

Artigo de Revisão de Literatura

O uso do vidro bioativo na terapia regenerativa periodontal – revisão da literatura

The use of the bioactive glass in the regenerative periodontal therapy – a literature review

Bahjat NASSER NETO*
Tatiana Miranda DELIBERADOR**
Carmen Lucia Mueller STORRER***
Andrea Maria de SOUSA****
Tertuliano Ricardo LOPES*****

Endereço para correspondência:

Tatiana Miranda Deliberador
Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300
Campo Cumprido – Curitiba – PR – CEP 81280-330
E-mail: tdeliberador@up.edu.br

* Cirurgião-dentista graduado pela Universidade Tuiuti do Paraná (UTP). Especialista em Periodontia pela Universidade Positivo.
** Professora de Periodontia e do Mestrado Profissional em Odontologia Clínica da Universidade Positivo. Mestre e Doutora em Odontologia, área de Periodontia, pela Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba FOA/UNESP.
*** Professora de Periodontia da Universidade Positivo. Mestre e Doutoranda em Periodontia pela USP.
**** Professora de Periodontia da Universidade Positivo. Mestre em Clínica Integrada pela UEPG.
***** Professor de Periodontia da Universidade Positivo. Especialista em Periodontia pela ABO/Londrina.

Recebido em 9/12/07. Aceito em 14/2/08.

Palavras-chave:
substitutos ósseos;
regeneração; periodontia.

Resumo

Introdução e objetivo: A correção dos defeitos ósseos causados pela doença periodontal é realizada por intermédio de procedimentos cirúrgicos que podem ser divididos como ressectivos, reparativos ou regenerativos. O objetivo deste trabalho é revisar e discutir a literatura relativa ao uso do vidro bioativo nos procedimentos periodontais regenerativos. **Revisão de literatura e conclusão:** Os procedimentos regenerativos correspondem a formas de tratamento que visam reproduzir ou reconstituir a parte perdida ou injuriada dos tecidos periodontais. A regeneração periodontal pode ser definida como o procedimento que busca regenerar os tecidos de suporte do dente, formados por osso alveolar, cimento e ligamento periodontal. Numerosas modalidades cirúrgicas têm sido testadas para alcançar a regeneração dos defeitos ósseos periodontais. Os métodos mais comumente utilizados são os enxertos ósseos autógenos, alógenos e xenógenos, a regeneração tecidual guiada (RTG) e o uso de

materiais aloplásticos (substitutos ósseos). Entre os materiais aloplásticos está o vidro bioativo (VB), o qual é definido como uma cerâmica bioativa que se caracteriza por ser osteocondutora e osteoestimulatória e por ter a propriedade de adesão óssea. Alguns estudos histológicos mostram que o uso dos vidros bioativos pode induzir a neoformação de cimento e a formação de uma nova inserção.

Abstract

Keywords:

bone substitutes;
regeneration;

Introduction and objective: The correction of the osseous defects caused by periodontal disease is performed through surgical procedures that are divided as resective, reparative or regenerative. The purpose of this paper is to review and discuss the literature dealing with the use of bioactive glasses in the regenerative periodontal procedures. **Literature review and conclusion:** The regenerative procedures correspond to therapy forms of reproducing or reconstituting the lost or injured parts of the periodontal tissues. A periodontal regeneration may be defined as the regeneration of the teeth supporting tissues including alveolar bone, cementum and ligament. Numerous surgical means have been tested in an effort to achieve the regeneration of the periodontal osseous defects. The most common methods are the autogenous bone grafts, allografts, xenografts, Guided Tissue Regeneration (GTR) and the use of alloplastic materials (bone substitutes). Among these alloplastic materials there is the Bioactive Glass (BG). This material is defined as a bioactive ceramic, known as an osteoconductive and osteostimulatory material and by having the property of osseous adhesion. Some recent histological studies have shown that the use of bioactive glasses can induce the cementum neoformation and the formation of a new attachment.

Introdução

A terapia periodontal tem como principais objetivos eliminar a doença pelo controle de infecção e corrigir defeitos anatômicos por meio da regeneração dos tecidos de suporte dos dentes (ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar) perdidos pela doença [16].

A regeneração de defeitos ósseos causados pela doença inflamatória periodontal continua sendo considerada um desafio na Periodontia. Embora a habilidade regenerativa do periodonto tenha sido estabelecida por várias terapias periodontais [27, 32], muitas modalidades de tratamento resultaram em nova inserção em vez de regeneração [6].

As técnicas regenerativas incluem os enxertos ósseos autógenos (enxertos transplantados de um lugar para outro em um mesmo indivíduo) [2], os enxertos ósseos alógenos (enxertos transplantados entre indivíduos da mesma espécie, porém diferentes geneticamente) [2], os enxertos ósseos xenógenos (enxertos retirados de um doador de outra espécie) [2], o implante de materiais aloplásticos ou

substitutos ósseos (biomateriais) [48, 25] e a regeneração tecidual guiada (RTG) [43, 29].

Dos procedimentos regenerativos citados, somente os enxertos de osso autógeno são verdadeiramente osteogênicos, pois contêm células viáveis capazes de formar uma nova estrutura óssea quando enxertados nos defeitos ósseos periodontais [22, 9]. No entanto possuem desvantagens, como a disponibilidade limitada em casos de injúrias maiores ou defeitos múltiplos e a necessidade de um sítio cirúrgico secundário, aumentando a morbidade do paciente [13].

Os enxertos alógenos foram aprovados por estudos em banco de ossos como livres do vírus HIV [28]. Contudo ainda são levantadas algumas questões no que diz respeito ao seu real potencial osteogênico [4]. Além disso, o estudo de Schwartz *et al.* (1996) [37] mostrou que as propriedades osteoindutoras dos enxertos alógenos podem variar dependendo da qualidade da preparação. Sendo assim, os materiais aloplásticos podem ser uma outra opção para o uso em procedimentos regenerativos.

Vários tipos de materiais aloplásticos têm sido usados no tratamento de defeitos periodontais. Esses materiais oferecem vantagens como: estão disponíveis em quantidade ilimitada, não necessitam de um sítio cirúrgico adicional e não possuem o potencial de transmissão de doenças [24]. Citam-se como aloplásticos os materiais absorvíveis, como a hidroxiapatita, o fosfato de tricálcio e o carbonato de cálcio, e os materiais não-absorvíveis, como hidroxiapatita densa e hidroxiapatita porosa [30]. Esses materiais são considerados seguros e bem tolerados pelos tecidos, porém possuem uma capacidade mínima de promover nova inserção. Além disso, mostraram efetividade limitada no tratamento de defeitos ósseos periodontais [26, 10].

O vidro bioativo (VB) representa uma classe mais recente de material aloplástico não-absorvível. Algumas pesquisas mostraram que ele possui a habilidade de se aderir ao tecido ósseo e ser osteocondutivo [18, 38, 40]. Além disso, as partículas de VB têm demonstrado efeito osteoestimulatório [39, 31]. Alguns estudos clínicos indicaram um efeito benéfico do uso do VB no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos [29, 13, 24]. Resultados satisfatórios com o emprego do VB no tratamento de defeitos ósseos periodontais e defeitos de furca também foram observados em estudos histológicos [11, 23]. O objetivo deste trabalho foi revisar e discutir a literatura relativa à aplicação do vidro bioativo nos procedimentos periodontais regenerativos.

Revisão da literatura

O termo bioativo foi definido como “um material que extrai uma resposta biológica específica na sua interface resultando na formação de uma união entre os tecidos e o material” [21]. As partículas de vidro bioativo (VB) são cerâmicas bioativas que foram inicialmente desenvolvidas pelo Dr. L. Hench nos anos 70 [20]. Elas foram denominadas cerâmicas de vidro bioativo por serem ricas em dióxido de silício (SiO_2), componente frequentemente encontrado nos vidros industriais [21, 20, 17].

A composição do VB selecionada pelos pesquisadores, por obter um melhor desempenho ao se ligar ao tecido ósseo, é de 45% de dióxido de silício (SiO_2), 24,5% de óxido de cálcio (CaO), 24,5% de óxido de sódio (Na_2O) e 6% de pentóxido de difósforo (P_2O_5) por peso. Além da vantagem de o VB apresentar uma forte adesão com os tecidos vivos, tanto ósseos como conjuntivos, possui um módulo de elasticidade similar ao osso e ainda previne uma encapsulação fibrótica na interface do material quando implantado [41].

Em 1974 Hench e Paschall [19] descreveram o mecanismo da união histoquímica que acontece entre as cerâmicas de VB e o tecido ósseo. Após o contato com fluidos teciduais há uma troca de íons na superfície do VB, formando uma camada de gel rica em sílica na superfície do material. Essa camada acelular, que também contém íons de cálcio e fosfato, é biologicamente ativa e provê uma interface de união com o osso, pois é semelhante química e estruturalmente à fase mineral do osso normal em osteogênese, sendo portanto reconhecida como algo natural e não sintético. Os osteoblastos a reconhecem como uma superfície sobre a qual podem depositar colágeno e mucopolissacarídeos, desencadeando um efeito em rede, com a incorporação de fibras colágenas ao gel, o qual faz parte da superfície da cerâmica de VB. Quando os mucopolissacarídeos interagem com o gel e as fibras colágenas são ligadas à superfície, a estabilidade do gel aumenta e a corrosão é prevenida. A mineralização ocorre dentro da camada de maneira ectópica, produzindo cristais que fazem uma ponte entre a superfície do implante de VB e o osso maduro [18, 21, 19, 35].

O VB foi clinicamente aprovado para o uso tanto na forma densa, para aplicação como próteses de ouvido médio, implantes de rebordos endósseos e alvéolos pós-extração [45], como na forma particulada, no tratamento de defeitos ósseos periodontais [17].

Na Periodontia, o uso clínico da cerâmica de VB na forma particulada (Perioglas) mostrou resultados positivos, como uma boa adaptação aos defeitos ósseos e uma boa manutenção de coágulo e ação hemostática [42]. Outros relatos clínicos e histológicos [39, 12] também indicaram o VB como um material promissor. Os resultados demonstraram que se trata de um material de fácil manuseio e com excelente bioatividade e biocompatibilidade.

Encontram-se na literatura citada a seguir pesquisas realizadas em animais que avaliaram o uso do VB e de outros biomateriais no reparo ósseo e no tratamento de defeitos ósseos periodontais.

Schepers *et al.* (1991) [39] compararam o VB com dois tipos de grânulos de hidroxiapatita no tratamento de lesões ósseas criadas cirurgicamente em mandíbulas de cães. Os resultados demonstraram que as partículas de VB possuem a propriedade osteoestimulatória, o que não foi observado com as partículas de hidroxiapatita. Segundo os autores, a maioria das partículas tornou-se escavada internamente por meio de pequenas fissuras, sendo observado nesses centros escavados um novo tecido ósseo, não conectado àquele que se

encontrava do lado externo das partículas. Para explicar esse fenômeno, foi sugerida a hipótese de que a troca de íons entre as partículas de vidro e os fluidos teciduais resultaria na formação de um gel rico em sílica que se estenderia por toda a partícula. Ao mesmo tempo, uma camada rica em cálcio e fósforo formar-se-ia no topo do gel. Células fagocitárias poderiam penetrar no gel rico em sílica por meio de pequenas fraturas na camada de cálcio e fósforo e começariam a reabsorver o gel. Subseqüentemente à reabsorção, células mesenquimais penetrariam pelos pequenos ductos entre o centro escavado da partícula e os tecidos circundantes. A área escavada ofereceria um ambiente com o mínimo fluxo de fluido, permitindo que células mesenquimais se tornassem aderidas internamente à camada de cálcio e fósforo. Nesse momento, quando as células primitivas seriam imobilizadas em uma superfície semelhante à do tecido ósseo, foi sugerido que elas se diferenciariam em osteoblastos, o que seria possível considerando que isso tudo ocorre em um sítio de tecido ósseo contendo todos os fatores de crescimento. Dessa maneira, ilhas ósseas seriam formadas sem a necessidade de proliferação dos osteoblastos a partir do osso preexistente, isto é, das paredes da cavidade. As ilhas de osso funcionariam como núcleos para posterior crescimento ósseo, aumentando o volume total da formação óssea ativa. Portanto, os autores atribuíram essa propriedade, que foi denominada osteoestimulação, às cerâmicas de VB.

Em um estudo histológico realizado em tíbias de coelhos, MacNeill *et al.* (1999) [25] confirmaram a teoria de Schepers *et al.* (1991) [39]. Eles observaram que surpreendentemente havia pouca matriz osteóide ou osso trabecular na superfície das partículas de VB, após 28 dias de implantação. Entretanto o centro de muitas delas se mostrou reabsorvido, formando uma escavação para cujo interior células puderam migrar e diferenciar-se em osteoblastos. Esse espaço interno foi preenchido por osso neoformado, osteóide e células. Além disso, as partículas apresentaram microfraturas. Outros trabalhos histológicos também comprovaram a propriedade osteoestimulatória do material, verificando neoformação óssea dentro das partículas [31, 12, 15].

No tratamento de defeitos periodontais, estudos em animais indicaram que o uso dos vidros bioativos pode induzir a neoformação de cemento [23] e de nova inserção [46], impedindo a migração do epitélio juncional no sentido apical [11, 23]. Dessa forma, o uso do VB pode aumentar as respostas da cicatrização periodontal.

Estudos realizados em humanos avaliaram o uso do VB em comparação com a raspagem cirúrgica no tratamento de defeitos infra-ósseos periodontais. Os resultados demonstraram melhoras clínicas significativas, como aumento na densidade radiográfica [49], redução da profundidade de sondagem, ganho nos níveis clínicos de inserção [34], menor recessão gengival [13] e um maior preenchimento ósseo [36]. Resultados satisfatórios também foram observados no tratamento de defeitos de furca classe II, com redução na profundidade de sondagem e redução do sangramento à sondagem quando o VB foi utilizado [41].

Quando o VB foi comparado ao enxerto alógeno de osso desmineralizado seco e congelado (DFDBA) em estudos clínicos no tratamento de defeitos ósseos periodontais [24] e em alvéolos pós-extração [12], uma ação osteocondutiva do VB foi verificada. O uso dele em comparação com a RTG no tratamento de defeitos infra-ósseos em humanos obteve resultados similares, com melhoras significativas para o emprego de ambos os materiais regenerativos [29].

O VB também teve suas propriedades testadas como material para implante ósseo em exames histológicos e biomecânicos em humanos e foi aprovado, por possuir propriedades osteocondutivas e ser eficaz como um material de implante ósseo aloplástico [14].

Em uma recente investigação [8], avaliou-se a efetividade do VB associado ou não ao plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de defeitos infra-ósseos em humanos. Os parâmetros clínicos foram registrados inicialmente como linha de referência e repetidos 9 meses após a cirurgia; além disso, cirurgias de reentrada foram realizadas. Como resultado, os autores observaram que ambas as modalidades de tratamento foram efetivas, com ganho nos níveis clínicos de inserção e redução da profundidade de sondagem.

Discussão

Para que ocorra regeneração no tratamento da doença periodontal, com a substituição ou a reconstituição dos tecidos periodontais perdidos (osso alveolar, ligamento periodontal e cimento), foram estabelecidas algumas metas de resultados. Estas incluem regeneração de uma nova e verdadeira inserção, neoformação óssea, ganho nos níveis clínicos de inserção, redução da profundidade de sondagem e mínima recessão gengival. Além disso, buscam-se o conforto aumentado do paciente, a aparência estética e a manutenção da saúde e função a longo prazo [7].

Nos vários tipos de tratamento propostos para alcançar a regeneração periodontal, relatos de um preenchimento ósseo acompanhado de alguma regeneração por meio da utilização de enxertos ou substitutos ósseos são comuns na literatura [3, 5]. O preenchimento ósseo é definido como a reconstituição clínica do tecido ósseo em um defeito periodontal tratado e não condiz com a presença ou a ausência de uma evidência histológica de regeneração [2]. Entretanto concluiu-se que alguma regeneração ocorre após a aplicação de procedimentos regenerativos, em que enxertos ósseos autógenos e alógenos foram utilizados [16]. Com os materiais aloplásticos, a busca constante por essa evidência também é fato.

Com a descoberta do VB e de suas propriedades [12], estudos isolados e comparações clínicas e histológicas dele com outros métodos para alcançar a regeneração vêm sendo realizados até os dias de hoje. Relatos clínicos em que o VB foi comparado com a raspagem cirúrgica no tratamento de defeitos infra-ósseos [13, 34, 36, 49] e defeitos de furca [1] demonstraram melhoras como ganho nos níveis clínicos de inserção, redução do sangramento e profundidade de sondagem, menor recessão gengival e maior preenchimento ósseo quando o VB foi usado. Já no trabalho de Ong *et al.* (1998) [33] não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para todos os parâmetros clínicos avaliados quando defeitos infra-ósseos foram tratados com VB e comparados à raspagem cirúrgica. Além disso, observou-se um maior preenchimento ósseo dos defeitos no grupo em que foi realizada somente a raspagem. Segundo os autores, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos benéficos, se houver algum, do VB no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos.

Quando o VB foi comparado clinicamente com o DFDBA, verificou-se que os resultados não mostraram diferenças significativas entre os dois materiais [12, 24], sendo observada apenas a ação osteocondutiva do VB como dado relevante. Contudo no relato de Froum *et al.* (2002) [12], em que se avaliou o processo de reparo em alvéolos pós-extração, constatou-se que o material residual contido nos alvéolos se mostrou significativamente maior no grupo tratado com o DFDBA, enquanto o grupo tratado com o VB apresentou maior quantidade de osso vital.

Grande parte dos estudos clínicos revisados mostrou resultados favoráveis ao uso do VB [1, 8, 13, 29, 34, 36, 49]. Porém, segundo Wikesjo e Selvig

(1999) [47], a natureza histológica verdadeira, da melhora clínica para a cura, pelo uso dos procedimentos regenerativos permanece obscura. Clinicamente fica difícil esclarecer se a melhora verificada resultou de uma cicatrização funcional por colágeno ou formação de um epitélio juncional longo, ou se a regeneração periodontal ocorreu. Portanto, as análises histológicas são consideradas métodos mais confiáveis para avaliar os processos de cura cicatricial e de regeneração periodontal. Nevins *et al.* (2000) [30] avaliaram histológica, clínica e radiograficamente o processo de reparo de defeitos infra-ósseos periodontais tratados com a cerâmica de vidro bioativo (Perioglas) em humanos. Os resultados clínicos revelaram redução na profundidade de sondagem e ganho nos níveis clínicos de inserção. Radiograficamente foi observado um aumento da radiopacidade nos sítios tratados com VB, mas histologicamente as propriedades regenerativas do VB foram limitadas.

Por outro lado, Schepers e Pinruethai (1993) [41] efetuaram um estudo histológico em cães, em que analisaram o uso de partículas de VB e de hidroxiapatita (HA) em defeitos ósseos proximais e de furca, demonstrando maior neoformação óssea com o emprego do VB do que com o da HA. No tratamento de defeitos infra-ósseos criados cirurgicamente em um modelo primata, também foram verificados resultados superiores nos reparos de osso e cimento quando o VB foi usado, comparado à HA e ao material de fosfato de tricálcio [11]. Resultados semelhantes foram encontrados em outro trabalho histomorfométrico realizado em primatas, em que defeitos periodontais supra-alveolares foram criados artificialmente e o tratamento deles com VB foi comparado somente ao debridamento [23]. Além disso, os estudos verificaram que o VB retardou a migração apical do epitélio juncional, indicando que esse material pode ser considerado promissor para a cicatrização periodontal [11, 23].

Recentemente, Villaça *et al.* (2005) [44] avaliaram a eficácia do VB na cicatrização periodontal de defeitos infra-ósseos criados cirurgicamente em macacos. Os resultados também mostraram inibição da migração apical do epitélio juncional. Ainda foram observadas deposição de novo cimento e substituição das partículas de VB por novo osso. Segundo os autores, futuras investigações devem avaliar o potencial osteocondutivo e a capacidade osteoestimulatória do VB comparativamente com outros materiais de enxerto.

Conclusão

Para estabelecer a eficácia do uso do VB ou de qualquer outro material sintético no tratamento de defeitos periodontais, são pré-requisitos essenciais estudos clínicos controlados de longa duração e evidências histológicas de regeneração. Diante das controvérsias observadas na literatura e principalmente da escassez de trabalhos histológicos que avaliem os efeitos do uso do VB no tratamento de defeitos ósseos periodontais, evidencia-se a necessidade de estudos adicionais para esclarecer as dúvidas existentes.

Referências

1. Anderegg CR, Alexander DC, Freidman M. A bioactive glass particulate in the treatment of molar furcation invasions. *J Periodontol.* 1999;70(4):384-7.
2. American Academy of Periodontology. Glossary of periodontal terms. 4th ed. 2001.
3. American Academy of Periodontology. Position paper: periodontal regeneration. Chicago; 1993.
4. Becker W, Becker BE, Cafesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autogenous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol.* 1994;65(12):1128-33.
5. Brunsvold MA, Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1993;1(1):80-91.
6. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):224-31.
7. Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodont Rest Dent.* 1995;15(2):128-45.
8. Demir B, Sengün D, Berberoglu A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8):709-15.
9. Drago MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans: part I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol.* 1973;44(10):599-613.
10. Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissues. *J Periodontal Res.* 1987;22(3):223-42.
11. Fetner AE, Hartigan MS, Low SB. Periodontal repair using Perioglas in nonhuman primates: clinical and histologic observations. *Compend Contin Educ Dent.* 1994;15(7):932-9.
12. Froum SJ, Cho S, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol.* 2002;73(1):94-102.
13. Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J Periodontol.* 1998;69(6):698-709.
14. Furusawa T, Mizunuma K. Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone-grafting material. *Implant Dent.* 1997;6(2):93-101.
15. Furusawa T, Mizunuma K, Yamashita S, Takahashi T. Investigation of early bone formation using resorbable bioactive glass in the rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13(5):672-6.
16. Garret S, Bogle G. Periodontal regeneration with bone grafts. *Current Opinion in Periodontol.* 1994:168-77.
17. Hench LL. Ceramic implants for humans. *Adv Ceramic Mater.* 1986;1:306-24.
18. Hench LL, Paschall HA. Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic implants to bone and muscle. *J Biomed Mater Res.* 1973;7(3):25-42.
19. Hench LL, Paschall HA. Histochemical responses at a biomaterial's interface. *J Biomed Mater Res Symp.* 1974;8(3):49-64.
20. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res.* 1971;5:117-41.
21. Hench LL, Wilson J. Surface active biomaterials. *Science.* 1984;226(4675):630-6.

22. Hiatt WH, Schallhorn RG. Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in periodontal lesions. *J Periodontol.* 1973;44(4):194-208.
23. Karatzas S, Zavras A, Greenspan D, Amar S. Histologic observations of periodontal wound healing after treatment with PerioGlas in nonhuman primates. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999;19(5):489-99.
24. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 1998;69(9):1.027-35.
25. Macneill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous materials. A preliminary study. *J Clin Periodontol.* 1999;26(4):239-45.
26. Meffert RM, Thomas JR, Hamilton KM, Brownstein CN. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1985;56(2):63-73.
27. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 1976;47(5):256-60.
28. Mellonig JT, Preuett AB, Moyer MP. HIV inactivation in a bone allograft. *J Periodontol.* 1992;63(12):979-83.
29. Mengel R, Soffner M, Flores-de-Jacoby L. Bioabsorbable membrane and bioactive glass in the treatment of intrabony defects in patients with generalized aggressive periodontitis: results of 12-month clinical and radiological study. *J Periodontol.* 2003;74(6):899-908.
30. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, King CJ, Oringer RJ, Schenk RK et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000;20(5):458-67.
31. Norton MR, Wilson J. Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: human histology and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(2):249-57.
32. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol.* 1982;9(3):257-65.
33. Ong MM, Eber RM, Korsnes MI, MacNeil RL, Glickman GN, Shyr Y et al. Evaluation of a bioactive glass in treating periodontal intrabony defects. *J Periodontol.* 1998;69(12):1.346-54.
34. Park JS, Suh JJ, Choi SH, Moon IS, Cho KS, Kim CK et al. Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass implantation in intrabony periodontal defects. *J Periodontol.* 2001;72(6):730-40.
35. Piotrowski G, Hench LL, Allen WC, Miller GJ. Mechanical studies of bone bioglass interfacial bond. *J Biomed Mater Res.* 1975;9(4):47-61.
36. Rosenberg ES, Fox GK, Cohen C. Bioactive glass granules for regeneration of human periodontal defects. *J Esthet Dent.* 2000;12(5):248-57.
37. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL Jr, de la Fontaine J, Cochran DL, Dean DD et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol.* 1996;67(9):918-26.
38. Schepers E, De Clercq M, Ducheyne P. Histological and histomorphometrical analysis of bioactive glass and fibre reinforced bioactive glass dental roots implants. *J Oral Rehab.* 1988;15(5):473-87.
39. Schepers E, De Clercq M, Ducheyne P, Kempeneers R. Bioactive glass particulate material as filler for bone lesions. *J Oral Rehab.* 1991;18(5):439-52.
40. Schepers E, Ducheyne P, De Clercq M. Interfacial analysis of fiber-reinforced bioactive glass dental root implants. *J Biomed Mater Res.* 1989;23(7):735-52.
41. Schepers E, Pinruethai P. A comparative study of bioactive glass and porous hydroxylapatite particles in periodontal bone lesions. In: Ducheyne P, Christiansen D, editors. *Bioceramics. Proceedings of the 6th International Symposium on Ceramics in Medicine.* Boston: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1993. p. 113-6.
42. Shapoff C, Alexander D, Clark A. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend Contin Educ Dent.* 1997;18(4):352-8.

43. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Nyengaard JR, Karring T. Deproteinized bovine bone (Bio-oss) and bioactive glass (Biogran) arrest bone formation when used as an adjunct to guided tissue regeneration (GTR). An experimental study in the rat. *J Clin Periodontol.* 2003;30(7):636-43.
44. Villaça JH, Novaes AB, Souza SLS, Taba M Jr, Molina GO, Carvalho TLL. Bioactive glass efficacy in the periodontal healing of intrabony defects in monkeys. *Braz Dent J.* 2005;16(1):67-74.
45. Wilson J, Clark AE, Hall M, Hench LL. Tissue response to Bioglass endosseous ridge maintenance implants. *J Oral Implantol.* 1993;19(4):295-302.
46. Wilson J, Low SB. Bioactive ceramics for periodontal treatment: comparative studies in the Patus monkey. *J Appl Biomater.* 1992;3(2):123-9.
47. Wikesjo ME, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol.* 2000. 1999;19:21-39.
48. Yukna RA. Synthetic bone grafts in periodontics. *Periodontol* 2000. 1993;1(1):92-99.
49. Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS, Bulman JS, Brägger U, Bürgin W et al. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 1997;24(6):410-8.