

ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO ÓSSEA EM DEFEITOS CIRÚRGICOS DE TAMANHO CRÍTICO EM CALVÁRIAS DE RATOS PREENCHIDOS COM POLÍMERO DE MAMONA

HISTOMORPHOMETRIC STUDY OF BONE HEALING PROCESS IN SURGICAL DEFECTS OF CRITICAL SIZE RAT CALVARIAL FILLED WITH CASTOR OIL POLYMER

Juliano Milanezi de **ALMEIDA**¹
Murillo Rezende **SANTOS**²
Leandro Araújo **FERNANDES**³
Letícia Heleno **THEODORO**⁴
Valdir Gouveia **GARCIA**⁵

RESUMO

Introdução: O objetivo do presente estudo foi avaliar histomorfometricamente o comportamento do polímero de mamona durante o processo de cicatrização de defeitos de tamanho crítico preparados em calvárias de ratos. **Materiais e Métodos:** Vinte animais foram submetidos a um procedimento cirúrgico que consistiu em se realizar na calvária de cada animal um defeito crítico de 8 mm de diâmetro com uma broca trefina. Os ratos foram divididos em dois grupos de acordo com os seguintes procedimentos: Grupo C, não receberam nenhum tratamento local e o defeito ósseo foi preenchido com coágulo sanguíneo; Grupo M, o defeito ósseo foi preenchido com partículas de polímero de mamona. Os animais foram sacrificados 180 dias após os procedimentos cirúrgicos. Após os procedimentos laboratoriais de rotina as peças foram submetidas à análise histomorfométrica. **Resultados:** Nos animais do Grupo C o tecido ósseo neoformado mostrou-se bem desenvolvido, com áreas adjacentes de matriz osteóide rica em osteoblastos, e restrito às proximidades das bordas do defeito. Nos animais do Grupo M observou-se tecido ósseo lamelar neoformado restrito às proximidades das bordas do defeito e partículas de Polímero de Mamona distribuídas ao longo do defeito. Houve uma maior porcentagem de área de osso neoformado estatisticamente significativa nos animais do Grupo C comparado aos animais do Grupo M. **Conclusão:** Dentro dos limites deste estudo pode-se concluir que o polímero de mamona apresentou-se biocompatível e manteve o espaço durante o processo de cicatrização de defeitos de tamanho crítico cirurgicamente preparadas em calvárias de ratos.

UNITERMOS: Cicatrização de feridas, Regeneração Óssea, Semente de Rícino, Teste de Materiais.

INTRODUÇÃO

Os trabalhos relacionados à reparação óssea têm sido realizados há anos, com a intenção de adquirir novos conhecimentos que possam auxiliar em cirurgias de reconstrução⁵, reparações ósseas guiadas e implantes¹.

O princípio da regeneração óssea postula que o processo de cicatrização óssea ocorre pela competição entre células ósseas e do tecido conjuntivo para a colonização e preenchimento de determinada área, representando um dos princípios básicos da engenharia tecidual^{4,22,28}.

1- Doutor em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP e Professor Assistente da Universidade do Sagrado Coração – USC;

2- Aluno de graduação de Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP;

3- Aluno de doutorado do programa de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP e Professor Assistente da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Piauí – UFPI;

4- Doutora em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP e Professora de Pós Graduação de Odontologia da Fundação Educacional de Barretos – FEB;

5- Doutor em Periodontia pela Universidade de São Paulo – USP e Professor Titular da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Com o passar dos anos, surgiram estudos na busca de métodos auxiliares para realçar a resposta inerente do organismo vivo no que diz respeito ao processo da neoformação óssea. Desta forma, materiais para preenchimento dos defeitos ósseos passaram a ser empregados para restabelecer a continuidade entre as extremidades ósseas e fornecer estímulos à osteogênese¹⁴.

Os metais inertes (como o titânio e a platina), as cerâmicas (como a hidroxiapatita) e os polímeros (como o olitetrafluoretileno, o polietileno, o poliéster e o silicone) constituem exemplos de biomateriais usados para o preenchimento dos defeitos ósseos e como substitutos dos tecidos vivos que deixaram de apresentar suas funções¹⁵. O principal desafio existente no estudo dos biomateriais é o de encontrar um material que seja biocompatível com os tecidos¹⁴.

Assim sendo, foi desenvolvido a partir de 1984, pelo Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros da Universidade de São Paulo, campus de São Carlos, um polímero a base de moléculas vegetais extraídas da mamona, cuja estrutura molecular se assemelha a existente nos organismos vivos¹⁰.

O polímero de mamona origina-se da reação química entre um pré-polímero e um poliálcool do tipo poliéster. O óleo de mamona é na realidade um poliéster, formado por três moléculas do ácido ricinoléico, cada uma delas com um grupo hidroxila no carbono 12, propício para a polimerização por meio de ligações uretanas. Os grupos hidroxila do ácido ricinoléico reagem com os grupos isocianatos do pré-polímero difenilmetanodiisocianato para formar o polímero, que tem sido utilizado para o preenchimento de defeitos ósseos e de alvéolos pós-exodontias e como matéria prima para a confecção de próteses vivos^{12,21}.

O polímero de mamona possui excelentes propriedades estruturais e um bom poder de adesão, pela presença de poros irregulares em sua estrutura. No entanto, resultados controversos têm sido encontrados na literatura a respeito do preenchimento dos poros do polímero de mamona após a sua inserção nos tecidos vivos^{5,9,11,12}.

Sendo assim o propósito do presente estudo foi avaliar histomorfometricamente o comportamento do polímero de mamona durante o processo de cicatrização de defeitos de tamanho crítico preparados em calvárias de ratos.

MATERIAL E MÉTODO

Para a realização deste estudo, foram utilizados 20 ratos (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar) adultos machos, com 3 a 4 meses de idade e peso variando de 350 a 400 g (Biotério da Faculdade de Odontologia do Câmpus de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP).

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal

(CEEAA) da referida instituição. Os animais foram mantidos sob temperatura ambiente variando de 22 a 24°C, com ciclos de 12 horas de luz por dia.

Durante a realização do estudo experimental, os ratos consumiram ração sólida e água ad libitum. Os animais foram aleatoriamente divididos em 2 grupos: Grupo C (controle), Grupo M (preenchimento da cavidade com polímero de mamona).

Procedimento cirúrgico

Os animais foram anestesiados por injeção intramuscular de cloridrato de quetamina (0,7 ml/kg) associado à xilazina (0,3 ml/kg). Após tricotomia e anti-sepsia da área a ser operada, foi realizada uma incisão em formato de "U", com sua base voltada para a região posterior, e um retalho de espessura total foi elevado. A seguir, um defeito crítico padrão de 8 mm de diâmetro^{3,18} foi criado no osso da calvária, envolvendo a sutura sagital. O defeito foi realizado usando uma broca trefina de 8 mm de diâmetro externo (3i Implant Innovations, Inc., Palm Beach Gardens, EUA) acoplada a uma peça de mão de baixa rotação, sob irrigação abundante de solução salina estéril.

A seguir, foram criadas duas marcações para localização do centro do defeito durante o processamento laboratorial e, também, para servir como referências para localização das margens ósseas originais do defeito durante a análise histométrica. Para tanto, um eixo imaginário longitudinal foi traçado de modo a dividir o defeito exatamente ao meio. Sobre esse eixo longitudinal, foram medidas distâncias de 2 mm para anterior e 2mm para posterior, a partir das margens da cavidade, com auxílio de uma sonda milimetrada. Em cada ponto correspondente às distâncias medidas, foi confeccionado um orifício, com broca "carbide" cirúrgica tronco-cônica nº 701, que foi preenchido com amálgama^{3,18}.

No Grupo C, a cavidade óssea foi preenchida somente com coágulo sangüíneo. Já no grupo M, esta foi preenchida com polímero de mamona. Os tecidos moles foram cuidadosamente reposicionados e suturados, de modo a obter fechamento primário da ferida (Seda 4.0, Ethicon, São Paulo, SP, Brasil). Cada animal recebeu dose única de 24.000 unidades de Penicilina G-benzatina (Pentabiótico* Veterinário Pequeno Porte, Fort Dodge@ Saúde Animal Ltda., Campinas, SP) via intramuscular.

Processamento tecidual

Após 180 dias do ato cirúrgico os animais foram sacrificados. As áreas de interesse foram removidas e as peças obtidas foram fixadas em solução de formol neutro a 10%, lavadas e descalcificadas em solução de Ácido Etilenodiaminotetracético (E.D.T.A.) a 16%. Após descalcificação inicial, cada peça foi cortada em duas, no sentido longitudinal, no local correspondente ao centro do defeito, indicado pelas

marcações de amálgama. Cortes transversais foram também realizados, tangencialmente a ambas as marcações de amálgama, tal que cada peça ficou com aproximadamente 12 mm de comprimento (8 mm do diâmetro original do defeito, mais 2 mm de osso original da calvária de cada lado). Após um período de descalcificação adicional, as peças foram lavadas, desidratadas, diafanizadas e incluídas em parafina. As peças foram incluídas de maneira que, na realização dos cortes, estes foram iniciados a partir do centro do defeito. Foram realizados cortes seriados, com 6 µm de espessura, corados pelas técnicas de Hematoxilina e Eosina (H.E.) ou Tricrômico de Masson para análise histológica com auxílio de microscópio óptico binocular.

Análise histomorfométrica

A análise histométrica foi realizada com um sistema de avaliação de imagens por computador, utilizando o “software” ImageLab 2000 (Diracon Bio Informática Ltda., Vargem Grande do Sul, SP, Brasil). Foram selecionados 4 cortes histológicos de cada espécime, correspondentes à região central do defeito. As imagens dos cortes histológicos foram capturadas por meio de câmera digital acoplada a microscópio de luz, com aumento de 32x do original, e transferidas para um computador. As imagens digitalizadas foram transferidas para o “software” ImageLab 2000.

Os seguintes critérios foram usados para padronizar a análise histomorfométrica da imagem digitalizada:

1) Delineou-se a Área Total (AT) a ser analisada, correspondente à área do defeito cirúrgico original. Esta área foi determinada da seguinte forma: a espessura do osso original da calota foi medida à direita e à esquerda do defeito cirúrgico; essas duas “extremidades de osso original da calota foram então unidas com duas linhas, uma traçada seguindo a superfície interna da calota e outra seguindo a superfície externa da mesma, reproduzindo a ligeira curvatura dessa estrutura anatômica. Foi localizado o centro do corte histológico no sentido do seu comprimento e, a partir deste centro, foram medidos 2,5 mm de cada lado, para estabelecer os limites do defeito cirúrgico original.

2) Dentro da AT, foram delineadas a Área de Osso Neoformado (AON), bem como as áreas ocupadas pelos remanescentes do material implantado denominadas Área de Polímero de Mamona (APM).

3) A AT foi medida em mm² e foi considerada 100% da área a ser analisada. As áreas de Osso Neoformado (AON) e de Polímero de Mamona (APM) foram também medidas em mm² e calculadas como uma porcentagem de AT, de acordo com as seguintes fórmulas, respectivamente:²¹

$$\text{AON (mm}^2\text{) / AT (mm}^2\text{) x 100}$$

$$\text{APM (mm}^2\text{) / AT (mm}^2\text{) x 100}$$

RESULTADOS

Análise histológica

Nos animais do Grupo C nenhum dos espécimes apresentou completo fechamento do defeito com tecido ósseo. O tecido ósseo neoformado mostrou-se bem desenvolvido, com áreas adjacentes de matriz osteóide rica em osteoblastos, e restrito às proximidades das bordas do defeito. Em todos os espécimes, a espessura do tecido conjuntivo que ocupava a parte central do defeito era bem inferior à do tecido ósseo original da calota. Este tecido conjuntivo bem vascularizado apresentava-se rico em fibras colágenas e bem organizado. Foram observados infiltrados inflamatórios agudo e crônico leves ao longo de todo o defeito. Em alguns espécimes, foram observadas regiões com concentração intensa de células inflamatórias, predominantemente crônicas (Figura 1).



FIGURA 1- Grupo C, 180 dias, aumento de 3.2 vezes

Nos animais do Grupo M não houve fechamento total com tecido ósseo em nenhum espécime. Observou-se tecido ósseo lamelar neoformado restrito às proximidades das bordas do defeito e, em alguns espécimes, estendendo-se em direção ao centro. Observaram-se partículas de polímero de Mamona distribuídas ao longo do defeito, a maioria delas com aspecto fissurado e várias mostravam invaginação de tecido conjuntivo em suas fissuras e centros escavados. As partículas de polímero de mamona encontravam-se circundadas por tecido conjuntivo rico em fibroblastos, ora denso e organizado, com presença de matriz osteóide e osteoblastos, ora frouxo e desorganizado. Estes formavam uma faixa com espessura semelhante a do tecido ósseo original da calota. Observou-se infiltrado inflamatório leve, disperso pelo defeito e predominantemente crônico (Figura 2).



FIGURA 2- Grupo M, 180 dias, aumento de 3.2 vezes.

Tabela 1 – Médias e desvios padrões da porcentagem da AON de ambos os grupos após 180 dias de tratamento

Porcentagem de AON	
Grupo C	Grupo M
21,13 ± 1,6*	12,71 ± 1,44*

* Diferença estatisticamente significante com P<0,05 (ANOVA e Tukey)

Análise histométrica

As médias e desvios padrões das porcentagens de AON nos Grupos C e M após 180 dias foram respectivamente de $21,13 \pm 1,6$ e $12,71 \pm 1,44$ (Tabela1). Os resultados demonstraram que houve uma maior porcentagem de AON óssea estatisticamente significativa nos animais do Grupo C comparado aos animais do Grupo M (ANOVA e Tukey com $P < 0,05$). Já a média e o desvio padrão da porcentagem da APM remanescente no Grupo M foram de $23,97 \pm 1,58$.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou histomorfometricamente o comportamento do polímero de mamona durante o processo de cicatrização de defeitos de tamanho crítico preparados em calvárias de ratos. Os polímeros vegetais, como os derivados do óleo de mamona, utilizado neste estudo, apresentam-se como produtos substitutivos alternativos de polióis e pré-polímeros, podendo ser sintetizados a partir de moléculas derivadas de ácidos graxos vegetais. Além disto, a síntese de polímeros com a utilização da biomassa de origem vegetal é extremamente interessante para países como o Brasil, que possuem grande potencial agroindústria²².

Vários são os materiais que têm sido empregados para uso biomédico. No entanto, todo material preparado para ser usado no homem, deve apresentar, de acordo com as suas indicações, equilíbrio entre as suas propriedades físicas e biológicas⁸. Devido as suas propriedades físicas e biológicas, os polímeros têm sido usados com sucesso para o preenchimento de defeitos ósseos diversos e na confecção de biopróteses^{5,6,9,11,17,22,25,26}.

Os resultados deste estudo demonstraram que nos animais do Grupo M as partículas de polímero de mamona encontravam-se circundadas por tecido conjuntivo rico em fibroblastos, denso e organizado, com presença de matriz osteóide e osteoblastos. Estes formavam uma faixa com espessura semelhante a do tecido ósseo original da calota. Observou-se infiltrado inflamatório leve, disperso pelo defeito e predominantemente crônico. Resultados histológicos semelhantes foram encontrados por Schmitt-Fournie et al.²⁴ que ao avaliar a resina de poliuretana quanto à sua compatibilidade, desempenho como prótese e veículo para reparo ósseo, demonstraram que este material apresentava boas propriedades e desenvolvia inclusive tecido ósseo em contato com próteses de ilíaco. Outros trabalhos realizados em animais têm demonstrado a biocompatibilidade do polímero de mamona com os tecidos vivos, após a realização de implantes na região subcutânea, na câmara anterior do olho e em defeitos ósseos^{7,12,21,25,27}.

Neste estudo o polímero de mamona foi utilizado como material de preenchimento, pois a sua

reabsorção é tardia haja visto que após 180 dias do procedimento cirúrgico ainda existiam partículas do polímero no interior da cavidade, além disto este biomaterial se mostrou histologicamente biocompatível. Resultados semelhantes foram referidos por Ohara et al.²¹ quando implantaram este mesmo biomaterial no formato de cilindros em côneo de coelhos, verificando, pela análise histológica, não haver qualquer agressão do osso à resina poliuretana de mamona, seja reabsorvendo ou substituindo o material. Por sua vez, Mendoza-Barrera et al.¹⁹ citaram uma mínima reabsorção do biomaterial, por ação celular, quando injetado em defeitos de 1mm, na tíbia de ratos. Estes resultados contrapõem-se ao de Leonel et al.¹⁵ que relataram reabsorção do polímero de mamona pela ação de macrófagos e posterior substituição por tecido ósseo, quando este foi aplicado na forma de blocos para a reconstrução de defeito segmentar de 2mm no arco zigomático de ratos. Também Roslindo et al.²³ ao implantarem o biomaterial no arco zigomático de ratos sugeriram ser a presença de células multinucleadas indícios de reabsorção, as quais não foram observadas em nenhum momento no presente estudo.

Três diferentes mecanismos biológicos podem levar ao processo de neoformação óssea: osteogênese, a osteoindução e a osteocondução¹⁶. A osteogênese implica no transporte de células ósseas vivas junto com o material de preenchimento, estando relacionada aos enxertos ósseos autógenos. Já a osteoindução ocorre graças a capacidade que alguns materiais têm de induzir a diferenciação de células mesenquimais pluripotentes em células osteoprogenitoras.¹³ A ocorrência da osteoindução é relacionada principalmente ao uso dos enxertos ósseos homogêneos secos e congelados, sendo que, neste caso, a capacidade indutora deve-se a presença de proteínas existentes na matriz orgânica óssea²⁶.

Alguns biomateriais, como a hidroxiapatita e certos polímeros, promovem a neoformação óssea através do processo da osteocondução. Este caracteriza-se pela capacidade de conduzir ou direcionar a neoformação óssea sobre e entre a estrutura do material de preenchimento. Desta forma, as superfícies das partículas dos biomateriais servem como uma matriz sobre a qual a reparação óssea ocorre, sendo este fenômeno provavelmente favorecido pela penetração de capilares sanguíneos através dos poros do biomaterial^{2,8}.

De acordo com o foi observado, o polímero de mamona apresentou-se como um osteocondutor por permitir o crescimento de tecido ósseo sobre a sua superfície externa e em meio a seus poros. Esta capacidade de osteocondução foi observada nas peças cirúrgicas removidas nos animais sacrificados, onde verificou-se que os poros do polímero encontravam-se preenchidos por tecido conjuntivo rico em células e capilares sanguíneos neoformados, o que foi fundamental para a posterior deposição de

tecido ósseo maduro. O crescimento de tecido ósseo orientado sobre o polímero de mamona, que comprovou a propriedade da osteocondução deste material, também foi descrito em outros trabalhos^{12,20}, demonstrando que este biomaterial pode ser utilizado para o preenchimento de defeitos ósseos.

CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo pode-se concluir que o polímero de mamona apresentou-se histomorfometricamente biocompatível e manteve o espaço durante o processo de cicatrização de defeitos de tamanho crítico cirurgicamente preparadas em calvárias de ratos.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to evaluate the behavior of the polymer histomorphometrically castor during the healing process of defects of critical size calvarial preparations in rats. Materials and Methods: Twenty animals underwent a surgical procedure that was to be held in the calvaria of each animal a critical defect of 8 mm in diameter with a drill trephine. The rats were divided into two groups according to the following procedures: group C received no treatment and the bone defect site was filled with blood clot, group M, the bone defect was filled with castor oil polymer particles. The animals were sacrificed 180 days after the surgical procedures. After routine laboratory procedures the specimens were subjected to analysis histomorphometric. Results: In groups C the newly formed bone tissue was well developed, with adjacent areas of osteoid matrix rich in osteoblasts, and restricted to the vicinity of the edges of the defect. In animals of group M was observed newly formed lamellar bone tissue restricted to the vicinity of the defect edges and particles of polymer Castor distributed throughout the defect. There was a higher percentage of newly formed bone area was statistically significant in group C compared to animals in group M. Conclusions: Within the limits of this study can conclude that the castor oil polymer is biocompatible and had kept the area during the healing of critical size defects in surgically prepared rat calvariae.

UNITERMS: *Wound Healing, Bone Regeneration, Castor Bean, Materials Testing.*

REFERÊNCIAS

1. Almeida JD, Carvalho YR, Rocha RF, Arisawa EAL. Estudo da reparação óssea em mandíbula de ratos. Pos-Grad Rev Fac Odontol São Jose dos Campos. 2000; 3: 49-53.
2. Bonucci E, Marini E, Valdinucci F, Fortunato G. Osteogenic response to hydroxyapatite: fibrin implants in maxillofacial bone defects. Eur J Oral Sci. 1997; 105: 557-61
3. Bosch C, Melsen B, Vargervik, K. Importance of the critical-size bone defect in testing bone regeneration materials. J Craniofac Surg. 1998; 9: 310-6.
4. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical produce in the maxilla. Int J Period Restor Dent. 1993; 13:29-45.
5. Carvalho TLL, Teófilo JM, Araújo C, Brentegani LG. Chronology of alveolar healing following immediate implantation of Ricinus communis polyurethane resin: histometric analysis in rats. J Biomed Mater Res. 1997; 37:449-52.
6. Cavalieri, I. Estudo do processo de reparação óssea entre os implantes do polímero de mamona, resina acrílica termicamente ativada e cimento ósseo, em tíbias de coelhos. São José dos Campos; 2000. [dissertação de mestrado – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos- Unesp].
7. Costa CAS, Marcantonio RAC, Hebling J, Teixeira HM, Kuramae M. Biocompatibilidade do polímero de poliuretana vegetal derivada do óleo de mamona em estudo comparativo com cimento de óxido de zinco e eugenol. Avaliação histopatológica de implantes subcutâneos de ratos. Odonto 2000. 1997; 1: 44-8.
8. Ellis III E, Sinn DP. Use of homologous bone in maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1993; 51:1181-93.
9. Garcia Junior, I.R. Avaliação experimental de três diferentes tipos de implantes: Polímero de Mamona, Polietileno Poroso de Alta Densidade e Matriz Óssea Bovina, no preenchimento de defeitos ósseos maxilares. Estudo histológico e histométrico em macacos. Araçatuba; 2000. [tese de doutorado – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP].
10. Gonring D. Mamona, a nova descoberta da medicina. A Gazeta de Vitória 1998 set.; Caderno Medicina, p. 16.
11. Ignácio, H. Utilização do cimento derivado do polímero da mamona no preenchimento de falha óssea. Estudo experimental em coelhos. Ribeirão Preto; 1995. [dissertação – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP].
12. Ignácio H, Mazzer N, Barbieri CH, Chierici G. Uso da poliuretana derivada do óleo de mamona para preencher defeitos ósseos diafisários segmentares do rádio: estudo experimental em coelhos. Rev Bras Ortop. 1997; 32:815-21.

13. Lance EM. Some observations on bone graft technology. *Clin Orthop*. 1985; 200: 114-24.
 14. Leonel ECF, Mangilli PD, Ramalho LTO, Andrade Sobrinho J. A importância da porosidade interna do polímero de mamona durante a neoformação óssea: estudo em ratos. *Cienc Odontol Bras*. 2003; 6: 19-25.
 15. Leonel ECF; Porciúncula HF; Andrade Sobrinho J; Ramalho LTO; Mangilli PD; Rapoport PD. A ação do polímero de mamona durante a neoformação óssea. *Acta Cir Bras*. 2004;19: 304-10.
 16. Levin LM, Barber D, Betts NJ, Macafee II KA, Feinberg SE, Fonseca RJ. Bone induction and the biology of grafting. In: Fonseca RJ, Davis WH. *Reconstructive preprosthetic oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995. p.41-72.
 17. Meijer GJ, Van Dooren A, Gaillard ML, Dalmeijer R, De Putter C, Koole R. Polyactive as a bone: filler in a beagle dog model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 25: 210-6.
 18. Melo LG, Nagata MJ, Bosco AF, Ribeiro LL, Leite CM. Bone healing in surgically created defects treated with either bioactive glass particles, a calcium sulfate barrier, or a combination of both materials. *J Periodontol*. 2005; 16: 683-91.
 19. Mendoza-Barrera C, Meléndez-Lira M, García-López E, Hernández-Flores C. Caracterización estructural y biointegración del substituto óseo BioOsteo®. *Rev Mex Fís*. 2004; 50:19-23.
 20. Nelson JF, Stanford HG, Cutright DE. Evaluation and comparisons of biodegradable substances as osteogenic agents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977; 43: 836-43.
 21. Ohara GH, Kojima KE, Rossi JC, Telles M, Soares TVC, Salomão C. Estudo Experimental da biocompatibilidade do polímero poliuretano da mamona implantada intra – óssea e intra – articular em coelhos. *Acta Ortop Bone*. 1995; 3: 62-8.
 22. Pecora G, Andreana S, Margone JE, Covani U, Sottosanti JS. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Edod*. 1997; 84: 424-9.
 23. Roslindo NC, Roslindo EB, Hetem S, Mata AC, Malagoli DM. Biocompatibilidade da resina poliuretana vegetal e germes dentários in vitro. *Rev Odontol UNESP*. 1997; 26: 265-74.
 24. Schmitt–Fournie JA, Sertl GO, Skondia V. The use of a biocompatible orthopaedic polymer in the treatment of loose total hip prostheses. *J Int Med Res*. 1989; 17: 254-61.
 25. Teixeira HM, Ramalho LTO. Reação à resina de mamona no processo de reparo ósseo induzido no corpo da mandíbula. *Rev Odontol UNESP*. 1999; 28: 49-61.
 26. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150: 893-9.
 27. Vilarinho RH, Hetem S, Ramalho LTO. Implante de resina de poliuretana vegetal na câmara anterior do olho de camundongo: estudo histológico. *Odonto 2000*. 1996; 1: 25-9.
- Wilkesjö UME, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*. 1999; 19: 21-39.

Endereço para correspondência

Valdir Gouveia Garcia

Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada
Faculdade de Odontologia de Araçatuba (UNESP)
e-mail: vgouveia@foa.unesp.br