

# ESTUDO COMPARATIVO DA BIOCOMPATIBILIDADE DE MATERIAIS CERÂMICOS DIVERSOS EM TECIDO CONJUNTIVO SUB-CUTÂNEO DE RATOS\*

COMPARATIVE STUDY OF VARIOUS CERAMICS MATERIALS  
IN SUBCUTANEOUS CONNECTIVE TISSUE OF RATS\*

Sebastião Luiz Aguiar GREGHI\*\*

Aguinaldo CAMPOS JUNIOR.\*\*\*

---

**A**valiou-se comparativamente a biocompatibilidade de diversas cerâmicas fosfato de cálcio, dentre as quais uma desenvolvida na FOB-USP, implantadas no tecido conjuntivo subcutâneo de ratos. Os períodos de avaliação foram de 1, 2 e 12 meses. Concluiu-se que estas cerâmicas, de modo geral, são biocompatíveis, mas pode existir uma variação da resposta orgânica em função de variáveis como o tamanho das partículas, pequenas variações na composição do material e até mesmo na dependência do local em que o material será utilizado.

UNITERMOS: Materiais sintéticos; Materiais cerâmicos; Cerâmicas fosfato de cálcio; Hidroxiapatita; Biocerâmicas; Materiais aloplásticos.

---

---

\* Extraído de Tese de Doutorado, Periodontia- FOB-USP, 1991

\*\* Professor Doutor da Disciplina de Periodontia do Depto de Prótese da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP.

\*\*\* Professor Associado da Disciplina de Periodontia do Depto de Prótese da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP

## INTRODUÇÃO

Há muito tempo, busca-se na Periodontia o desenvolvimento de técnicas terapêuticas que possibilitem a paralisação dos eventos inflamatórios destrutivos da doença periodontal e a regeneração das estruturas já perdidas neste processo.

Dentre os resultados que se obtém com as múltiplas técnicas conhecidas, estes nem sempre nos satisfazem totalmente, permanecendo muitas vezes situações anti-estéticas ou situações favoráveis à reinstalação da inflamação gengival, que podem reincidir na doença periodontal ativa. Em função desses inconvenientes, o ideal da terapia periodontal é ainda restabelecer integralmente os tecidos destruídos, e é neste sentido que as técnicas regenerativas vêm sendo intensamente pesquisadas.

Muitos materiais já foram utilizados na tentativa de promover essa total recomposição dos tecidos periodontais, ou seja, a neoformação óssea, cementária e de um ligamento funcionalmente orientado, mas vários desses materiais foram descartados por não apresentarem resultados consistentes e assim, novos materiais tem sido desenvolvidos e testados.

À partir da década de 70, muitos estudiosos desta área despertaram interesse por um grupo de materiais sintéticos compreendido pelas cerâmicas à base de fosfato de cálcio (principalmente hidroxiapatitas e fosfato tricálcico) e sobretudo a partir de 1980 houve uma enorme quantidade de estudos avaliando as propriedades dessas cerâmicas. Esses materiais são considerados até o presente, pela grande maioria dos pesquisadores, como os materiais sintéticos mais compatíveis com o tecido ósseo<sup>21</sup>, talvez pelo fato de se constituírem quimicamente de elementos comuns ao osso (Ca e PO<sub>4</sub>)<sup>20</sup>, permitindo uma integração real aos tecidos mineralizados.<sup>2,9,13,14,20</sup>

Devido à essa característica, essas cerâmicas apresentam um amplo espectro de utilização, sendo empregadas na reconstrução plástica de deformidades faciais<sup>5,11</sup>, no preenchimento de alvéolos como medida profilática da reabsorção alveolar pós-extração<sup>9,12,25</sup>, no aumento de rebordos alveolares atroficos<sup>4,6,10,17</sup>, no preenchimento de cavidades císticas e tumorais<sup>19</sup>, na obturação de condutos radiculares de dentes com ápices incompletos<sup>8</sup> como agente capeador pulpar direto<sup>18</sup> e sobretudo no preenchimento de lesões periodontais.<sup>1,16,23,26,27,28,31,32</sup>

Obviamente ao se considerar todos os materiais utilizados como enxerto nas técnicas regenerativas periodontais, parece-nos claro que o tecido ósseo autógeno, em especial em neoformação<sup>24</sup>, é o que melhor satisfaz as propriedades necessárias à um material para este objetivo, entretanto as cerâmicas à base de fosfato de cálcio colocam-se como uma valiosa opção à ser explorada e para isso requer-se o conhecimento de suas propriedades, indicações e limitações.

Os resultados apresentados na literatura, com o emprego dessas cerâmicas, nas várias áreas de utilização, mostram-se muitas vezes diferentes<sup>16</sup> e por vezes até conflitantes, em função de múltiplas variáveis, mas o princípio básico que qualquer material deve apresentar é o da biocompatibilidade para que após a receptividade biológica possa então exercer sua função estimuladora na região aplicada.

O propósito deste estudo foi comparar a biocompatibilidade de uma hidroxiapatita elaborada na FOB-USP (HA-FOB) com outras HA já amplamente estudadas. Para tanto, analisou-se a compatibilidade em termos de resposta inflamatória provocada pelo contato desses materiais com o tecido conjuntivo subcutâneo, em animais de experimentação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo três cerâmicas sintéticas à base de fosfato de cálcio, sob a forma de HA (Interpore-200, Bioapatite e HA-FOB), esmalte dental humano na forma de "pó" e "particulado" e esponja de P.V.C., foram implantados no tecido conjuntivo subcutâneo, da região dorsal de 50 ratos (*Rattus Norvegicus var. Albinus Rodentia Mammalia*).

A HA-FOB elaborada na FOB-USP, foi fabricada segundo o processo descrito por TISELIUS, A. et al<sup>29</sup> apud LEVIN, O.<sup>22</sup> e constitui-se de uma hidroxiapatita composta de partículas densas bem pequenas ("pó") que são agregados de diminutos cristais.

O INTERPORE-200 (Interpore International, Irvine-U.S.A.) é uma HA porosa, não reabsorvível advinda do coral, com partículas entre 425 e 600 um e porosidade média de 200 um<sup>30</sup>.

A BIOAPATITE (Pred, Levallois-Perret, France) é uma HA sintética, porosa "semi-reabsorvível"<sup>2, 3, 15</sup> que foi esmagada adquirindo também a disposição em "pó".

O esmalte dental foi utilizado por se constituir aproximadamente de 98% de HA natural. Para a obtenção desse material, inicialmente selecionou-se molares com coroas íntegras. Então com pontas diamantadas longas separou-se a coroa da raiz ao nível da junção amelo-cementária e com pontas diamantadas esféricas procedeu-se ao desgaste da dentina coronária, correspondendo ao teto e paredes laterais da câmara pulpar, até que restasse uma coroa translúcida, ou seja, composta exclusivamente por esmalte. Este ato foi realizado cuidadosamente para que nenhuma porção dentinária permanecesse. Em seguida as coroas em esmalte foram tratadas de duas maneiras: parte do material foi esmagado em prensa para a obtenção de um material particulado de granulometria variada sendo que as partículas maiores chegavam próximo de 1,5 mm (média de 875  $\mu$ m); a outra parte das coroas foi desgastada por pontas em alta rotação e todo o "líquido esbranquiçado" resultante foi aparado em uma bandeja e colocado em uma estufa à 65°C por 24 hs para a evaporação da H<sub>2</sub>O. Como produto final restou apenas um "pó" de esmalte com granulometria extremamente reduzida. A esponja de PVC (Vulcan, Sao Paulo) foi utilizada na forma de pequenos discos com 4 mm de diâmetro e 3 mm de espessura, como um controle positivo de reação granulomatosa<sup>7</sup>.

A quantidade de cada material foi dosada em uma matriz com dimensões semelhantes à esponja de PVC de forma que o volume dos materiais fosse também semelhante. Com exceção do INTERPORA-200 que fôra esterilizado pelo fabricante, todos os demais foram esterilizados em estufa à 170°C por 2 hs.

As cerâmicas fosfato de cálcio foram analisadas após 1, 2 e 12 meses, enquanto os demais materiais após 1 e 2 meses, quando então os animais foram sacrificados para a realização das biópsias.

Cada peça obtida, foi inicialmente fixada em formalina a 10% por 24 hs e após uma lavagem em H<sub>2</sub>O corrente por 5 hs, as peças foram colocadas em Solução de Morse até que ocorresse a completa descalcificação das cerâmicas e do esmalte, controle este realizado com a tomada de radiografias periódicas. Após esta etapa, as peças foram incluídas em parafina e cortadas com uma espessura de 6  $\mu$ m e coradas ao HE, segundo a técnica convencional.

Dois tipos de estudos histológicos foram realizados: um qualitativo, através da análise histopatológica e outro quantitativo (volumetria de pontos) em microscópio Leitz-Dioplan, equipado com objetiva de imersão 100x e aumento final de 1021x (corrigida pela escala Leitz). Uma das oculares foi equipada com um "grid" Leitz 10x10 linhas, oferecendo 100 pontos de intersecção. Para cada material analisado, a quantidade mínima de contagem de pontos foi de 2.500, para a redução da porcentagem de erro na leitura. Desta forma utilizando-se a Microestereologia (volumetria de pontos) é possível deduzir a composição volumétrica de células e estruturas do tecido conjuntivo circunjacente aos vários materiais.

## RESULTADOS

Os resultados da análise histopatológica realizada com 30 e 60 dias, de todos os materiais e com 12 meses apenas para as cerâmicas sintéticas, estão expressos nas tabelas I, II e III respectivamente:

TABELA I - Avaliação histopatológica da resposta inflamatória após a implantação dos materiais, no período experimental de 1 mês. Médias dos escores.

Resposta Biológica	1	2	3	4	5	6
Infiltrado Inflamatório						
neutrófilo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
eosinófilo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
linfócito	0,4	0,4	0,4	1,2	0,4	2,0
plasmócito	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
macrófago	1,0	1,6	1,6	2,0	1,0	3,0
cél. gigante	1,0	2,2	1,8	3,0	0,5	3,0
Alterações Vasculares						
hiperemia	1,0	0,6	1,0	1,0	0,8	1,0
hemorragia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
trombose	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
edema	1,0	1,0	1,0	1,6	0,0	0,0
prolif. vascular	0,2	1,4	0,6	1,0	0,0	0,0
Fibrosamento	1,2	2,2	2,0	1,0	1,6	1,0

Materiais: 1-Interpore-200, 2-HA-Bioq., 3-Bioapatite, 4-Esponja PVC, 5-Esmalte granulado, 6-Esmalte pó  
Resposta biológica: 0-ausente, 1-discreto, 2-moderado, 3-intenso

TABELA II - Avaliação histopatológica da resposta inflamatória após a implantação dos materiais, no período experimental de 2 mês. Médias dos escores.

Resposta Biológica	1	2	3	4	5	6
<b>Infiltrado Inflamatório</b>						
neutrófilo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
eosinófilo	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
linfócito	0,6	0,4	0,4	1,0	0,0	1,0
plasmócito	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0
macrófago	1,0	1,0	1,2	2,6	0,7	2,8
cél. gigante	1,0	1,6	2,8	3,0	0,7	3,0
<b>Alterações Vasculares</b>						
hiperemia	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0,8
hemorragia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
trombose	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
edema	0,2	0,4	0,2	1,2	0,0	0,0
prolif. vascular	0,2	1,0	1,0	0,4	0,0	0,0
Fibrosamento	1,0	2,4	1,0	1,8	2,4	1,2

Materiais: 1-Interpore-200, 2-HA-Bioq., 3-Bioapatite, 4-Esponja PVC, 5-Esmalte granulado, 6-Esmalte pó  
Resposta biológica: 0-ausente, 1-discreto, 2-moderado, 3-intenso

TABELA III - Avaliação histopatológica da resposta inflamatória após a implantação dos materiais, no período experimental de 12 meses. Médias dos escores.

Resposta Biológica	1	2	3
<b>Infiltrado Inflamatório</b>			
neutrófilo	0,0	0,0	0,0
eosinófilo	0,0	0,0	0,0
linfócito	0,0	0,0	0,0
plasmócito	0,0	0,0	0,0
macrófago	0,5	0,5	0,9
cél. gigante	1,0	1,0	1,2
<b>Alterações Vasculares</b>			
hiperemia	0,0	0,0	0,0
hemorragia	0,0	0,0	0,0
trombose	0,0	0,0	0,0
edema	0,0	0,0	0,0
prolif. vascular	0,0	0,0	0,0
Fibrosamento	3,0	3,0	3,0

Materiais: 1-Interpore-200, 2-HA-Bioq., 3-Bioapatite,  
Resposta biológica: 0-ausente, 1-discreto, 2-moderado, 3-intenso

Em relação ao material utilizado como controle positivo de indução de reação granulomatosa (esponja de PVC) pôde-se destacar uma grande presença de macrófagos e células gigantes multinucleadas no tecido conjuntivo adjacente após 30 dias, e este padrão manteve-se também na análise de 60 dias. O grau de fibrosamento variou entre discreto e moderado. Para o esmalte "particulado", chamou-nos a atenção uma reação extremamente benigna, isto é, tanto na avaliação de 30 quanto na de 60 dias, todos os parâmetros considerados apresentaram-se discretos, exceto o fibrosamento que evoluiu de discreto/moderado para moderado/intenso. Contrariamente, para o esmalte "pó" destacou-se a presença de grande quantidade de linfócitos, macrófagos e células gigantes; embora aos 60 dias tenha havido uma diminuição desses elementos, os escores ainda se mantiveram muito elevados. Este quadro caracterizou a formação de um granuloma do tipo corpo estranho ou imunogranuloma (reação imunológica severa). Esta reação exacerbada presente apenas para este material, refletiu-se clinicamente como uma protuberância no dorso dos animais.

No acompanhamento de 30 e 60 dias e 12 meses realizado para o INTERPORE-200 verificou-se que esta cerâmica induziu inicialmente uma reação muito discreta que com o passar do tempo tornou-se mais discreta ainda. Apenas o fibrosamento modificou-se de discreto (30 e 60 dias) para intenso (12 meses). Para a BIOAPATITE, notou-se uma presença importante de macrófagos e células gigantes multinucleadas aos 30 e 60 dias; após 12 meses embora a quantidade desses elementos fosse discreta, comparativamente entre as 3 cerâmicas sintéticas utilizadas no estudo, esta foi a que apresentou escores médios mais elevados. Após este período o fibrosamento foi intenso. A HA-BIOQ mostrou-se inicialmente com escores altos para macrófagos e células gigantes e algumas alterações vasculares, sobretudo proliferação vascular. Aos 60 dias houve uma diminuição desse quadro e aos 12 meses a reação apresentou-se extremamente semelhante à induzida pelo INTERPORE-200, ou seja, um fibrosamento intenso com pouquíssimas células. A análise histológica quantitativa (volumetria de pontos) foi realizada com a finalidade de propiciar uma comparação objetiva dos componentes teciduais circunjacentes aos diversos materiais. Estes resultados estão expressos nos gráficos 1.1 e 1.2 para a análise de 30 dias, 2.1 e 2.2 para a análise de 60 dias e 3.1 e 3.2 para a análise de 12 meses.

## DISCUSSÃO

Este tipo de teste deve ser considerado preliminar para

inflamatória, e por ser uma forma de material relativamente disponível, se se apresentassem semelhantes às cerâmicas fosfato de cálcio sintéticas

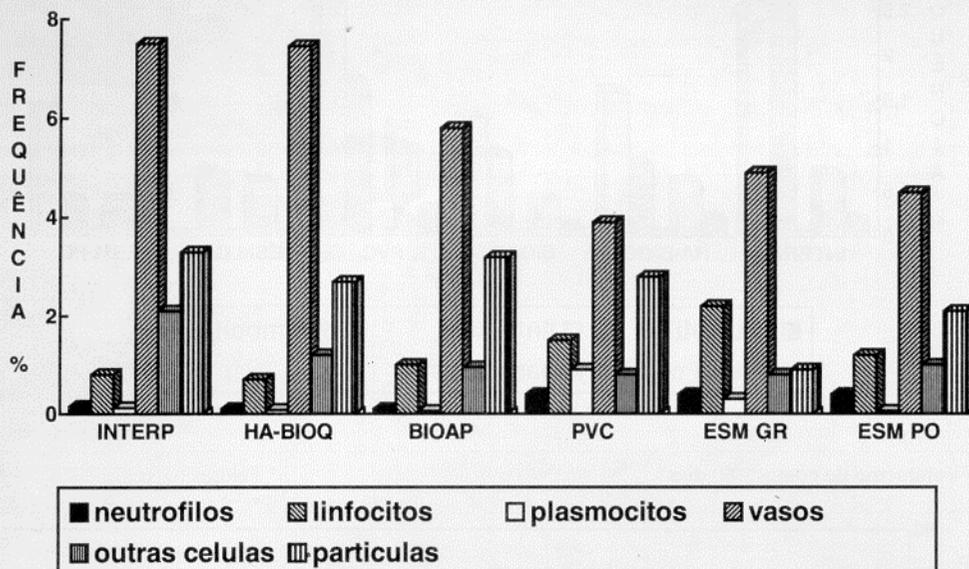


GRÁFICO 1.1 - Volumetria de pontos - 30 dias\*

\* valores baixos

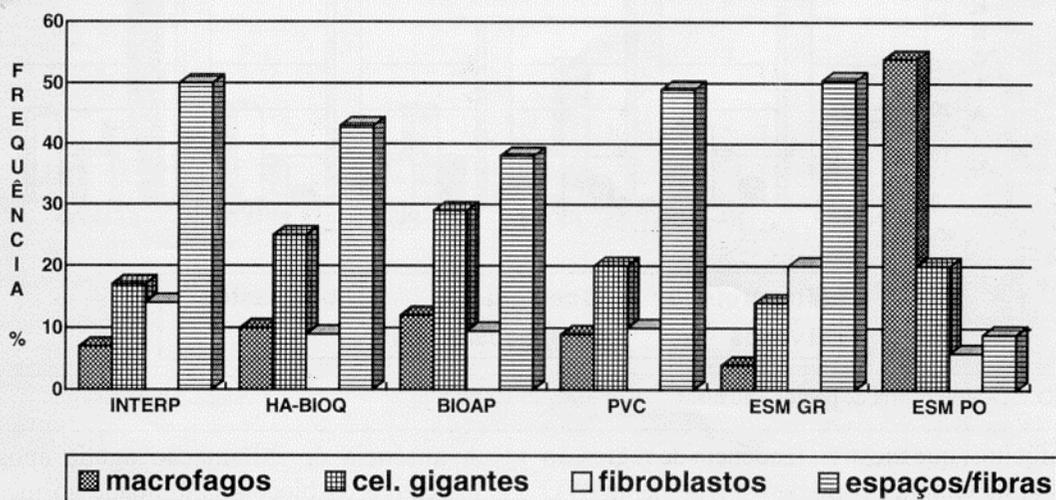


GRÁFICO 1.2 - Volumetria de pontos - 30 dias\*

\* valores altos

materiais ainda não experimentados, e realizado comparativamente com uma análise mais "fina" dos resultados, constitui-se em importante instrumento de avaliação de compatibilidade. A HA-BIOQ não havia ainda ultrapassado estas etapas preliminares de avaliação global, o que sem dúvida ressaltou a importância de uma análise de reação inflamatória em animais de experimentação.

Por sua vez, o esmalte, constituído quase que exclusivamente por HA, não apresentava avaliação de resultados quanto à capacidade de produzir reação

apesar do seu conteúdo orgânico, poderiam ser de grande valor constituindo-se em mais uma opção terapêutica. As duas formas de partículas de esmalte testadas puderam contribuir para o esclarecimento do papel da dimensão das partículas na indução de reações.

Em relação à resposta biológica, pode-se afirmar que de um modo geral, os materiais induziram o aparecimento de infiltrados inflamatórios composto por macrófagos, células gigantes multinucleadas e

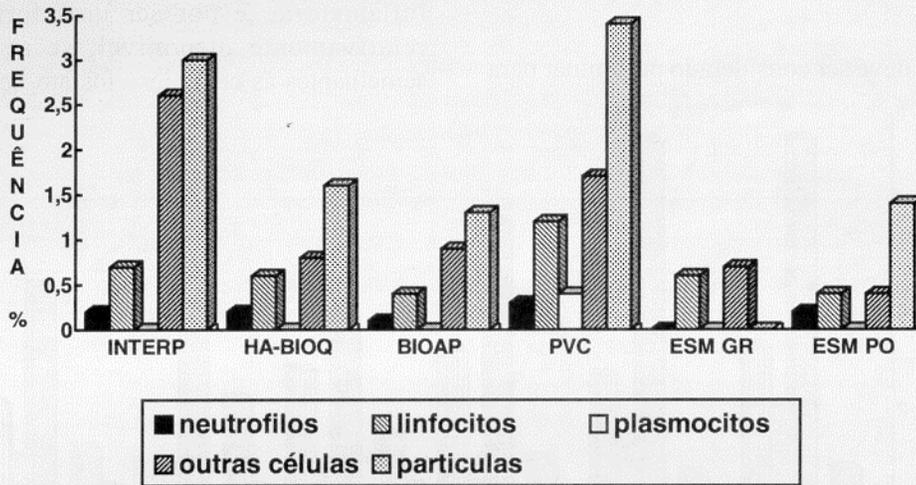


GRÁFICO 2.1 - Volumetria de pontos - 60 dias\*

\* valores baixos

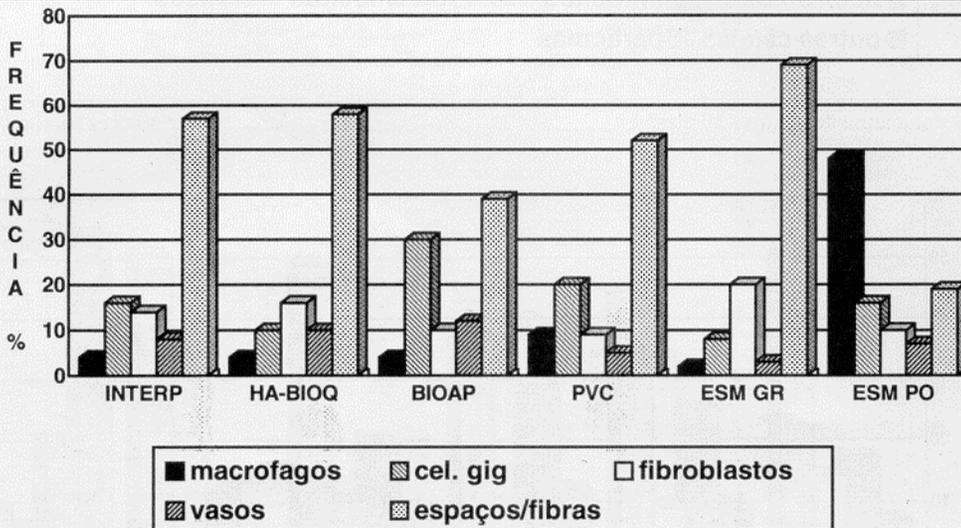


GRÁFICO 2.2 - Volumetria de pontos - 60 dias\*

\* valores altos

poucos linfócitos, que mostrou tendência de regressão com o passar do tempo, exceto para a esponja de PVC e para o esmalte "pó".

A diferença encontrada nas reações provocadas pelas duas formas de esmalte levou-nos à crer que o tamanho das partículas exerce fundamental influência, pois quanto menores as partículas, maior é a área do material exposta aos tecidos. Como no esmalte existe uma porção orgânica com potencial antigênico, o esmalte "pó" exibiu uma reação intensa e indesejável. Por outro lado pode-se supor que no caso de materiais com propriedades benéficas, quanto menores as partículas destes, maior será a influência dessas propriedades na indução de eventos favoráveis aos tecidos locais.

A ausência de inflamação aguda após 1 mes foi indicativo da biocompatibilidade ao menos primária dos materiais cerâmicos sintéticos testados.

Em relação ao fibrosamento, este foi sendo progressivamente mais nítido em quantidade e qualidade; à partir de quadros discretos à moderados observados em 1 mes, as cápsulas evoluíram para moderadas à intensas após 2 meses e mostraram-se francamente intensas após 12 meses. Este tipo de reação já era esperado, por serem elementos estranhos aos tecidos.

Fato à ser considerado é que os materiais não puderam ser diferenciados em relação às suas respostas inflamatórias, exceto o esmalte "pó" e para a esponja de PVC. Embora tenha ocorrido diferenças na

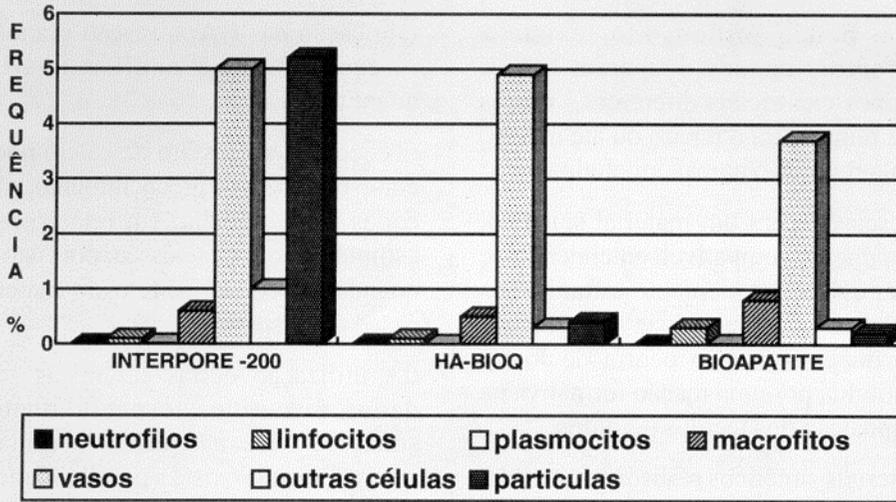


GRÁFICO 3.1 - Volumetria de pontos - 12 meses\*

\* valores baixos

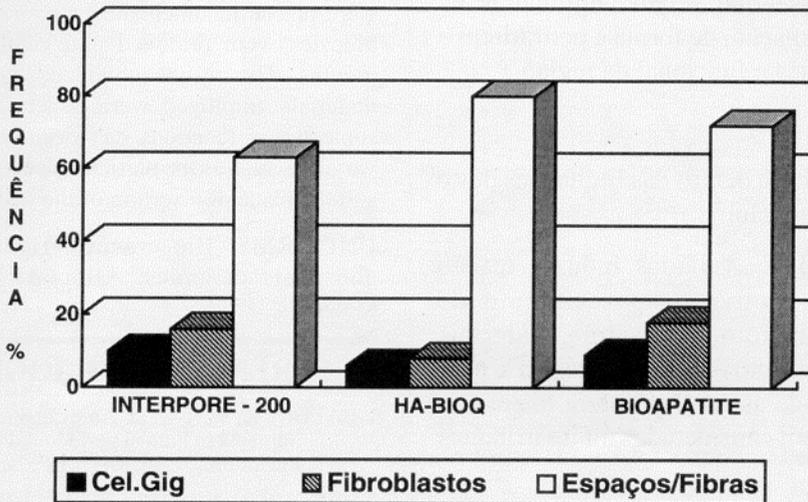


GRÁFICO 3.2 - Volumetria de pontos - 12 meses\*

\* valores altos

composição dos infiltrados inflamatórios, uma comparação a longo prazo não permitiu uma diferenciação nítida, pelo menos para os materiais analisados após 12 meses.

As cerâmicas testadas não induziram, no tecido conjuntivo distante do tecido ósseo, qualquer reação de calcificação; para uma avaliação mais precisa deste aspecto, seria necessário uma análise em que os materiais fossem implantados junto ao tecido ósseo, como em inúmeros trabalhos encontrados na literatura.

Chama-nos a atenção o fato de que quando essas cerâmicas são utilizadas em áreas não sujeitas a uma "contaminação", como por exemplo em aumentos de rebordos alveolares<sup>4,6,10,17</sup>, capeamento pulpar direto<sup>8,18</sup>, etc., a recuperação dessas áreas é muito mais

previsível e não se observa resultados tão discrepantes quanto ocorre no preenchimento de defeitos periodontais. Isto nos faz crer que o fluxo constante de antígenos à região de um material cerâmico, pode tornar permanente o seu potencial de indução de reação granulomatosa, alterando assim suas propriedades benéficas.

Outro aspecto importante à ser considerado é que quanto mais biocompatível for o material e quanto mais prontamente suas propriedades benéficas atuarem na área, tais como a "osteoidução" e "osteocondução", maiores serão as possibilidades para que se obtenha um tipo cicatricial mais adequado em defeitos periodontais (nova inserção), pois os eventos cicatriciais poderão ocorrer de forma mais rápida. No caso do processo de irritação inicial induzido pelo

material ser um pouco prolongado, existe a possibilidade de outros tecidos ocuparem a área ocorrendo assim tipos cicatriciais diferentes, menos desejáveis, como a reinserção, o reparo ou até mesmo uma adaptação, pela migração apical epitelial.

Sendo assim, é desejável para um material sintético, que ele seja extremamente compatível, entendendo-se por isso, que apesar de ser um elemento estranho aos tecidos do hospedeiro, que ele induza uma reação inicial benigna, e que esta reação ocorra de forma rápida, sendo substituída por uma reação formativa na tentativa da recomposição dos tecidos perdidos.

Como existem materiais sintéticos reabsorvíveis e não reabsorvíveis, o que se pode esperar é que os primeiros sejam reabsorvidos gradativamente paralelamente à reação formativa, ou seja, que sejam aos poucos substituídos pelos tecidos locais; já para os não reabsorvíveis espera-se que sejam englobados na matriz tecidual em formação, de forma a permitirem a reconstituição anatômica e funcional da região.

## CONCLUSÕES

Com base nos resultados e dentro das limitações deste trabalho, foi possível concluir:

uNenhum dos materiais avaliados induziu reação inflamatória aguda; houve o aparecimento de infiltrado crônico discreto, por serem materiais estranhos aos tecidos, exceto para o esmalte "pó" e para a esponja de PVC, onde as reações foram intensas e assim os materiais foram considerados muito irritantes aos tecidos;

uAs cerâmicas fosfato de cálcio embora tenham exibido algumas diferenças quanto ao tipo de infiltrado inflamatório provocado, estas não pareceram ser significativas e com o passar do tempo as reações praticamente se igualaram; as reações granulomatosas acabaram se convertendo em fibrosamento. Pela simples análise da resposta tecidual, não houve a possibilidade de se saber qual material estava sendo observado;

uO tamanho das partículas parece ser um fator importante na relação do material com o tecido;

uA variação na composição das cerâmicas parece exercer um papel significativo nos quadros inflamatórios iniciais, pois naqueles espécimes em que eram evidentes "resquícios eosinofílicos", provavelmente incorporação de material orgânico na

fabricação das HA, a reação granulomatosa foi mais intensa tanto na análise qualitativa como na quantitativa;

uAs cerâmicas fosfato de cálcio podem ser utilizadas como materiais de preenchimento, embora não existam dados neste trabalho em relação às propriedades de estímulo à formação óssea, pois isto só poderá ocorrer quando do contato direto do material com o tecido ósseo do hospedeiro.

uA utilização destas cerâmicas seria, baseado nos dados discutidos, especialmente indicada para situações onde não exista o contato com o meio externo, ou que exista a possibilidade de uma excelente cobertura tecidual após sua implantação.

---

In this study, we comparatively evaluated the biocompatibility of various calcium phosphate ceramics, including the one developed in FOB-USP. The materials were placed in subcutaneous connective tissue of rats and biopsies were removed and analysed after 1, 2 and 12 months. The results obtained suggest that the ceramics materials employed were generally compatible, although some tissue reactions can occur due to the presence of variables such as the particles size, the material composition and the place of insertion of the material.

UNITERMS: Bioceramics, Hydroxylapatite, Calcium phosphate ceramics, Alloplastic implants, Synthetic Materials.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \*

- 1-BALDOCK, W. T. et al. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal defects of two patients., *J. Periodont.*, v.56, n.1, p.1-7, Jan. 1985.
- 2-BENQUE, E. P.; GINESTE, M.; HEUGHEBAERT, M. Étude histologique de la biocompatibilité des cristaux d'hydroxyapatite en chirurgie parodontale. *J. Biol. Buccale*, v.13, n.4, p.271-82, Dec. 1985.
- 3-BENQUE, E. P. et al. A propos des bioapatites dans la chirurgie de comblement. Resultats cliniques. *J. Parodont.*, v.5, n.2, p.89-101, avr. 1986.
- 4-BLOCK, M. S.; KENT, J. N. Healing of mandibular ridge augmentations using hydroxyl apatite with and without autogenous bone in dogs. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.43, n.1, p.3-7, Jan. 1985.
- 5-BLOCK, M. S.; KENT, J. N. Correction of vertical orbital dystopia with a hydroxyl apatite orbital floor graft. *J. oral Maxillofac. Surg.*, v.46, n.5, p.420-5, May 1988.
- 6-COHEN, H. V. Localized ridge augmentation with hydroxyl apatite: report of case. *J. Amer. dent. Ass.*, v.108, n.1, p.54-6, Jan. 1984.
- 7-CONSOLARO, A. **Atividade fagocitária de macrófagos e células gigantes multinucleadas em granulomas induzidos por esponjas de policlorovinil.** Piracicaba, 1983. 105p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas.

- 08-COVIELLO, J.; BRILLIANT, J. D. A preliminary clinical study on the use of tricalcium phosphate as an apical barrier. **J. Endod.**, v.5, n.1, p.6-13, Jan. 1979.
- 09-DE PUTTER, C.; DE GROOT, K.; SMITTT, P. A. E. S. Transmucosal implants of dense hydroxylapatite. **J. prosth. Dent.**, v.49, n.1, p.87-95, Jan. 1983.
- 10-DEEB, M. Comparison of three methods of stabilization of particulate hydroxyl apatite for augmentation of the mandibular ridge. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v.46, n.9, p.758-66, Sept. 1988.
- 11-DEEB, M.; HOLMES, R. E. Zygomatic and mandibular augmentation with proplast and porous hydroxyapatite in Rhesus monkeys. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v.47, n.5, p.480-8, May 1984.
- 12-DENISSEN, H. W.; DE GROOT, K. Immediate dental root implants from synthetic dense calcium hydroxylapatite. **J. prosth. Dent.**, v.42, n.5, p.551-5, Nov. 1979.
- 13-ETIENNE, D.; ROCHE, Y. Matériaux synthétiques "non résorbables": les hydroxyapatites poreuses et non poreuses. **Inform. dent.** (Paris), v.24, p.2139-49, juin 1987.
- 14-GANELES, J.; LISTGARTEN, M. A.; EVIAN, C. I. Ultrastructure of durapatite - periodontal tissue interface in human intrabony defects. **J. Periodont.**, v.57, n.3, p.133-40, Mar. 1986.
- 15-GINESTE, M. **Étude expérimentale des propriétés ostéoinductrices d'une hydroxyapatite poreuse de synthèse: la biopatite.** Toulouse, 1987. 221p. Thèse - Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse, Université Paul Sabatier.
- 16-GREGHI, S. L. A. **Étude comparative de la biopatite non resorbable et d'une ceramique resorbable (phosphate octocalcique), associé a un antibiotique, dans une parodontite humaine.** Toulouse, Université de Toulouse /Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie, 1988.
- 17-HÄRLE, F. Augmentation with hydroxylapatite and vestibuloplasty in the atrophic maxilla with a flabby ridge. **J. Maxillofac. Surg.**, v.13, n.5, p.209-12, Oct. 1985.
- 18-HELLER, A. L. et al. Direct pulp capping of permanent teeth in primates using a resorbable form of tricalcium phosphate ceramic. **J. Endod.**, v.1, n.3, p.95-101, Mar. 1975.
- 19-HERTZ, R. S. Use of hydroxylapatite implant. **J. Calif. dent. Ass.**, v.17, n.6, p.54, June 1989.
- 20-HOLTGRAVE, E. A. Inhibition of tooth eruption through calcium-phosphate ceramic granules in the rat. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v.47, n.10, p.1043-7, Oct. 1989.
- 21-JARCHO, M. Biomaterial aspects of calcium phosphates. **Dent. Clin. N. Amer.**, v.30, n.1, p.25-47, Jan. 1986.
- 22-LEVIN, Ö. Column chromatography of proteins: calcium phosphate. In: COLOWICK, S.P.; KAPLAN, N.O., eds. **Methods in enzymology.** New York, Academic Press, 1962. v.5, p.29-32.
- 23-MEFFERT, R. M. et al. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. **J. Periodont.**, v.56, n.2, p.63-73, Feb. 1985.
- 24-PASSANEZI, E. et al. Newly forming bone autografts to treat periodontal infrabony pockets: clinical and histological events. **Int. J. Periodont. Restorat. Dent.**, v.9, n.2, p.141-53, 1989.
- 25-QUINN, J. H.; KENT, J. N. Alveolar ridge maintenance with solid nonporous hydroxylapatite root implants. **Oral Surg.**, v.58, n.5, p.511-21, Nov. 1984.
- 26-RABALAIS, M. L.; YUKNA, R. A.; MAYER, E. T. Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. **J. Periodont.**, v.52, n.11, p.680-9, Nov. 1981.
- 27-SHEPARD, W. K. et al. Human clinical and histological responses to a calcite implant in intraosseous lesions. **Int. J. Periodont. Restorat. Dent.**, v.6, n.3, p.47-63, 1986.
- 28-STRUB, J. R.; GABERTHÜEL, T. W.; FIRESTONE, A. R. Comparison of tricalcium phosphate and frozen allogenic bone implants in man. **J. Periodont.**, v.50, n.12, p.624-9, Dec. 1979.
- 29-TISELIUS, A. et al. apud LEVIN, O.22
- 30-WHITE, E.; SHORS, E. C. Biomaterial aspects of Interpore-200 - porous hydroxyl apatite. **Dent. Clin. N. Amer.**, v.30, n.1, p.49-67, Jan 1986.
- 31-YUKNA, R. A.; MAYER, E. T.; BRITE, D. V. Longitudinal evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects after 3 years. **J. Periodont.**, v.55, n.11, p.633-7, Nov. 1984.
- 32-YUKNA, R. A. et al. Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. II - Twelve month reentry results. **J. Periodont.**, v.56, n.9, p.540-7, Sept. 1985.