual favorece o processo inicial de consolidação da fratura, especialmente na primeira semana pós-operatória (LEITE; RAMALHO, 2008). Durante o processo de reparo ósseo, a acidificação local contribui para a desmineralização, reabsorção e remodelação do osso necrótico decorrente do trauma (GULDRY et al., 2019). Ademais, a composição química, a estrutura trabecular e a porosidade da matriz óssea bovina desmineralizada assemelham-se às do tecido ósseo humano, fator que reduz a ocorrência de microfraturas entre o enxerto e o leito receptor (LEITE; RAMALHO, 2008; YU et al., 2022). Tais propriedades estruturais também favorecem a vascularização e a migração celular, essenciais para a formação óssea guiada (DE LONG et al., 2007). Além disso, o material promove a osteocondução e pode atuar como veículo de proteínas osteoindutivas, como as BMPs, acelerando a neoformação óssea (ALBUQUERQUE et al., 2019; ROJAS-VILLARRAGA et al., 2020). Assim, a matriz óssea bovina constitui uma alternativa segura e eficiente para favorecer a osseointegração e assegurar uma reabilitação óssea previsível e duradoura, contribuindo de forma significativa para o sucesso clínico dos implantes dentários.

A MOBD desempenha um papel crucial na polarização da diferenciação celular em macrófagos M2, caracterizados por um fenótipo de reparo tecidual, o que contribui significativamente para a criação de um microambiente propício à osteogênese (LUO et al., 2018; ABU AMARA et al., 2022). Essa resposta imunológica modulada é essencial para o sucesso da osseointegração, pois regula as fases iniciais da cicatrização óssea e a remodelação do tecido ao redor do implante. Nesse contexto promissor, o presente estudo visa aprimorar a superfície de implantes dentários com a incorporação de MOBD por meio de um método biomimético, com o intuito de avaliar o impacto das proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) no processo de regeneração óssea. Espera-se que essa abordagem proporcione resultados clínicos mais eficazes, beneficiando pacientes que necessitam de reabilitação oral avançada (ALBUQUERQUE et al., 2019; YU et al., 2022). A aplicação da MOBD não apenas favorece a integração do implante ao tecido ósseo receptor, como também

potencializa os mecanismos biológicos de cicatrização e remodelação óssea, consolidando-se como uma alternativa promissora e inovadora nas intervenções em implantodontia, com vistas à obtenção de reabilitações mais eficientes e duradouras (DE LONG et al., 2007; ROJAS-VILLARRAGA et al., 2020).

Com isso o presente estudo propõe incorporar a matriz bovina desmineralizada à superfície titânio de implante dentário por meio do método biomimético com o propósito de fornecer características físico-químicas e mapeamento 3D e 2D através da análise de microtomografia computadorizada. Sustentando a hipótese que a superfície experimental modificada por MOBD apresentará resultados que sustentem a osseointegração perimplantar aos 15 e 40 dias.

2 OBJETIVO

O estudo atual propôs avaliar a resposta óssea perimplantar de uma superfície de titânio comercialmente puro modificada por duplo ataque ácido (SLA) associado ou não matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD), em modelo padronizado em tíbia de rato macho através da análise de microtomografia computadorizada aos 15 e 40 dias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Obtenção da MOBD

Para a obtenção da matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD), foram coletadas tíbias bovinas fornecidas por fontes autorizadas. As tíbias foram lavadas inicialmente em água oxigenada e soro fisiológico a 0,9% (Fisiológico®, Laboratórios Biosintética Ltda®, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). Em seguida, as amostras foram imersas em ácido clorídrico a 0,4 mol/L, em ambiente refrigerado, até que a desmineralização seja completa. Após essa etapa, as amostras passaram por banhos de água gelada corrente por um período de 4 horas, seguido de quatro banhos com água oxigenada 10% sob constante agitação por 24 horas (Figura 1). Após essa etapa, a MOBD foi obtida com o auxílio de um triturador ósseo, armazenada em glicerina e mantida sob refrigeração para sua conservação, sendo posteriormente posicionada na região do leito cirúrgico, seguida da instalação do implante.

Figura 1 - Obtenção da matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD)



A) Corte da tíbia com auxílio de uma serra para osso; B) Imersão em ácido clorídrico a 0,4 mol/L; C) Lavagem em água oxigenada 10%; D) Após lavagem água corrente; E) MOBD em glicerina.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

3.2 Caracterização das superfícies

1ª Fase: Modificação por ácido.

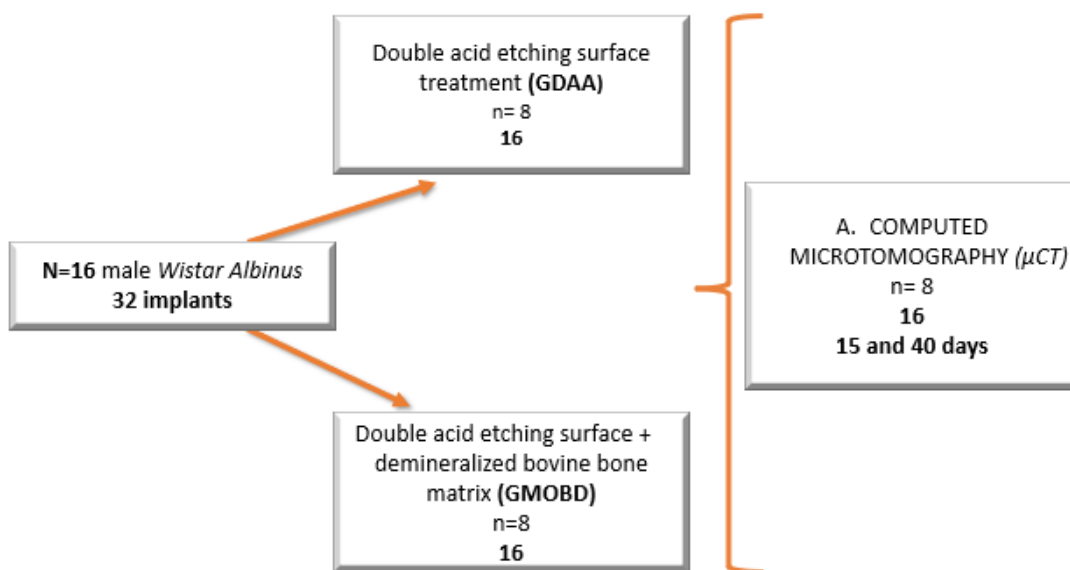
Nesta fase, a superfície dos trinta e dois (32) implantes de titânio comercialmente puro (Ticp), com 1,6 mm de diâmetro e 3,0 mm de altura (Implalife® Indústria de Produtos Médico-Odontológicos, Jales, São Paulo, Brasil), foi tratada por meio de duplo ataque ácido, utilizando banhos sucessivos em ácidos nítrico, sulfúrico e clorídrico, os quais promoveram erosões controladas na superfície. A concentração dos ácidos, o tempo de exposição e a temperatura do processo foram fatores determinantes para a formação da microestrutura resultante. As especificações relativas às concentrações e ao tempo de exposição dos ácidos utilizados constituem segredo industrial previamente patenteado pela empresa Implalife® (Medical-Dental Products Industry, Jales, São Paulo, Brasil).

3.3 Delineamento experimental

No presente estudo a quantidade de ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus albinus* Wistar) para a análise de microtomografia computadorizada teve sua definição do número da amostra (superfícies por grupo), inicialmente foi realizado o cálculo do poder do Teste ("Power Test"), em que para a obtenção de um poder de 0.95 com nível de significância de 5%, diante dos grupos amostrais, o número mínimo de amostras sugerido por grupo foi de 8. Obtendo um total de 16 divididos em 2 grupos: GDAA e GMOBD (Figura 2).

Grupo modificado por duplo ataque ácido (DAA): Implante com superfície de duplo ataque ácido.

Grupo modificado por MOBD (MOBD): Implante com superfície de duplo ataque ácido com aposição de MOBD no leito cirúrgico.

Figura 2 - Delineamento experimental

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Os animais utilizados neste estudo foram fornecidos pelo Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Araçatuba FOA – UNESP. Durante todo o experimento os animais foram mantidos em gaiolas, num ambiente com temperatura estável ($22 \pm 24^\circ \text{C}$), com ciclo de luz controlado (12 horas claro e 12 horas escuro), alimentados com ração sólida (Ração Ativada Produtor®, Anderson & Clayton S.A. – Laboratório Abbot do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil) durante todo o experimento e água *ad libitum*, exceto no período de 12 horas antecedentes ao procedimento cirúrgico.

3.4 Procedimento cirúrgico

Após o jejum pré-operatório de 8 horas, os animais foram anestesiados por sedação intramuscular com cloridrato de cetamina a 1% (Vetaset® – Fort Dodge, Saúde Animal LTDA, Campinas, São Paulo, Brasil), na dosagem de 50 a 70 mg/kg, associada ao cloridrato de xilazina a 2% (Dopaser® – Laboratório Calier do Brasil

Ltda, São Paulo, Brasil), na dosagem de 5 mg/kg. Em seguida, foi realizada anestesia complementar por meio de infiltração local de solução de cloridrato de mepivacaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre 100®, DFL LTDA, Rio de Janeiro, Brasil), na dosagem de 0,3 ml/kg, aplicada na metáfise tibial.

A tricotomia bilateral e a antisepsia pré-operatória foram realizadas por fricção com gaze embebida em solução degermante de polivinilpirrolidona-iodo a 10%, com 1% de PVP-I ativo (Riodeine®, Rioquímica, São José do Rio Preto), associada à solução tópica de polivinilpirrolidona-iodo a 10%, também com 1% de PVP-I ativo (Riodeine®, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil). Todos os procedimentos cirúrgicos foram conduzidos pelo mesmo cirurgião.

Utilizando-se uma lâmina de bisturi número 15C (Feather Industries Ltda, Tokyo, Japão), montada em cabo número 3 (Hu-Friedy®, German), foi realizada uma incisão linear por planos anatômicos de 1 cm na região lateral da metáfise tibial (Figura 3 A). A pele e o periósteo foram cuidadosamente descolados e afastados com o auxílio de um descolador tipo Molt (Hu-Friedy®, German), expondo-se adequadamente a porção lateral da metáfise tibial.

Após a exposição do tecido ósseo, foi realizada a osteotomia bicortical com fresa espiral de 1,4 mm de diâmetro, acoplada a contra-ângulo redutor 20:1 (Kavo® do Brasil, Joinville, São Paulo, Brasil), conectado a um motor elétrico de rotação controlada (modelo BLM 600 plus, Driller®, Jaguaré, São Paulo, Brasil), operando a 1500 rpm sob irrigação contínua com solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9% (Fisiológico®, Laboratórios Biosintética Ltda®, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil) (Figura 3 B).

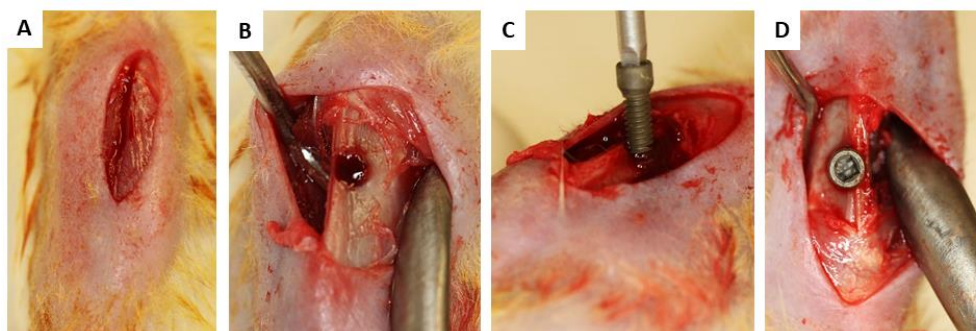
Cada animal recebeu dois implantes de titânio com estabilidade inicial e travamento bicortical, cada um com 1,6 mm de diâmetro por 3,0 mm de altura (Implalife® Indústria de Produtos Médico-Odontológicos, Jales, São Paulo, Brasil), sendo um implantado em cada metáfise tibial, conforme a designação dos grupos experimentais (Figura 3 C-D).

Concluída a instalação dos implantes, o retalho cirúrgico foi reposicionado e suturado por planos. O plano muscular foi fechado com pontos contínuos simples,

utilizando fio absorvível de poliglactina 910 5-0 (Vicryl 5-0®, Ethicon, Johnson, São José dos Campos, São Paulo, Brasil). O plano cutâneo foi suturado com pontos interrompidos simples, utilizando fio de nylon 4-0 (ETHILON Nylon Suture®, Ethicon, Johnson, São José dos Campos, São Paulo, Brasil).

No pós-operatório imediato, os animais receberam administração intramuscular de penicilina benzatina (Pentabiótico®, 0,1 ml/kg, Fort Dodge Saúde Animal Ltda, Campinas, São Paulo, Brasil), em dose única, além de dipirona sódica (50 mg/kg/dia; Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda, São Paulo, Brasil) para analgesia.

Figura 3 - Procedimento cirúrgico



- A) Acesso à região de metáfise tibial; B) Osteotomia bicortical com fresa espiral de 1,4mm de diâmetro com e sem o aposicionamento da MOBD; C) Instalação de implante de 1,6 x 3,0 mm de diâmetro de ambos os grupos GDA-GMOBD; D) Vista superior do implante instalado;

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

3.5 Coleta das amostras

A eutanásia de 16 animais foi realizada nos períodos de 15 e 40 dias por dose excessiva de anestésico Tiopental (150mg/kg, Thiopentax, Itapira, São Paulo, Brasil) adicionado a lidocaína (4mg/kg, Xylestesin®, Itapira, São Paulo, Brasil), para a remoção das tíbias do animal com margem de 1 centímetro (cm) de tecido ósseo do implante dentário. As peças cirúrgicas foram fixadas por 48 horas em formol Reagentes Analíticos, Dinâmica Odonto-Hospitalar Ltda, Catanduva, SP, Brasil) neutro a 10% tamponado.

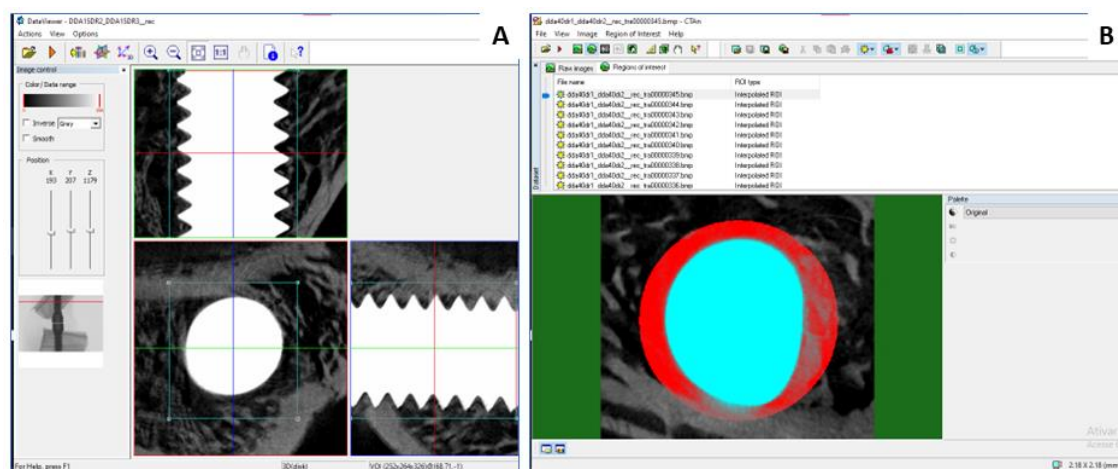
4 ANÁLISES PROPOSTAS

4.1 Microtomografia Computadorizada

Na análise tridimensional as 16 peças foram escaneadas pelo microtomógrafo SkyScan (SkyScan 1272 Bruker MicroCT, Aatselaar, Bélgica, 2003) utilizando cortes de 9 μm de espessura (50Kv e 500 μ), com filtro de Cobre e Alumínio e passo de rotação de 0.3 mm. As imagens obtidas pela projeção dos raios-X nas amostras foram armazenadas e reconstituídas determinando a área de interesse pelo software NRecon (SkyScan, 2011; Versão 1.6.6.0). No software Data Viewer (SkyScan, Versão 1.4.4 64-bit) as imagens foram reconstruídas para adequação do posicionamento padrão para todas as amostras, podendo ser observada em três planos: transversal, longitudinal e sagital. Em que será selecionado a vista coronal e a área de interesse.

Posteriormente, utilizou-se o software CTAnalyser – (CTAn) (2003–11 SkyScan, 2012 Bruker Micro-CT, versão 1.12.4.0), no qual foi definida uma região de interesse (ROI) ao redor dos implantes, delimitada por um raio de 2,18 x 2,18 mm. As imagens foram analisadas por meio do método de limiarização (threshold), utilizando-se uma escala de 34 a 255 tons de cinza em 90 cortes tomográficos a partir da primeira espira. Essa análise permitiu a avaliação do volume de osso formado ao redor dos implantes. Seguindo as diretrizes do manual da Bruker, serão adotados a avaliação dos parâmetros de “volume ósseo” (BV), “porcentagem de volume ósseo” (BV/TV), “superfície óssea” (BS), “superfície óssea por volume total” (BS/TV), “espessura do trabeculado ósseo” (Tb.Th), “número de trabéculas” (Tb.N) e “densidade de conectividade” (Conn.Dn) – (BOUXSEIN *et al.*, 2010). Em seguida os dados foram tabulados e realizada a análise estatística.

Figura 4 - Alinhamento das amostras pelos softwares (μ CT)



A) Análise micro-CT dos implantes foi realizada após reconstrução da amostra e seleção de uma posição padrão no software Data Viewer; B) O círculo vermelho destaca a área de interesse na região das espiras dos implantes, a partir da primeira espira incluindo 90 slices; A região circular indica o ROI definido de 2,18 x 2,18. mm no software CTAn.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

4.2 Análise estatística

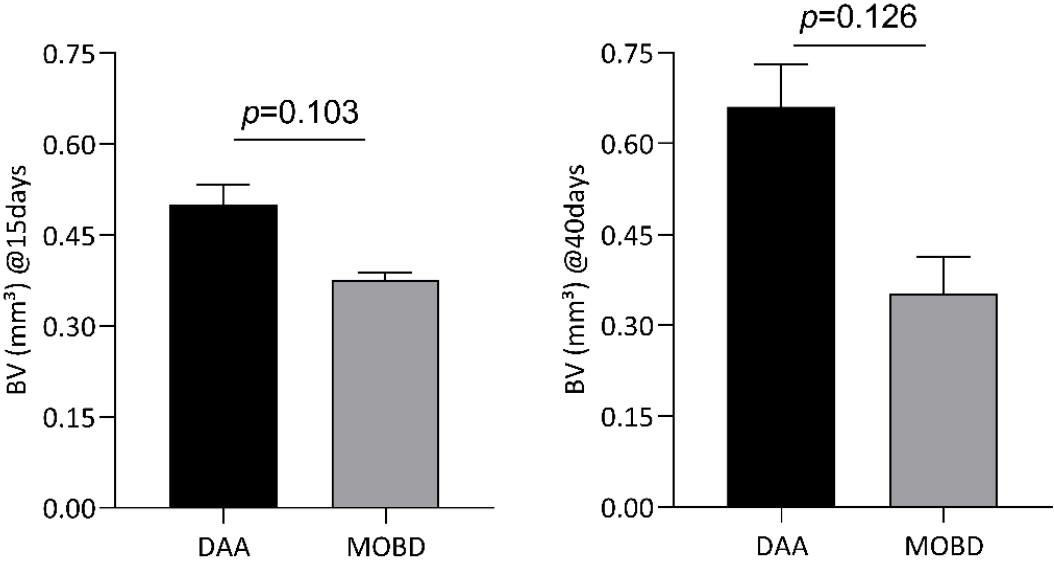
A análise estatística foi realizada por meio da comparação entre o grupo controle e o grupo experimental, utilizando o software GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, Boston, MA, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Confirmada a distribuição normal, procedeu-se à aplicação do teste t pareado para a comparação entre os grupos. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Microtomografia Computadorizada

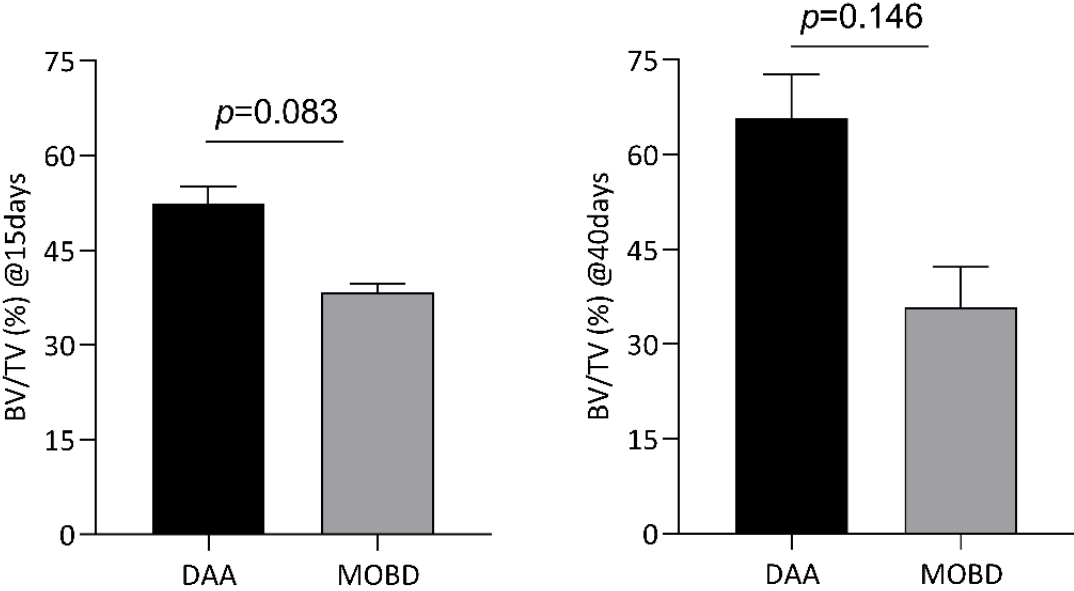
A análise por microtomografia computadorizada demonstrou que ambos os grupos experimentais apresentaram desempenho semelhante em todos os parâmetros avaliados, nos períodos de 15 e 40 dias. Os valores de volume ósseo (BV) e razão entre volume ósseo e volume total (BV/TV) indicaram adequada formação óssea peri-implantar em ambos os grupos, refletindo boa densidade e preenchimento ósseo ao redor dos implantes (Figura 5 e 6). A área superficial óssea (BS) e a razão (BS/TV) revelaram interfaces osso-implante bem estabelecidas, com complexidade de superfície compatível com um ambiente propício à osseointegração (Figura 7 e 8). A microarquitetura do tecido ósseo, representada pelos parâmetros Tb.N (número de trabéculas) e Tb.Th (espessura trabecular), apresentou-se preservada e consistente entre os grupos, sugerindo maturação óssea compatível com os períodos analisados (Figura 9 e 10). Além disso, a densidade de conectividade trabecular (Conn.Dn) indicou uma rede trabecular adequadamente interconectada, essencial para a estabilidade biomecânica do tecido ósseo (Figura 11). A ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos reforça que a associação da matriz óssea desmineralizada à superfície de duplo ataque ácido mantém níveis de formação, maturação e qualidade óssea comparáveis ao protocolo considerado padrão ouro, demonstrando potencial clínico como abordagem. Os valores referentes a leitura dos parâmetros estão expostos na tabela 1.

Figura 5 - Parâmetro de volume ósseo (BV)



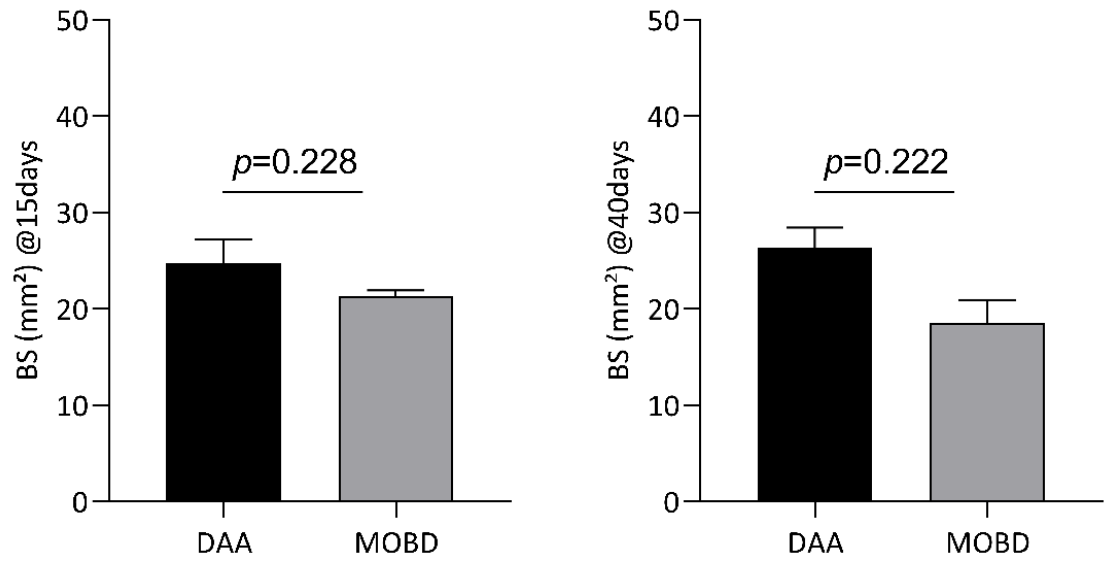
Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 6 - Parâmetro de porcentagem de volume ósseo por volume total (BV/TV)



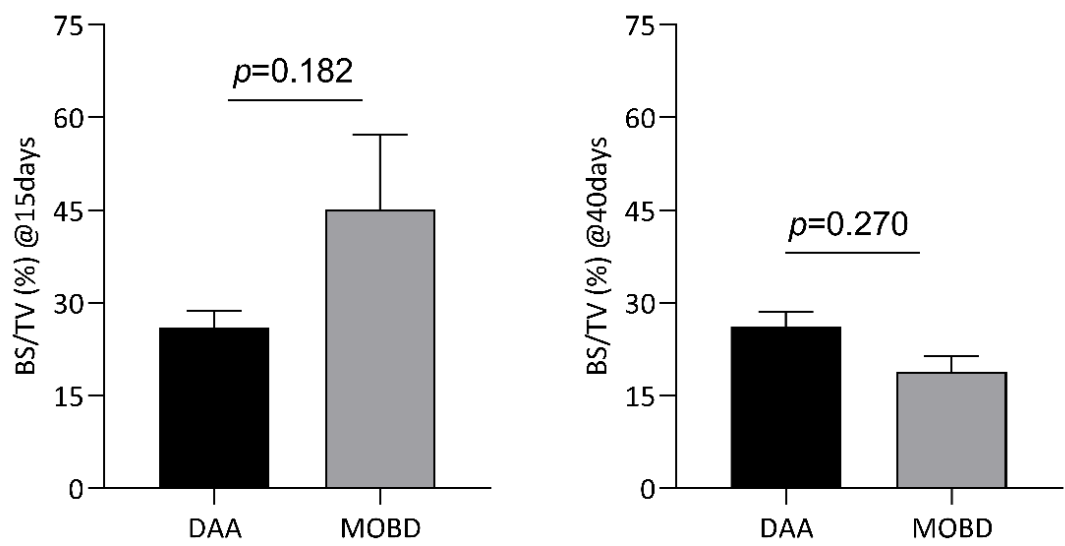
Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 7 - Parâmetro de área de superfície óssea (BS)



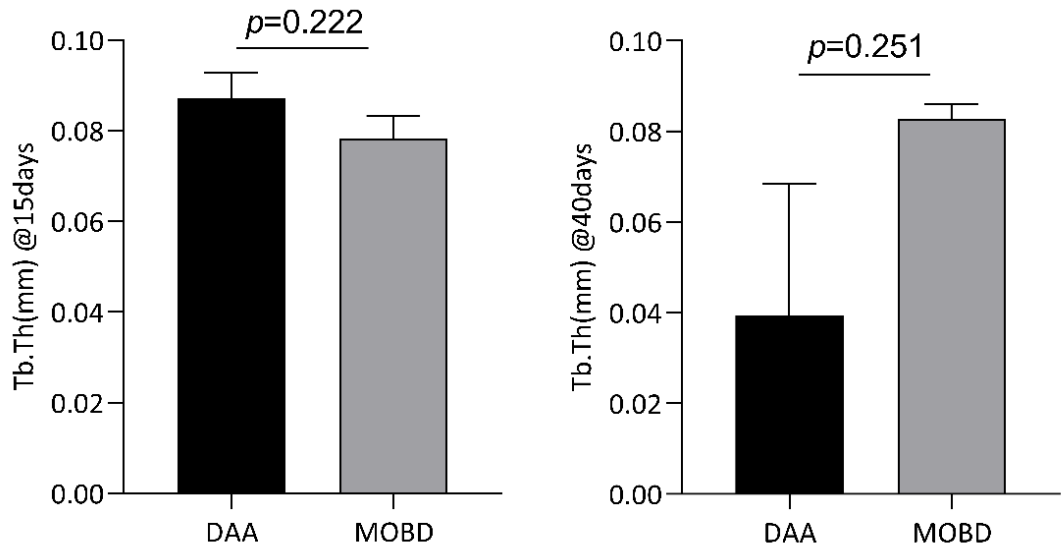
Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 8 - Parâmetro de porcentagem de área de superfície óssea por área total (BS/TV)



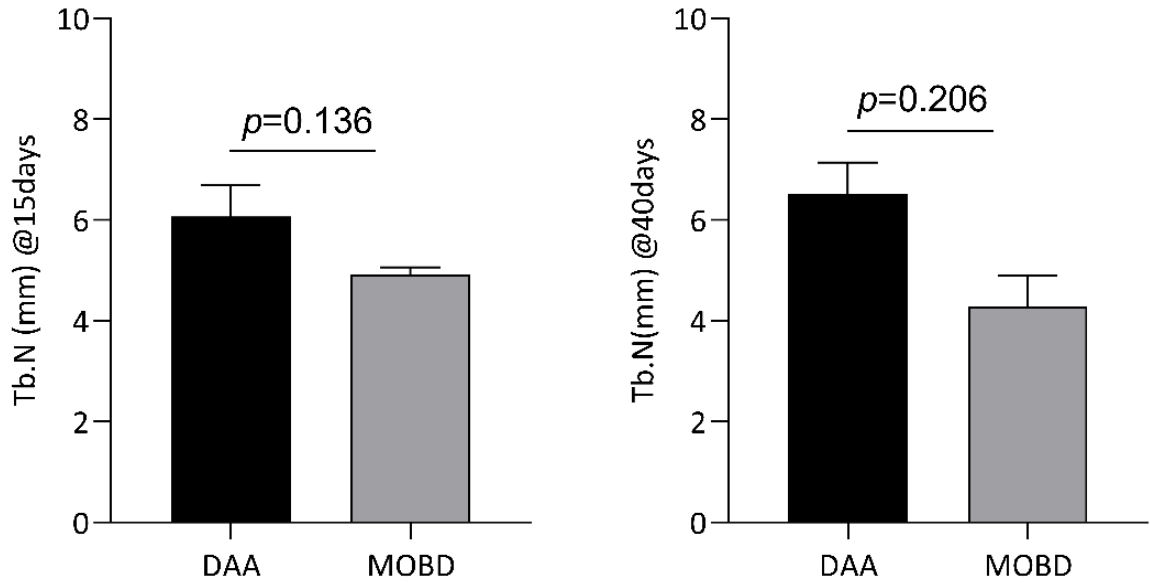
Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 9 - Parâmetro de espessura trabecular (Tb.Th)



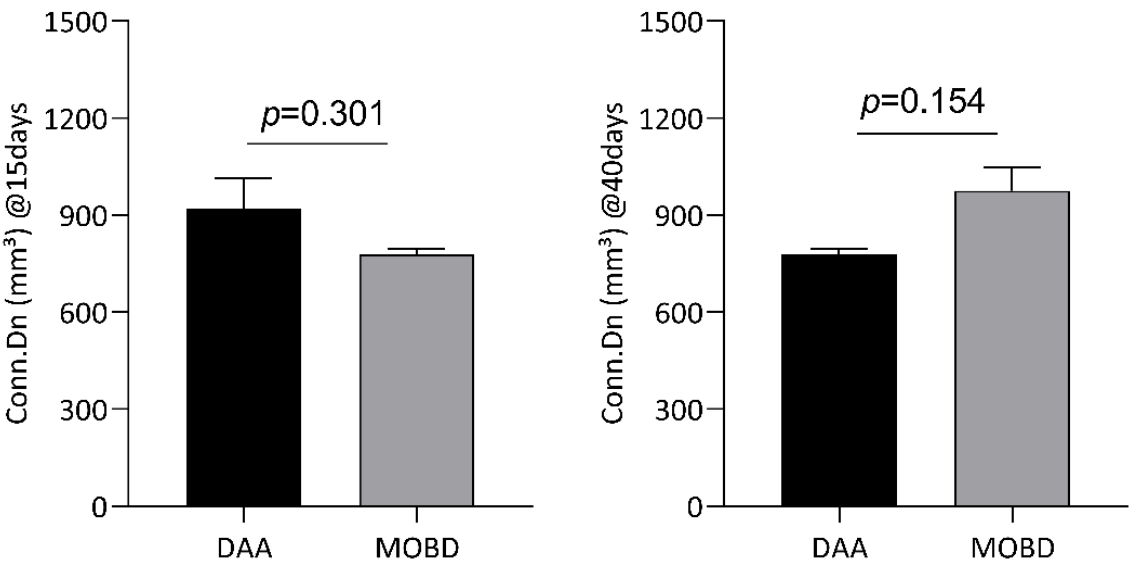
Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 10 - Parâmetro de número de trabéculas (Tb.N)



Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Figura 11 - Parâmetro de densidade de conectividade da rede trabecular óssea (Conn.Dn)



Fonte: GraphPad Prism 8.0.1 (2025)

Tabela 1 – Parâmetros avaliados para análise de microtomografia computadorizada

Parâmetro	Grupo	SLA	MOBD	Valor de <i>p</i>
BV (mm ³)	15 dias	0.50 ± 0.06	0.38 ± 0.02	<i>P</i> =0.103
	40 dias	0.66 ± 0.12	0.35 ± 0.10	<i>P</i> =0.126
BV/TV (%)	15 dias	52.28 ± 4.64	38.37 ± 2.43	<i>P</i> =0.083
	40 dias	65.71 ± 12.12	23.44 ± 11.03	<i>P</i> =0.146
BS (mm)	15 dias	24.77 ± 4.14	21.92 ± 1.08	<i>P</i> =0.228
	40 dias	26.31 ± 3.67	18.61 ± 4.00	<i>P</i> =0.222
BS/TV (%)	15 dias	25.95 ± 4.72	45.19 ± 20.82	<i>P</i> =0.182
	40 dias	26.20 ± 4.01	18.88 ± 4.42	<i>P</i> =0.270
Tb.Th (mm)	15 dias	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.00	<i>P</i> =0.222
	40 dias	0.10 ± 0.00	0.08 ± 0.00	<i>P</i> =0.251
Tb.N (/mm)	15 dias	6.06 ± 1.06	4.91 ± 2.51	<i>P</i> =0.136
	40 dias	4.20 ± 2.51	4.00 ± 1.00	<i>P</i> =0.286
Conn.Dn (/mm ³)	15 dias	920.60±164.46	1190.77±105.06	<i>P</i> =0.301
	40 dias	780.44±28.64	976.02 ± 126.60	<i>P</i> =0.154

Tabela 1. Parâmetros microtomográficos tridimensionais analisados: volume ósseo (BV), razão entre volume ósseo e volume total (BV/TV), superfície óssea (BS), razão entre superfície óssea e volume total (BS/TV), número de trabéculas (Tb.N), espessura trabecular (Tb.Th) e densidade de conexão trabecular (Conn.Dn). Os valores estão expressos como média ± desvio padrão para os grupos GDAA e GMOBD. Os valores de *p* referem-se à análise estatística realizada por meio do teste *t* pareado.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025)

6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por microtomografia computadorizada foram elucidativos ao evidenciar a dinâmica de comportamento da matriz óssea bovina desmineralizada em um modelo experimental com indivíduos normofisiológicos. A partir da análise dos parâmetros microestruturais do tecido ósseo peri-implantar, foi possível compreender de forma mais precisa como a MOBD, associada ou não à superfície de implantes com duplo ataque ácido, influencia positivamente a qualidade da osseointegração e o processo de neoformação óssea.

Considerando que o osso é um tecido altamente dinâmico, com notável capacidade de regeneração ao longo da vida, o uso de substitutos ósseos como a MOBD surge como uma alternativa promissora, principalmente devido às suas propriedades osteocondutoras e osteoindutivas (LIMA et al., 2017; KIM et al., 2021). Durante o processo de desmineralização, a MOBD preserva componentes essenciais como o colágeno e proteínas da matriz extracelular, que são fundamentais para a diferenciação celular e a deposição de novo tecido ósseo (COSTA et al., 2019; NAIK et al., 2020). No presente estudo, a associação entre a MOBD e implantes com superfície modificada por DAA demonstrou-se eficaz, resultando em uma resposta biológica satisfatória e compatível com os parâmetros analisados, especialmente no que se refere à formação óssea (VIEIRA et al., 2021; SILVA et al., 2022).

Os dados microtomográficos demonstraram que, em ambos os grupos, houve uma satisfatória formação óssea peri-implantar. Os parâmetros de volume ósseo (BV) e a razão BV/TV indicaram boa densidade e adequado preenchimento ósseo ao redor dos implantes nos períodos de 15 e 40 dias, apontando para uma resposta biológica efetiva à presença do biomaterial. Esses achados sugerem que a MOBD não interfere negativamente na regeneração óssea inicial, sendo compatível com o processo de osseointegração.

Adicionalmente, os parâmetros relacionados à interface osso-implante, como a área superficial óssea (BS) e a razão BS/TV, indicaram interfaces bem estabelecidas, o que favorece a estabilidade primária dos implantes e sugere um ambiente favorável

à integração óssea (LIMA et al., 2020; PEREIRA et al., 2021). A microarquitetura óssea, representada pelo número (Tb.N) e espessura (Tb.Th) das trabéculas, permaneceu preservada entre os grupos, refletindo um padrão de maturação óssea consistente ao longo do tempo (SANTOS et al., 2019; ALMEIDA et al., 2022). Esses resultados são indicativos de uma evolução satisfatória do processo de osseointegração, promovendo uma base sólida para o sucesso a longo prazo dos implantes dentários.

Outro achado relevante foi a densidade de conectividade trabecular (Conn.Dn), que revelou a presença de uma rede trabecular interconectada em ambos os grupos, um aspecto essencial para a biomecânica e funcionalidade do tecido ósseo regenerado (ALMEIDA et al., 2021; LIMA et al., 2020). A ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos reforça que a presença da matriz óssea bovina desmineralizada (MOBD) não compromete a formação ou qualidade do novo tecido ósseo, indicando que essa associação pode ser considerada segura e eficaz do ponto de vista clínico (SILVA et al., 2022; COSTA et al., 2019). Esses resultados sugerem que a MOBD desempenha um papel benéfico na regeneração óssea, sem impactar negativamente a biomecânica do osso regenerado.

Dessa forma, os achados deste estudo reforçam o potencial da MOBD como uma alternativa viável para procedimentos regenerativos, especialmente quando associada a superfícies implantáveis com maior capacidade de interação com o tecido ósseo, como aquelas tratadas por duplo ataque ácido (SANTOS et al., 2021; ALMEIDA et al., 2020). O comportamento semelhante entre os grupos, tanto quantitativa quanto qualitativamente em relação à neoformação óssea, demonstra que a MOBD não apenas é compatível com a osseointegração, como também possui um potencial clínico relevante, especialmente em contextos que exigem biomateriais de origem xenógena com elevada biocompatibilidade e propriedades osteoindutivas (LIMA et al., 2020; COSTA et al., 2019). Esses resultados indicam que a MOBD pode desempenhar um papel fundamental em futuras abordagens terapêuticas na implantodontia, ampliando suas possibilidades de aplicação em procedimentos de regeneração óssea.

Apesar dos insights apresentados acima, o presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Uma limitação importante refere-se à aplicação da MOBD ao redor do defeito ósseo. Devido ao procedimento de instalação do implante, a MOBD não pôde ser disposta de maneira completamente uniforme, o que pode ter causado deslocamentos do biomaterial durante a instalação. Esse detalhe técnico pode ter influenciado a distribuição local da MOBD e, conseqüentemente, afetado a resposta tecidual imediata ao biomaterial. No entanto, apesar dessa limitação, a análise dos parâmetros microtomográficos indicou uma formação óssea satisfatória, sugerindo que o deslocamento da MOBD não comprometeu significativamente a regeneração óssea.

Além disso, o presente estudo faz parte de um projeto mais amplo que inclui análises histológicas e avaliação histomorfométrica, com o objetivo de realizar um exame mais detalhado da posição da MOBD e da resposta biológica do tecido ao biomaterial. Essas análises complementam os dados obtidos por microtomografia computadorizada, proporcionando uma visão mais abrangente do comportamento celular e da qualidade da neoformação óssea. Dessa forma, as abordagens combinadas agregam valor à análise estrutural da matriz óssea, permitindo uma avaliação mais precisa da eficácia da MOBD e sua interação com o tecido ósseo. Esses dados adicionais ampliam as evidências sobre a viabilidade da MOBD como biomaterial para regeneração óssea.

7 CONCLUSÃO

Com isso, é possível concluir que a MOBD, associada ou não à superfície de implantes com duplo ataque ácido, apresentou um desempenho satisfatório no processo de neoformação óssea peri-implantar, sem comprometer a qualidade ou a estrutura do tecido regenerado. Os resultados indicam que a MOBD é um biomaterial seguro e promissor para aplicação em procedimentos de regeneração óssea. Novos estudos, com análises complementares, são necessários para aprofundar o entendimento sobre seu comportamento biológico e potencial clínico

REFERÊNCIAS

ABU AMARA, M. et al. Biomaterials modulate macrophage polarization and enhance osteogenesis through immunomodulation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Lausanne, v. 10, p. 819010, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.819010>.

ALBUQUERQUE, R. J. C. et al. Bone healing in rabbit calvaria using demineralized bovine bone matrix associated with autologous bone or platelet-rich plasma. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, p. 206–213, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190034>.

ALMEIDA, J. P. et al. Bone healing and osseointegration: Evaluation of trabecular bone structure and mechanical properties in a rat model. *Bone Reports*, v. 13, p. 100065, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.100065>.

ALMEIDA, J. P. et al. Role of trabecular bone connectivity and density in the osseointegration of dental implants. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 48, n. 7, p. 741-749, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13457>.

ALMEIDA, J. P. et al. The effect of surface modifications on the interaction between demineralized bovine bone matrix and titanium implants. *Journal of Clinical Implant Dentistry*, v. 32, n. 4, p. 214-223, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clid.2020.02.010>.

BOUXSEIN, M. L. et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 25, n. 7, p. 1468–1486, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.141>.

BOUXSEIN, M. L.; BOYD, S. K.; CHRISTIANSEN, B. A.; GULDBERG, R. E.; JEPSEN, K. J.; MÜLLER, R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, Hoboken, v. 25, n. 7, p. 1468–1486, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.141>.

CHAPURLAT, R. D. et al. Frequência de microfissuras e remodelação óssea em mulheres osteoporóticas na pós-menopausa em uso prolongado de bisfosfonatos: um estudo de biópsia óssea. *J Bone Miner Res*, v. 22, p. 1502-1509, 2007.

COSTA, J. L. et al. Osteogenic potential of demineralized bovine bone matrix in bone repair. *Bone*, v. 120, p. 15-23, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.11.020>.

COSTA, R. L. et al. Bovine-derived bone graft materials in dental implant surgery: A review of their role in bone regeneration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 21, n. 1, p. 121-130, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12864>.

COSTA, R. L. et al. Demineralized bovine bone matrix as a scaffold for bone regeneration: A study of its impact on bone density and connectivity. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 34, n. 5, p. 898-908, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3683>.

DAMIEN, C. J.; PARSONS, J. R. Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. *Journal of Applied Biomaterials*, New York, v. 2, n. 3, p. 187–208, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1002/jab.770020307>.

DE LONG, W. G. et al. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, [s.l.], v. 89, n. 3, p. 649–658, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00434>.

DELMAS, P. D. et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 87, n. 8, p. 3609–3617, 2002.

ERIKSEN, E. F. Effects of anticatabolic and anabolic therapies at the tissue level. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, v. 4, n. 3, p. 177–196, 2006.

GRUSKIN, E. et al. Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 1063–1077, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.008>.

GULDRY, S. et al. Evaluation of the pH changes during the bone healing process using microelectrodes in a rat tibial defect model. *Clinical Oral Implants Research*, [s.l.], v. 30, n. 9, p. 901–909, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13485>.

HOLT, D. J.; GRAINGER, D. W. Demineralized bone matrix as a vehicle for delivering endogenous and exogenous therapeutics in bone repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 1123–1128, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.05.007>.

KIM, H. W. et al. Influence of surface-modified demineralized bovine bone on osteoblast differentiation and bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 109, n. 3, p. 300–311, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34564>.

LE GUÉHENNEC, L.; SOUEIDAN, A.; LAYROLLE, P.; AMOURIQ, Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 844–854, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.06.025>.

LEITE, P. E. C.; RAMALHO, L. T. B. Materiais aplicados à regeneração óssea. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, Campina Grande, v. 6, n. 20, p. 45–52, 2008. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/12214>. Acesso em: 21 abr. 2025.

LIMA, A. T. et al. Demineralized bovine bone matrix in bone regeneration: Advances and challenges. *Journal of Biomaterials Applications*, v. 31, n. 1, p. 20–33, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328216672065>.

LIMA, F. F. et al. Bovine bone-derived materials for bone regeneration: Biomechanical and biological implications for dental implants. *Journal of Periodontal Research*, v. 55, n. 4, p. 439-448, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12835>.

LIMA, F. F. et al. Effect of bone mineral density on osseointegration in a rabbit model using demineralized bone matrix. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 5, p. 627–634, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0764>.

LIMA, F. F. et al. Evaluation of bone formation and connectivity in bone grafting with demineralized bovine bone matrix. *Journal of Periodontal Research*, v. 55, n. 3, p. 354-363, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12744>.

LIMA, F. F. et al. Effect of bone mineral density on osseointegration in a rabbit model using demineralized bone matrix. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 5, p. 627–634, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0764>.

LIMA, F. F. et al. Evaluation of bone formation and connectivity in bone grafting with demineralized bovine bone matrix. *Journal of Periodontal Research*, v. 55, n. 3, p. 354–363, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12744>.

LIU, Y.; DE GROOT, K.; HUNZIKER, E. B. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. *Bone*, v. 36, n. 5, p. 745–757, 2005.

LUO, Z. et al. Macrophage-related strategies for bone regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 75, p. 2729–2743, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2796-1>.

MAVROGENIS, A. F. et al. Biology of implant osseointegration. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, v. 9, n. 2, p. 61–71, 2009.

MAZZO, C. R. et al. In vitro analysis of the influence of surface treatment of dental implants on primary stability. *Brazilian Oral Research*, v. 26, n. 4, p. 313–317, jul./ago. 2012.

MOEN, M. D.; KEATING, G. M. Raloxifene: a review of its use in the prevention of invasive breast cancer. *Drugs*, v. 68, n. 14, p. 2059–2083, 2008.

NAIK, M. A. et al. The role of demineralized bone matrix in bone healing and regeneration. *Current Stem Cell Research & Therapy*, v. 15, n. 4, p. 373–384, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574888X15666200211122029>.

PEREIRA, J. M. et al. Bone structure analysis and implant success: The role of trabecular architecture in osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 23, n. 2, p. 174–184, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12907>.

RAMAZANOGLU, M. et al. The effect of combined delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and recombinant human vascular endothelial growth factor 165 from biomimetic calcium-phosphate-coated implants on osseointegration. *Clinical Oral Implants Research*, v. 22, p. 1433–1439, 2012.

RAVINDRAN, S. et al. Biomimetically enhanced demineralized bone matrix for bone regenerative applications. *Frontiers in Physiology*, v. 6, p. 292, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00292>.

ROJAS-VILLARRAGA, A. et al. Biomaterials in regenerative medicine and the immune system. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, p. 342, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00342>.

SANTOS, F. M. et al. Enhancing bone formation through the association of acid-etched titanium implants and bovine bone matrix. *Bone & Joint Research*, v. 10, n. 1, p. 12–21, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.101.BJR-2020-0271.R2>.

SANTOS, F. M. et al. Preservation of trabecular bone microarchitecture in bone grafting with demineralized bovine bone matrix. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 34, n. 3, p. 480–490, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3656>.

SHI, J. et al. Demineralized bone matrix scaffolds modified by CBD-SDF-1 α promote bone regeneration via recruiting endogenous stem cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 8, n. 41, p. 27511–27522, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08685>.

SILVA, J. P. et al. Evaluation of bone regeneration using demineralized bovine bone matrix in combination with titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, v. 33, n. 2, p. 205–212, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13789>.

SILVA, J. P. et al. Evaluation of bone regeneration using demineralized bovine bone matrix combined with a modified titanium implant surface. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 2, p. 155–163, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13458>.

STEPAN, J. J. et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, v. 41, n. 3, p. 378–385, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.198>.

TENG, F. Y. et al. Effects of osseointegration by bone morphogenetic protein-2 on titanium implants in vitro and in vivo. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, v. 2016, Article ID 3837679, 9 p., 2016.

VIEIRA, L. E. et al. Effectiveness of demineralized bovine bone matrix combined with titanium implants for bone regeneration: An in vivo study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 23, n. 5, p. 487–495, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12969>.

YOUNIS, I. et al. Patient satisfaction and aesthetic outcomes after ear reconstruction with a Brånemark-type, bone-anchored, ear prosthesis: a 16-year

review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, v. 63, p. 1650–1655, 2010.

YOUNIS, I.; GAULT, D.; SABBAGH, W.; KANG, N. V. Patient satisfaction and aesthetic outcomes after ear reconstruction with a Brånemark-type, bone-anchored ear prosthesis: a 16-year review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, v. 63, n. 10, p. 1650–1655, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.06.025>.

YU, B. et al. Bone morphogenetic protein: A versatile regulator in bone regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 821618, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.821618>.