

**UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
PROFESSOR JOSÉ DE SOUZA HERDY
UNIGRANRIO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL**

**ANÁLISE COMPARATIVA HISTOMORFOMÉTRICA DE DOIS DIFERENTES
BIOMATERIAIS DE ORIGEM BOVINA NO AUMENTO DE SEIO MAXILAR
HUMANO**

PROJETO DE PESQUISA

MARCUS VINICIUS NEUMANN BRANDÃO DE CARVALHO

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
PROFESSOR JOSÉ DE SOUZA HERDY
UNIGRANRIO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL

ANÁLISE COMPARATIVA HISTOMORFOMÉTRICA DE DOIS DIFERENTES
BIOMATERIAIS DE ORIGEM BOVINA NO AUMENTO DE SEIO MAXILAR
HUMANO

MARCUS VINICIUS NEUMANN BRANDÃO DE CARVALHO

Projeto de tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia, da
Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO),
como parte dos requisitos para a obtenção do
grau de Doutor em Odontologia
Área de Concentração: Odontologia Clínica e
Experimental

Orientador:
Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Pereira

ANÁLISE COMPARATIVA HISTOMORFOMÉTRICA DE DOIS DIFERENTES
BIOMATERIAIS DE ORIGEM BOVINA NO AUMENTO DE SEIO MAXILAR
HUMANO

MARCUS VINICIUS NEUMANN BRANDÃO DE CARVALHO

Projeto de tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia, da
Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO),
como parte dos requisitos para a obtenção do
grau de Doutor em Odontologia
Área de Concentração: Odontologia Clínica e
Experimental

Aprovada em _____ de _____ de 2022

Banca examinadora

Prof. Dr.

Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr.

Universidade do Grande Rio

Prof. Dr.

Universidade do Grande Rio

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A perda dos elementos dentários leva a uma perda acentuada do osso alveolar devido à ausência de estímulo à neoformação óssea, ainda agravada pela pneumatização do seio maxilar. (MISH, 2008; CONSOLARO & FURQUIM, 2011; KHOURY, 2011; LIM *et al.*, 2021; CAVANCANTI *et al.*, 2018)

A utilização dos implantes dentários tornou-se um recurso cada vez mais comum e o aproveitamento da região posterior como área de apoio das próteses mostrou-se possível a partir da cirurgia de levantamento de seio maxilar com enxertia com osso autógeno ou biomateriais, particulados. (ELANI *et al.*, 2018; TATUM, 1986; BOYNE & JAMES, 1980; FROUM, 2013)

A utilização de osso autógeno é considerada o padrão ouro dos substitutos ósseos devido as suas características osteogênicas, propriedades osteoindutoras e osteocondutoras. No entanto, os autoenxertos são limitados devido à morbidade da área doadora causada por procedimentos cirúrgicos adicionais para captação. (JANICKI & SCHMIDMAIER, 2011; AGHALOO & HADAYA., 2017; RIVARA *et al.*, 2017; CALCEI & RODEO, 2019; WORTMANN *et al.*, 2021)

O emprego de biomateriais naturais ou sintéticos vem sendo utilizado como uma alternativa ao osso autógeno. Dentre eles, os biovidros, xenoenxertos, aloenxertos e enxertos aloplástico. (LA MONACA *et al.*, 2018; BORDEN *et al.*, 2021; BEZERRA *et al.*, 2018; ADALI *et al.*, 2020; YAHAV *et al.*, 2020; GOETZ & PAPAGEORGOU, 2017)

A utilização de biomateriais, quando comparados com osso autógeno, pode apresentar resultados equivalentes na reparação óssea, assim como mostrar uma deficiência no ganho volumétrico. O tempo de enxertia é um fator relevante de análise quanto ao êxito do biomaterial como substituto ósseo. (ZIJDERVERELD *et al.*, 2009; YAMADA *et al.*, 2017)

A resposta clínica desses biomateriais mostra-se na sua capacidade de promover reparo ósseo. A propriedade osteocondutora desses materiais é sua principal característica na formação de andaimes que permitirão a infiltração de células precursoras ósseas e sua diferenciação em osso neoformado. (BORDEN *et al.*, 2021; CALCEI & RODEO, 2019; CHAVDA & LEVIN, 2017)

É possível observar misturas de biomateriais sintéticos com osso autógeno ou fatores de crescimento, no sentido de buscar ganho de osteogênicidade e/ou osteoindução. Porém os resultados não costumam mostrar uma regularidade no reparo ósseo devido à necrose ou apoptose sofridas pelo osso colido. (YAMADA *et al.*, 2017)

O xenoenxerto tem um comportamento clínico comparável ao osso autógeno. Possui características próprias dentre os biomateriais, uma vez que não sofre reabsorção, funcionando como um arcabouço permanente com propriedade osteocondutora. Quando comparado aos demais biomateriais apresentou, após 06 meses, a menor perda volumétrica, o osso neoformado em contato com o material de enxerto residual e interconexão entre as partículas ósseas (MERLI *et al.*, 2013; NISHIMOTO *et al.*, 2019; CANELLAS *et al.*, 2021; PESCE *et al.*, 2021)

Em estudos que compararam o xenoenxerto bovino com outros biomateriais é possível observar que o Bio-Oss® apresenta formação óssea lamelar bem organizada e vascularizada. (PEREIRA *et al.*, 2020; BONARDI *et al.*, 2017)

Um outro xenoenxerto bovino disponível é o Cerabone® que vem mostrando uma capacidade de reparo ósseo bastante animadora, quando comparada a outros biomateriais. O tamanho de suas partículas, porosidade e estrutura cristalina são atribuídos ao processo de purificação e seu comportamento clínico assemelha-se ao Bio-Oss® (RADETIC *et al.*, 2021; FABRICKY *et al.*, 2021; TRAJKOVSKI *et al.*, 2018; KAPOGIANNI *et al.*, 2019)

O tamanho das partículas influenciou no reparo ósseo na enxertia de seio maxilar, após período de até 4 anos, e mostrou que houve uma perda volumétrica maior do Bio-Oss®, quando comparado ao Cerabone®, o que é atribuída a uma difusão gradual de íons de cálcio, presente no biomaterial. (RIACHI *et al.*, 2012; YAMADA *et al.*, 2017; KAMOLRATANAKUL *et al.*, 2022)

No processo de purificação, o tecido ósseo bovino Bio-Oss® é realizado a partir de um aquecimento até 300°C e depois ocorre um banho em NaOH para a inativação completa de proteínas e patógenos, gerando uma superfície mais fibrosa. Já o Cerabone® é purificado em um aquecimento a temperaturas superiores a 1.200°C, o que produz um cristal puro de HA sinterizada, mais porosa e mais semelhante ao osso humano. (YAMADA *et al.*, 2017; KAYAREVIC *et al.*, 2018; PANAGIOTOU *et al.*, 2015)

2. JUSTIFICATIVA

Diferentes substitutos ósseos vêm sendo utilizados com o objetivo de ganhar um volume ósseo para apoiar os implantes nas áreas mais exigidas no suporte de uma futura prótese superior. Assim, este estudo se justifica por avaliar comparativamente dois substitutos ósseos de origem bovina que têm mostrado frequentemente taxas de neoformação óssea satisfatórias, quando utilizados em enxertias de seios maxilares.

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar histomorfometricamente a neoformação óssea que ocorre quando utilizados os biomateriais Bio-Oss® e Cerabone®, após 6 meses de reparo ósseo em cirurgia de elevação de seio maxilar.

4. HIPÓTESE

Hipótese nula (Ho):

Não haver semelhança na neoformação óssea nos enxertos de seio maxilar, quando comparados os biomateriais Bio-Oss® e Cerabone®.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo será submetido ao Comitê de Ética em pesquisa por meio da Plataforma Brasil, para apreciação. Após parecer favorável, os voluntários catalogados na clínica da Faculdade de Odontologia da UNIGRANRIO serão convidados. Os que aceitarem, assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido junto aos pesquisadores. Além disso, toda pesquisa será conduzida de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e seguindo as normas da declaração CONSORT, através do *check list* para assegurar a qualidade da avaliação. (SCHULZ *et al.*, 2010)

5.1 Número de amostras para pesquisa

O número de seios maxilares mínimo para a condução da pesquisa foi determinado através de um *power test* realizado no *website* <http://calculamostral.bauru.usp.br/>, onde foi aplicado um erro beta de 20% e alfa de 5%. O desvio padrão utilizado foi de 9,9 com a diferença entre as médias de 14,8, seguindo estudos prévios (MENDES, 2022). Todo estudo foi conduzido por um teste monocaudal, resultando em um número mínimo de 9 seios maxilares para cada grupo a ser estudado.

5.2 Critérios de inclusão

Serão incluídos os voluntários que apresentarem necessidade de reconstrução da altura óssea da região posterior maxilar e com altura residual óssea no soalho do seio maxilar menor que 5 mm, determinado por tomografia computadorizada *cone beam* prévia.

5.3 Critérios de exclusão

Os pacientes serão excluídos se apresentarem doença periodontal não controlada; doenças sistêmicas não controladas; patologias sinusais; fumantes; com raízes residuais no seio maxilar, assim como irradiados na região de cabeça e pescoço para tratamento de câncer.

5.4 Randomização

A escolha de qual biomaterial será enxertado em cada seio maxilar será conduzido por um assistente clínico e realizado no *website* "<http://www.random.org>".

5.5 Grupos a serem avaliados

Após adequação nos critérios de inclusão e exclusão, os voluntários serão alocados em dois grupos:

Grupo 1: Seios maxilares enxertados com Cerabone®

Grupo 2: Seios maxilares enxertados com Bio-Oss®

5.6 Procedimento cirúrgico

Todo procedimento cirúrgico será realizado através de um rigoroso protocolo asséptico, incluindo esterilização de todo material cirúrgico, delimitação da área a ser operada com campos estéreis e uso de aventais e luvas estéreis. Todos os procedimentos serão realizados na clínica da Faculdade de Odontologia da

UNIGRANRIO. O acesso ao seio maxilar será realizado também por anestesia local com os mesmos anestésicos propostos e de acordo com a técnica preconizada por Boyne e James (BOYNE & JAMES, 1980), sob anestesia local com Lidocaína com adrenalina 1:100.000 (DFL – Jacarepaguá/RJ) ou Mepivacaína com adrenalina 1:100.000 (DFL – Jacarepaguá/RJ) para pacientes alérgicos. Com uma lâmina nº 15 (Solidor® - Barueri/SP) acoplada a um cabo de bisturi, uma incisão crestal será realizada no osso maxilar para exposição da parede óssea lateral. Após, com uma broca diamantada esférica nº 8 (KG Sorensen – Cotia/SP), sob irrigação copiosa com soro fisiológico 0.9% (ADV – Nova Odessa/SP), uma fenestração será feita para acesso à membrana do seio maxilar. Elevadores da membrana sinusal (Neodent – Curitiba/Brasil) serão utilizados para o cuidadoso processo de elevação da mesma onde, a seguir, se enxertará o local com o enxerto ósseo proposto (Fig. 3). As feridas serão re

5.7 Biópsias

No momento da instalação dos implantes, serão realizadas biópsias do material enxertado por meio de brocas trefinas de 3.0 mm de diâmetro (MK Life – Porto Alegre/Brasil) e acondicionadas em solução de formalina tamponada 10%, PH = 7, por 48 horas mantendo a direção ápico-coronal.

5.8 Análise histomorfométrica

Serão obtidos 4 cortes de cada biópsia. Os cortes serão corados com hematoxilina e eosina para a análise morfométrica da neoformação do tecido ósseo, do tecido conjuntivo e do biomaterial remanescente no seio maxilar dos pacientes estudados. As lâminas serão codificadas em 3 áreas: leito, intermediário e apical de acordo com (PEREIRA *et al.*, 2017) e examinadas através de um microscópio de luz com objetiva de 12,5X por um único avaliador. Não serão avaliados os leitos receptores das peças. As imagens serão obtidas com uma câmera digital (JVC TK1270 Color Video Câmera) acoplada ao microscópio e analisadas por meio da grade de Merz, de acordo com (PEREIRA *et al.*, 2022). As 3 imagens, com a grade anexada, serão montadas no programa PowerPoint for Mac (Microsoft®) onde serão contados os pontos referentes a serem analisados para, enfim, obter o percentual de osso neoformado, de tecido conjuntivo e biomaterial remanescente da amostra.

5.9 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk será realizado para determinar a homocedasticidade dos resultados. Após, o teste estatístico comparativo mais adequado será empregado tendo como nível de significância $p < 0,05$.

6. Riscos e Benefícios

A participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas tendo como riscos decorrentes da cirurgia classificados como moderados, pois serão realizados procedimentos de nível ambulatorial e exames imaginológicos com finalidade de diagnóstico. Para tanto, todas as medidas preventivas durante os procedimentos serão tomadas para minimizar qualquer risco ou incômodo. Contudo, infecção do seio maxilar operado, sinusites, absorção do material enxertado decorrente ou não do procedimento cirúrgico e dos cuidados pós-operatórios podem ocorrer. Caso aconteça, o pesquisador tomará todas as medidas necessárias para sanar os problemas e refazer todo o procedimento. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade

O participante desta pesquisa terá nenhum benefício direto de obter a altura óssea necessária para a instalação dos implantes dentais. Entretanto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes sobre a forma da reparação óssea dos devidos biomateriais em reconstruções de seios maxilares, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa viabilizar uma alternativa para as reconstruções sinusais, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.

7. RESULTADOS ESPERADOS

Determinar a semelhança do comportamento clínico entre xenoenxertos de origem bovina e oferecer uma alternativa viável de um substituto ósseo para a técnica de enxertia de seio maxilar.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adalı E, Yüce MO, Günbay T, Günbay S. Does Concentrated Growth Factor Used With Allografts in Maxillary Sinus Lifting Have Adjunctive Benefits? *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Jan;79(1):98-108. doi: 10.1016/j.joms.2020.07.217. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32866488.

Aghaloo TL, Hadaya D. Basic Principles of Bioengineering and Regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Feb;29(1):1-7. doi: 10.1016/j.coms.2016.08.008. PMID: 27890223; PMCID: PMC5540321.

Bezerra BT, Pinho JNA, Figueiredo FED, Brandão JRMCB, Ayres LCG, da Silva LCF. Autogenous Bone Graft Versus Bovine Bone Graft in Association With Platelet-Rich Plasma for the Reconstruction of Alveolar Clefts: A Pilot Study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019 Jan;56(1):134-140. doi: 10.1177/1055665618770194. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29649372.

Bonardi JP, Pereira RDS, Boos Lima FBDJ, Faverani LP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Prospective and Randomized Evaluation of ChronOS and Bio-Oss in Human Maxillary Sinuses: Histomorphometric and Immunohistochemical Assignment for Runx 2, Vascular Endothelial Growth Factor, and Osteocalcin. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Feb;76(2):325-335. doi: 10.1016/j.joms.2017.09.020. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29100829.

Borden M, Westerlund LE, Lovric V, Walsh W. Controlling the bone regeneration properties of bioactive glass: Effect of particle shape and size. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022 Apr;110(4):910-922. doi: 10.1002/jbm.b.34971. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34936202; PMCID: PMC9305884.

Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980 Aug;38(8):613-6. PMID: 6993637.

Calcei JG, Rodeo SA. Orthobiologics for Bone Healing. *Clin Sports Med*. 2019 Jan;38(1):79-95. doi: 10.1016/j.csm.2018.08.005. PMID: 30466724.

Canellas JVDS, Drugos L, Ritto FG, Fischer RG, Medeiros PJD. Xenograft materials in maxillary sinus floor elevation surgery: a systematic review with network

meta-analyses. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Sep;59(7):742-751. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.02.009. Epub 2021 Feb 23. PMID: 34120778.

Cavalcanti MC, Guirado TE, Sapata VM, Costa C, Pannuti CM, Jung RE, César Neto JB. Maxillary sinus floor pneumatization and alveolar ridge resorption after tooth loss: a cross-sectional study. *Braz Oral Res.* 2018 Aug 6;32:e64. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2018.vol32.0064. PMID: 30088551.

Chavda S, Levin L. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2018 Feb;44(1):74-84. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00053. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29135351.

Consolaro A, Furquim L. Mecânica intrusiva gera forças de inclinação e estímulos ortopédicos com reposicionamento dentário e remodelação óssea simultâneos. *Dental Press J Orthod.* 2011 Sept-Oct;16(5):20-9.

Elani HW, Starr JR, Da Silva JD, Gallucci GO. Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999-2016, and Projections to 2026. *J Dent Res.* 2018 Dec;97(13):1424-1430. doi: 10.1177/0022034518792567. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30075090; PMCID: PMC6854267.

Fabricky MMC, Gabor AG, Milutinovici RA, Watz CG, Avram Ș, Drăghici G, Mihali CV, Moacă EA, Dehelean CA, Galuscan A, Buzatu R, Duma VF, Negrutiu ML, Sinescu C. Scaffold-Type Structure Dental Ceramics with Different Compositions Evaluated through Physicochemical Characteristics and Biosecurity Profiles. *Materials (Basel).* 2021 Apr 27;14(9):2266. doi: 10.3390/ma14092266. PMID: 33925656; PMCID: PMC8124461.

Foroum, Stuart J. **Complicações em Implantodontia Oral: etiologia e tratamento.** Ed. Santos. São Paulo, 2013.

Gotz W, Papageorgiou SN. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Synthetic Hydroxyapatite Bone Substitutes for Oral and Maxillofacial Grafting. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(1):95-106. doi: 10.2174/1389201017666161202103218. PMID: 27915980.

Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 2:S77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724186.

Jerbić Radetić AT, Zoričić Cvek S, Tomas M, Erjavec I, Oguić M, Perić Kačarević Ž, Cvijanović Pelozo O. CSBD Healing in Rats after Application of Bovine Xenogeneic Biomaterial Enriched with Magnesium Alloy. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23;22(16):9089. doi: 10.3390/ijms22169089. PMID: 34445794; PMCID: PMC8396602.

Kamolratanakul, P., Mattheos, N., Yodsanga, S., & Jansisyanont, P. The impact of deproteinized bovine bone particle size on histological and clinical bone healing outcomes in the augmented sinus: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. (2022).

Kapogianni E, Barbeck M, Jung O, Arslan A, Kuhnel L, Xiong X, Krastev R, Friedrich RE, Schnettler R, Fienitz T, Rothamel D. Comparison of Material-mediated Bone Regeneration Capacities of Sintered and Non-sintered Xenogeneic Bone Substitutes via 2D and 3D Data. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec;33(6):2169-2179. doi: 10.21873/invivo.11719. PMID: 31662553; PMCID: PMC6899141.

khoury, Fouad. **Aumento Ósseo em Implantodontia**. Editora Quintessence. São Paulo, 2011.

La Monaca G, Iezzi G, Cristalli MP, Pranno N, Sfasciotti GL, Voza I. Comparative Histological and Histomorphometric Results of Six Biomaterials Used in Two-Stage Maxillary Sinus Augmentation Model after 6-Month Healing. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 27;2018:9430989. doi: 10.1155/2018/9430989. PMID: 30050947; PMCID: PMC6040296.

Lim HC, Kim S, Kim DH, Herr Y, Chung JH, Shin SI. Factors affecting maxillary sinus pneumatization following posterior maxillary tooth extraction. *J Periodontal Implant Sci*. 2021 Aug;51(4):285-295. doi: 10.5051/jpis.2007220361. PMID: 34387048; PMCID: PMC8367647

Mendes BC, Pereira RDS, Mourao C, Montemezzi P, Santos AMS, Moreno JML, et al. Evaluation of Two Beta-Tricalcium Phosphates with Different Particle

Dimensions in Human Maxillary Sinus Floor Elevation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Materials* (Basel) 2022;15.

Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Rotundo R, Nieri M. Autogenous bone versus deproteinised bovine bone matrix in 1-stage lateral sinus floor elevation in the severely atrophied maxilla: a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2013 Spring;6(1):27-37. PMID: 23513200.

Mish, Carl E. **Implantes dentais contemporâneos**. 3ª edição, Ed. Elsevier, 2008.

Nishimoto M, Kan JK, Rungcharassaeng K, Roe P, Lozada JL. Histomorphometric Analysis of Maxillary Sinus Grafts: A Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019 Feb 26. doi: 10.11607/jomi.6213. Epub ahead of print. PMID: 31170275.

Panagiotou D, Özkan Karaca E, Dirikan İpçi Ş, Çakar G, Olgaç V, Yılmaz S. Comparison of two different xenografts in bilateral sinus augmentation: radiographic and histologic findings. *Quintessence Int*. 2015 Jul-Aug;46(7):611-9. doi: 10.3290/j.qi.a33686. PMID: 25699296.

Pereira RDS, Bonardi JP, Ouverney FRF, Campos AB, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. The new bone formation in human maxillary sinuses using two bone substitutes with different resorption types associated or not with autogenous bone graft: a comparative histomorphometric, immunohistochemical and randomized clinical study. *J Appl Oral Sci*. 2020 Dec 18;29:e20200568. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0568. PMID: 33331393; PMCID: PMC7799149.

Pereira RS, Gorla LF, Boos FBJD, Okamoto R, Garcia Júnior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Apr;46(4):503-510. doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.002. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28185708.

Pereira RS, Mourão CF, Piatelli A, Romanos GE, Mandes BC, Giubilato F, Montemezzi P, Conforte JJ, Griza GL, Bonardi JP, Hochuli-Vieira E. Which Histometric Analysis Approach is more Reliable for Assessing Histological Bone Tissue Samples? *Medicina* 2022; 58, 1364.

Perić Kačarević Z, Kavehei F, Houshmand A, Franke J, Smeets R, Rimashevskiy D, Wenisch S, Schnettler R, Jung O, Barbeck M. Purification processes of xenogeneic bone substitutes and their impact on tissue reactions and regeneration. *Int J Artif Organs*. 2018 Nov;41(11):789-800. doi: 10.1177/0391398818771530. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29707988.

Pesce P, Menini M, Canullo L, Khijmatgar S, Modenese L, Gallifante G, Del Fabbro M. Radiographic and Histomorphometric Evaluation of Biomaterials Used for Lateral Sinus Augmentation: A Systematic Review on the Effect of Residual Bone Height and Vertical Graft Size on New Bone Formation and Graft Shrinkage. *J Clin Med*. 2021 Oct 27;10(21):4996. doi: 10.3390/jcm10214996. PMID: 34768518; PMCID: PMC8584826.

Riachi F, Naaman N, Tabarani C, Aboelsaad N, Aboushelib MN, Berberi A, Salameh Z. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. *Int J Dent*. 2012;2012:737262. doi: 10.1155/2012/737262. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22899930; PMCID: PMC3415107.

Rivara F, Negri M, Lumetti S, Parisi L, Toffoli A, Calciolari E, Manfredi E, Macaluso GM. Maxillary Sinus Floor Augmentation Using an Equine-Derived Graft Material: Preliminary Results in 17 Patients. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9164156. doi: 10.1155/2017/9164156. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29209631; PMCID: PMC5676360.

Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010;11:32.

Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986 Apr;30(2):207-29. PMID: 3516738.

Trajkovski B, Jaunich M, Müller WD, Beuer F, Zafiropoulos GG, Houshmand A. Hydrophilicity, Viscoelastic, and Physicochemical Properties Variations in Dental Bone Grafting Substitutes. *Materials (Basel)*. 2018 Jan 30;11(2):215. doi: 10.3390/ma11020215. PMID: 29385747; PMCID: PMC5848912.

Wortmann DE, Klein-Nulend J, van Ruijven LJ, Schortinghuis J, Vissink A, Raghoobar GM. Incorporation of anterior iliac crest or calvarial bone grafts in reconstructed atrophied maxillae: A randomized clinical trial with histomorphometric

and micro-CT analyses. Clin Implant Dent Relat Res. 2021 Jun;23(3):492-502. doi: 10.1111/cid.13012. Epub 2021 May 30. PMID: 34056848; PMCID: PMC8362136.

Yahav A, Kurtzman GM, Katzap M, Dudek D, Baranes D. Bone Regeneration: Properties and Clinical Applications of Biphasic Calcium Sulfate. Dent Clin North Am. 2020 Apr;64(2):453-472. doi: 10.1016/j.cden.2019.12.006. Epub 2020 Jan 18. PMID: 32111280.

Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. J Prosthodont Res. 2018 Apr;62(2):152-161. doi: 10.1016/j.jpor.2017.08.010. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28927994.

Zijderveld SA, Schulten EA, Aartman IH, ten Bruggenkate CM. Long-term changes in graft height after maxillary sinus floor elevation with different grafting materials: radiographic evaluation with a minimum follow-up of 4.5 years. Clin Oral Implants Res. 2009 Jul;20(7):691-700. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01697.x. PMID: 19453567.