

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 24/09/2023.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Felipe Eduardo Pinotti

**Avaliação da osseointegração de implantes com superfície hidrofílica em
ratos com comprometimento sistêmico**

Araraquara

2021



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Felipe Eduardo Pinotti

**Avaliação da osseointegração de implantes com superfície hidrofílica em
ratos com comprometimento sistêmico**

Tese apresentada á Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na área de Periodontia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiéríci Marcantonio

Araraquara

2021

Pinotti, Felipe Eduardo
P657a Avaliação da osseointegração de implantes com superfície
hidrofílica em ratos com comprometimento sistêmico / Felipe
Eduardo Pinotti. -- Araraquara, 2021
76 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Rosemary Adriana Chiérnici Marcantonio

1. Osseointegração. 2. Hiperglicemia. 3. Nicotina. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Felipe Eduardo Pinotti

**Avaliação da osseointegração de implantes com superfície hidrofílica em
ratos com comprometimento sistêmico**

Comissão Julgadora

Tese para obtenção do grau de doutor em periodontia

Presidente e Orientador: Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Daniela Barcelos Zandim – FOAr - Brasil

3º Examinador: Prof. Dr. Rubens Spin Neto – Universidade Aarhus –
Dinamarca

4º Examinador: Prof. Dr. Humberto Osvaldo Schwartz Filho – UFPR - Brasil

Araraquara, 24 de Setembro de 2021

DADOS CURRICULARES

Felipe Eduardo Pinotti

NASCIMENTO: 22.06.1992 – Araraquara SP

FILIAÇÃO: Wilson Francisco Pinotti Junior

Maria Teresinha Gomes da Silva Pinotti

2011 – 2015: Curso de Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2016 – 2018: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de
Concentração: Periodontia

Nível: Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2017 – 2019 : Curso de especialização – Periodontia

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2016 – Atual: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de
Concentração: Periodontia

Nível: Doutorado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

DEDICATÓRIA

Dedico primeiramente a Deus, por ter permitido que tudo isso acontecesse, pelas oportunidades e pessoas que colocou na minha vida e pela família maravilhosa que eu tenho, que apesar dos anos difíceis de mestrado, conseguir ficar forte e conquistar todos meus objetivos. Aos meus pais Wilson e Teresinha, pelo enorme esforço e sacrifício para que eu tivesse toda a condição de fazer o melhor mestrado possível, cada conquista minha é também conquista de vocês. Ao meu irmão Vitor, que sempre está atento e pronto para me ajudar no que eu precisar, sempre que preciso desabafar, rir, estudar, e comentar tudo que preciso fazer, faz todo o esforço para me entender, e me dar o maior apoio que preciso. Aos meus orientadores, Adriana e Guilherme, muito obrigado pela paciência e ensinamentos, hoje vocês são minhas inspirações como dentistas e como pesquisadores, muito obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientadora Adriana, por todo apoio e ajuda nesse projeto, com toda a certeza sem a ajuda e apoio de ambos, jamais tudo isso teria se concretizado. Aos funcionários da faculdade, em especial aos que trabalham no departamento de periodontia, que sempre estão prontos para ajudar e deixando tudo em perfeitas condições para que se realizem os trabalhos. Aos meus amigos, Cássio, José Rodolfo, Fernanda, Camila e Guilherme que estão comigo desde o início da minha graduação, e hoje estamos juntos em mais uma caminhada que será no doutorado. Ao CNPQ, que me contemplou com uma bolsa de mestrado, e também me ofereceu todo auxílio necessário para realização do meu trabalho.

À,

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2016/01610-0) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.” Ayrton Senna.

Pinotti FE. Avaliação da osseointegração de implantes com superfície hidrofílica em ratos com comprometimento sistêmico [Tese de Doutorado]
Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2021

RESUMO

O objetivo deste estudo foi de avaliar o efeito de uma superfície modificada por jateamento e ataque ácido e mantida em solução isotônica (Superfície Hidrofílica) em comparação a uma superfície usinada sobre a osseointegração de implantes em animais com comprometimento sistêmico. Foram utilizados 128 ratos que foram divididos em 2 estudos. No primeiro estudo foram utilizados 64 ratos, que foram divididos em 4 grupos e avaliados em dois períodos experimentais (15 e 45 dias), com 8 animais em cada grupo (n=8). Os grupos foram divididos de acordo com o tipo de implante que foi instalado na tíbia dos animais e a condição sistêmica dos mesmos: Grupo Hidrofílico/Saudável (HS); Grupo Hidrofílico/Diabético (HD); Grupo Usinado/Saudável (US); Grupo Usinado/Diabético (UD). No segundo estudo foram utilizados 64 ratos, que foram divididos em 4 grupos com e avaliados em dois períodos experimentais (15 e 45 dias), com n=8. Os grupos foram divididos como o primeiro estudo: Grupo HS, Grupo Hidrofílico/Nicotina (HN), Grupo US e Grupo Usinado/Nicotina (UN). Em ambos os trabalhos foram realizadas análises: biomecânicas, histométricas e microtomográficas. No primeiro estudo foi verificado que os implantes com superfície hidrofílica apresentaram maiores torques de remoção, quantidade de osso ao redor dos implantes e maiores valores de %BIC e %BBT em animais normo e hiperglicêmicos. No segundo estudo os animais submetidos a administração de nicotina apresentaram melhores níveis de osseointegração quando os implantes utilizados apresentaram superfície hidrofílica do que superfície usinada. Conclui-se que implantes com superfície hidrofílica aceleram a osseointegração em animais com comprometimento sistêmico.

Palavras-chave: Osseointegração. Hiperglicemia. Nicotina

Pinotti FE. Evaluation of the osseointegration of implants with hydrophilic surfaces in rats with systemic involvement. [Tese de doutorado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2021

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of a surface modified by sandblasting and acid etching and kept in isotonic solution (Hydrophilic Surface) in comparison to a machined surface on the osseointegration of implants in animals with systemic involvement. 128 rats were used and divided into 2 studies. In the first study, 64 rats were used, which will be divided into 4 groups and evaluated in two experimental periods (15 and 45 days), with 8 animals in each group (n=8). The groups were divided according to the type of implant that was installed in the animals' tibia and their systemic condition: Hydrophilic/Healthy Group (HS); Hydrophilic/Diabetic Group (HD); Machined/Healthy Group (US); Machined/Diabetic Group (UD); In the second study, 64 rats were used, which were divided into 4 groups, and which were evaluated in two experimental periods (15 and 45 days), with n=8. The groups were divided according to the type of implant that was installed in the animals' tibia and their systemic condition: HS Group, Hydrophilic/Nicotine Group (HN), US Group and Machined/Nicotine Group (UN). In both studies, analyzes were performed: biomechanical, histometric, and microtomography. In the first study, it was found that implants with a hydrophilic surface had higher removal torque, amount of bone around the implants and higher values of %BIC and %BBT in normal and hyperglycemic animals. In the second study animals submitted to nicotine administration showed better levels of osseointegration when used implants with a hydrophilic surface than a machined surface. It is concluded that implants with a hydrophilic surface accelerate osseointegration in animals with systemic involvement.

Key-words: Osseointegration. Hyperglycemia. Nicotine

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 PROPOSIÇÃO.....	15
3 PUBLICAÇÕES.....	16
3.1 Artigo 1.....	16
3.2 Artigo 2.....	36
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
5 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICE.....	65
ANEXOS	75

1 INTRODUÇÃO

A utilização de implantes osseointegrados tem se tornado um dos principais tratamentos para o edentulismo, sendo atualmente indicada a diversas situações clínicas, justamente por conta da sua alta taxa de sucesso no tratamento reabilitador^{1, 2} porém, alguns fatores provenientes do hospedeiro podem interferir diretamente na osseointegração dos implantes, dentre eles podemos destacar doenças sistêmicas como por exemplo a Diabetes Mellitus, e também, condições ambientais como por exemplo, o fumo.

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença sistêmica com sérias complicações que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Uma dessas complicações está relacionada com a saúde oral, onde tem sido comprovado que a periodontite é uma das principais complicações do diabetes^{3, 4}. Isso põe esses pacientes sob risco de perda dentária que pode ser posteriormente repostada com implantes dentários⁵. Além disso, tem sido relatado que a osseointegração dos implantes pode ser alterada em estados hiperglicêmico⁶. Estudos que avaliaram a taxa de osseointegração de implantes em pacientes diabéticos foram semelhantes em paciente com bom controle glicêmico, em comparação a pacientes com um mau controle glicêmico^{7, 8}. Contudo, estes estudos também mostraram que a estabilidade do implante durante o período de cicatrização possui relação direta com o nível glicêmico dos pacientes, sendo que o paciente que possuíam pior controle glicêmico apresentavam implantes com menor estabilidade. Estudos pré-clínicos tem demonstrado que animais com diabetes apresentam um retardo na osseointegração em comparação a animais controle sem doença^{9, 10}, e estudos clínicos tem

demonstrado que o diabetes mellitus é um fator de risco para perda de implantes dentários^{11, 12}.

A nicotina presente no tabaco está entre as mais nocivas drogas à saúde humana, diversos estudos já relataram que a mesma causa uma série de alterações, tanto locais, como sistêmicas no organismo, entre elas, inibição de macrófagos, diminuição da quimiotaxia de células inflamatórias, diminuição da agregação plaquetária, que prejudicam a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro¹³⁻¹⁵. Sabe-se que a nicotina também interfere na atividade de fibroblastos e osteoblastos, gerando uma menor formação óssea ao redor dos implantes, piorando sua osseointegração¹⁶. Um estudo pré-clínico mostrou que a nicotina interfere diretamente na osseointegração de enxertos autógenos, já que ratos sistematicamente modificados com nicotina, tiveram uma pior cicatrização do enxerto realizado em relação a ratos controle¹⁷. Uma revisão sistemática avaliou o contato osso implante de implantes colocados em animais que tiveram a injeção de nicotina, em comparação a animais saudáveis, como resultado, os autores mostraram que a nicotina compromete a osseointegração de implantes¹⁸.

Uma abordagem utilizada para acelerar o processo de osseointegração é a utilização de implantes com superfície modificada¹⁹. Essas modificações físico-químicas de superfície visam aumentar a estabilidade do coágulo que serve de guia para o início do processo de osseointegração, promovendo um aumento da propriedade de osteocondução²⁰. Dentre as características de superfície que aumentam a osteocondução dos implantes destaca-se as propriedades de topografia, composição química e molhabilidade²¹.

A superfície modificada por jateamento e ataque ácido e mantida em solução de cloreto de sódio tem demonstrado acelerar e melhorar o processo de osseointegração^{20, 22} e esses eventos tem sido relacionados a manutenção das camadas de óxidos promovido pela presença da solução de cloreto de sódio em contato com a superfície até o momento da instalação dos implantes, o que mantém a camada de óxidos e aumenta a molhabilidade dessa superfície²⁰. Pesquisas tem demonstrado a superioridade dessa superfície em comparação a outros tipos de modificação de superfície que possuem apenas o jateamento e o ataque ácido^{20, 22}.

Baseado nos resultados na literatura que demonstram a influência do Diabetes melitus e da nicotina na osseointegração, achamos importante avaliar se a superfície modificada por jateamento e ataque ácido e mantida em solução de cloreto de sódio interfere na osseointegração de implantes colocados em animais com comprometimento sistêmico.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que implantes com superfície hidrofílica aceleram a osseointegração de implantes em animais com comprometimento sistêmico.

REFERÊNCIAS*

1. Papaspyridakos P, Mokti M, Chen CJ, Benic GI, Gallucci GO, Chronopoulos V. Implant and prosthodontic survival rates with implant fixed complete dental prostheses in the edentulous mandible after at least 5 years: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014; 16(5): 705-17.
2. Galindo-Moreno P, Nilsson P, King P, Worsaae N, Schramm A, Padial-Molina M, et al. Clinical and radiographic evaluation of early loaded narrow-diameter implants: 5-year follow-up of a multicenter prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28(12): 1584-91.
3. Benic GI, Hammerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000*. 2014; 66(1): 13-40.
4. Wang RE, Lang NP. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23 Suppl 6: 147-56.
5. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000*. 2008; 47: 172-92.
6. Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann(R) BoneCeramic, Bio-Oss(R), Puros(R), and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24(5):576-85.
7. Jensen T, Schou S, Svendsen PA, Forman JL, Gundersen HJ, Terheyden H, et al. Volumetric changes of the graft after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios: a radiographic study in minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23(8): 902-10.
8. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*. 2014; 7 Suppl 2:S203-17.
9. Mardas N, Chadha V, Donos N. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21(7): 688-98.
10. Wu J, Li B, Lin X. Histological outcomes of sinus augmentation for dental implants with calcium phosphate or deproteinized bovine bone: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 45(11): 1471-7.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Sesma N, Pannuti C, Cardaropoli G. Retrospective clinical study of 988 dual acid-etched implants placed in grafted and native bone for single-tooth replacement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 27(5): 1243-8.
12. Zinser MJ, Randelzhofer P, Kuiper L, Zoller JE, De Lange GL. The predictors of implant failure after maxillary sinus floor augmentation and reconstruction: a retrospective study of 1045 consecutive implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115(5): 571-82.
13. Antunes AA, Oliveira Neto P, de Santis E, Caneva M, Botticelli D, Salata LA. Comparisons between Bio-Oss((R)) and Straumann((R)) Bone Ceramic in immediate and staged implant placement in dogs mandible bone defects. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(2): 135-42.
14. Liu HY, Zheng H, Hou XP, Zhong WJ, Ying XX, Chai SL, et al. Bio-Oss((R)) for delayed osseointegration of implants in dogs: a histological study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 52(8): 729-34.
15. Pang C, Ding Y, Zhou H, Qin R, Hou R, Zhang G, et al. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. *J Craniofac Surg.* 2014; 25(5): 1698-702.
16. Philipp A, Duncan W, Roos M, Hammerle CH, Attin T, Schmidlin PR. Comparison of SLA(R) or SLActive(R) implants placed in the maxillary sinus with or without synthetic bone graft materials--an animal study in sheep. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25(10): 1142-8.
17. Rickert D, Vissink A, Slot WJ, Sauerbier S, Meijer HJ, Raghoobar GM. Maxillary sinus floor elevation surgery with BioOss(R) mixed with a bone marrow concentrate or autogenous bone: test of principle on implant survival and clinical performance. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(2): 243-7.
18. Jensen SS, Aaboe M, Janner SF, Saulacic N, Bornstein MM, Bosshardt DD, et al. Influence of particle size of deproteinized bovine bone mineral on new bone formation and implant stability after simultaneous sinus floor elevation: a histomorphometric study in minipigs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17(2): 274-85.
19. Mellati E, Chen S, Davies H, Fitzgerald W, Darby I. Healing of Bio-Oss(R) grafted marginal gaps at implants placed into fresh extraction sockets of incisor teeth in dogs: a study on the effect of submerged vs. non-submerged healing. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(5): 553-62.
20. Dos Anjos TL, de Molon RS, Paim PR, Marcantonio E, Marcantonio E, Jr., Faeda RS. Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45(12): 1556-63.

21. Nedir R, Nurdin N, Khoury P, Bischof M. Short implants placed with or without grafting in atrophic sinuses: the 3-year results of a prospective randomized controlled study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016; 18(1): 10-8.
22. Tran DT, Gay IC, Diaz-Rodriguez J, Parthasarathy K, Weltman R, Friedman L. Survival of dental implants placed in grafted and nongrafted bone: a retrospective study in a University Setting. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 31(2): 310-7.
23. De Santis E, Lang NP, Ferreira S, Rangel Garcia I, Jr., Caneva M, Botticelli D. Healing at implants installed concurrently to maxillary sinus floor elevation with Bio-Oss(R) or autologous bone grafts. A histo-morphometric study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28(5): 503-11.
24. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*. 2004; 83(7): 529-33.
25. van Velzen FJ, Ofec R, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM. 10-year survival rate and the incidence of peri-implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: a prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 26(10): 1121-8.
26. Wennerberg A, Jimbo R, Stubinger S, Obrecht M, Dard M, Berner S. Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25(9): 1041-50.
27. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000*. 2017; 73(1): 22-40.
28. Sartoretto SC, Alves AT, Resende RF, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(3): 279-87.
29. Hinkle RM, Rimer SR, Morgan MH, Zeman P. Loading of titanium implants with hydrophilic endosteal surface 3 weeks after insertion: clinical and radiological outcome of a 12-month prospective clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(8): 1495-502.
30. Bornstein MM, Schmid B, Belser UC, Lussi A, Buser D. Early loading of non-submerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface. 5-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2005; 16(6): 631-8.
31. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: a pilot study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2007; 34(1): 78-86.
32. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Herten M, Wieland M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at non-submerged and submerged

chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(1): 64-75.

33. Bornstein MM, Wittneben JG, Bragger U, Buser D. Early loading at 21 days of non-submerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 3-year results of a prospective study in the posterior mandible. *J Periodontol*. 2010; 81(6): 809-18.

34. Morton D, Bornstein MM, Wittneben JG, Martin WC, Ruskin JD, Hart CN, et al. Early loading after 21 days of healing of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: two-year results of a prospective two-center study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010; 12(1): 9-17.

35. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011; 22(4): 349-56.

36. Khandelwal N, Oates TW, Vargas A, Alexander PP, Schoolfield JD, Alex McMahan C. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus--a randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24(1): 13-9.

37. Vasak C, Busenlechner D, Schwarze UY, Leitner HF, Munoz Guzon F, Hefti T, et al. Early bone apposition to hydrophilic and hydrophobic titanium implant surfaces: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25(12): 1378-85.

38. Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol*. 2003; 74(7): 945-56.

39. Grassi S, Piattelli A, de Figueiredo LC, Feres M, de Melo L, Iezzi G, et al. Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces. *J Periodontol*. 2006; 77(10): 1736-43.

40. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19(8): 796-803.

41. Fahmy-Garcia S, van Driel M, Witte-Buoma J, Walles H, van Leeuwen JP, van Osch G, et al. Nell-1, HMGB1 and CCN2 enhance migration and vasculogenesis, but not osteogenic differentiation compared to BMP2. *Tissue Eng Part A*. 2018 ; 24(3-4): 207-21.

42. Cheng H, Jiang W, Phillips FM, Haydon RC, Peng Y, Zhou L, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85A(8): 1544-52.

43. Mansell JP, Shiel AI, Harwood C, Stephens D. Alkaline phosphatase binds tenaciously to titanium; implications for biological surface evaluation

following bone implant retrieval. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 76: 472-6.

44. Rausch-fan X, Qu Z, Wieland M, Matejka M, Schedle A. Differentiation and cytokine synthesis of human alveolar osteoblasts compared to osteoblast-like cells (MG63) in response to titanium surfaces. *Dent Mater*. 2008; 24(1): 102-10.

45. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 74(1): 49-58.

46. Thalji G, Gretzer C, Cooper LF. Comparative molecular assessment of early osseointegration in implant-adherent cells. *Bone*. 2013; 52(1): 444-53.

47. de Oliveira GJ, de Paula LG, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Spolidorio LC, Marcantonio EJr., et al. Effect of avocado/soybean unsaponifiables on osseointegration: a proof-of-principle preclinical in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 29(4): 949-57.