

REAÇÃO À RESINA VEGETAL DE MAMONA DURANTE O PROCESSO DE REPARO EM DEFEITOS ÓSSEOS INDUZIDOS NO CORPO DA MANDÍBULA*

Hilcia Mezzalira TEIXEIRA**

Lizete Toledo de Oliveira RAMALHO***

- **RESUMO:** Estudo da neoformação óssea basal da mandíbula de 60 ratos, após preparo de um defeito obtido com fresa cilindro-cônica, e preenchimento do leito ósseo de 30 ratos do grupo experimental com poliuretana vegetal acrescida de CaCO_3 . Para os 30 animais do grupo controle, o defeito ósseo não recebeu nenhum tratamento. Aos 15, 25, 40, 60, 90 e 120 dias após a cirurgia, os animais foram sacrificados e suas mandíbulas removidas e coradas com hematoxilina e eosina, Picrosírius e tricrômico de Mallory para o estudo morfológico sob microscopia óptica comum e de polarização. Os resultados demonstram grande aceitação orgânica à resina, não ocorrendo formação de cápsula, tampouco migração local de células inflamatórias, além de o carbonato funcionar como isca, promovendo neoformação óssea, estimulando o aparecimento das células osteogênicas.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Materiais biocompatíveis; resina; poliuretanos; neoformação óssea; ratos.

* Apoio financeiro da Fapesp – Processo nº 95/3648-1.

** Estagiária do Departamento de Morfologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14801-903 – Araraquara – SP.

*** Departamento de Morfologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14801-903 – Araraquara – SP.

Introdução

As especialidades da área odontológica têm tido nos últimos anos uma preocupação constante na busca de novos materiais biocompatíveis e inócuos aos organismo voltados à reconstrução e ao reparo de defeitos ósseos, e que promovam leitos viáveis para receber implantes, pinos, redes metálicas, levantamento do soalho do seio maxilar, preenchimento de alvéolos e outros procedimentos.*

Mesmo materiais de conhecidas propriedades de biocompatibilidade podem, quando implantados, provocar uma reação fibrosa, o que pode ocorrer em razão da técnica cirúrgica utilizada. O tecido ósseo é composto de células consideradas estáveis, tendo, portanto, capacidade de regeneração, o que permite sua neoformação com células com as mesmas características daquelas injuriadas (*restituto ad integrum*).

A reação orgânica de encapsular um material estranho implantado no tecido ósseo indica que o sistema imunológico identifica tal material como corpo inerte e biologicamente incompatível. A maneira que o organismo tem de isolar um corpo inerte é encapsulá-lo, sendo a espessura da camada fibrosa inversamente proporcional ao grau de aceitação do material implantado.¹² Por outro lado, entre os biomateriais existem os metais inertes, os cerâmicos e os polímeros. O grande desafio em se estudar os materiais poliméricos é encontrar um polímero que se enquadre nos conceitos exigidos para que se torne um biomaterial, pois estes nem sempre são totalmente inertes, podendo liberar resíduos prejudiciais ao organismo. Um polímero que preenche os requisitos de um biomaterial é a poliuretana vegetal derivada de óleo de mamona (*Ricinus communis*).¹⁵ Esse polímero é formado por diisocianatos lineares alifáticos, tais como o HDI (hexametilendiisocianato), IPDI (isofuranodiisocianato) e MDI (difenilmetanodiisocianato), todos polióis derivados do óleo de mamona.²⁰ Este teria ainda a capacidade de estimular o crescimento ósseo a partir de sua interface com o tecido vivo, regenerando a parte substituída. O polímero seria, então, incorporado pelo organismo que o reconhece como parte integrante de sua estrutura.

As resinas de poliuretano mostraram-se viáveis, até mesmo no desenvolvimento de tecido ósseo, em estudos utilizando próteses resinosas para o osso ilíaco.** Biopróteses de resinas de poliuretana vegetal foram colocadas em meio biológico agressivo, e os materiais se mostra-

*, ** OHARA, G. et al. (Instituto de Química – USP – São Carlos). Comunicação pessoal, 1994.

ram inertes, não ocorrendo bioerosão. Nos estudos de biocalcificação in vivo e in vitro, as resinas foram consideradas materiais úteis não só para a fabricação de implantes mas também para a de acessórios e de dispositivos, tais como bombas e válvulas de circulação extracorpórea.⁶ Considerando-se que diversos trabalhos de pesquisa mostram as propriedades favoráveis e a biocompatibilidade dos polímeros de uretana vegetal utilizados em vários locais do organismo, este projeto destina-se ao estudo da reparação de um defeito ósseo induzido no corpo da mandíbula de ratos, preenchido com o polímero de poliuretana, derivado do óleo de mamona, que funciona como isca óssea por estar em presença do carbonato de cálcio. A análise histológica visa comparar a neoformação óssea nas cavidades preenchidas ou não com a resina vegetal e a natureza das fibras colágenas da matriz orgânica óssea recém-formada, analisadas, sob microscopia de luz e de polarização, após coloração pelo corante de Picrosirius e tricrômico de Mallory.

Material e método

Para o presente estudo foram utilizados 60 ratos Wistar, machos adultos jovens, com cerca de 180 g, que foram anestesiados com hidrato de cloral a 10% via intraperitoneal na dose de 0,5 mL/100 g de peso corporal. Na região inferior da mandíbula, do lado direito, foi feita uma incisão na pele, a desinserção dos músculos masséter e pterigóideo medial, e na porção basal do corpo de suas hemimandíbulas direitas foi criado um defeito ósseo obtido com fresa cilindro-cônica para peça de mão e motor de baixa rotação. Durante todo o ato cirúrgico, o local foi irrigado com soro fisiológico; em seguida, 30 animais, que constituíram o grupo I experimental, tiveram o campo cirúrgico isolado com pequenos fragmentos de papel de filtro de forma circular que permitiram a fácil colocação da resina em fase de polimerização até o preenchimento do orifício no osso mandibular. Em seguida, os fragmentos de papel foram removidos, a pele suturada, e feita a assepsia com detergente de mamona.

O preparo da resina obedeceu ao seguinte procedimento: 0,5 mL de resina, 0,5 mL de endurecedor e 0,5 g de CaCO₃ foram colocados em recipiente plástico e homogeneizados com bastão de vidro. O material completou a polimerização em cerca de 16 minutos. Após a cirurgia, os 60 animais foram numerados e mantidos em gaiolas individuais, com

água à vontade e dieta mole de fubá, durante três dias e, depois, foram alimentados com os peletes rotineiros.

Após períodos de 15, 25, 40, 60, 90 e 120 dias da cirurgia os animais foram sacrificados, suas hemimandíbulas direitas removidas e colocadas em formol neutro,³ e assim mantidas por um período de 96 horas.

Os próximos passos foram: descalcificação, neutralização, desidratação em álcoois crescentes, diafanização, embebição em estufa a 58°C, inclusão e confecção dos blocos, cortes de 6 Fm em micrótomo rotatório. Após a adesão das lâminas, foi feita a coloração de rotina com hematoxilina, eosina e tricrômico de Mallory, e pelo método de Picosírius para o estudo das fibras colágenas.

Resultado

Grupo experimental

15 dias

O polímero mostrou-se biologicamente compatível ao organismo, visto que não provocou reação tecidual após inserção no defeito ósseo da base da mandíbula. Assim, temos que aos 15 dias a resina preenche todo o espaço. A interface osso/resina é lisa e contínua. Apresenta grandes vacúolos ocasionalmente invadidos por tecido conjuntivo (Figura 1).

25 dias

A resina apresenta-se fragmentada, com grandes vacúolos preenchidos por matriz orgânica altamente celularizada. Os pequenos fragmentos da resina encontram-se rodeados por osso e não se percebe reação de corpo estranho (Figura 2).

40 dias

Há presença de resina com poros de diversos diâmetros. A interface osso/resina é lisa e contínua. Não ocorrem células inflamatórias, tampouco formação de cápsula fibrosa. O tecido neoformado junto à resina apresenta células cartilaginosas de reposição. O tecido conjuntivo é do tipo osteóide (Figura 3).

60 dias

Persistência do periósteeo e acentuada invasão tecidual nos poros do material. Grande concentração de capilares sangüíneos, ausência de células inflamatórias e células multinucleadas ativas ao longo da resina (Figura 4).

90 e 120 dias

Aos 90 e 120 dias do período pós-operatório, os pequenos glóbulos de resina apresentam-se rodeados por células de reabsorção em meio ao tecido conjuntivo neoformado (Figura 5). Nota-se também osso com configuração lamelar associado ao osso imaturo rico em osteócitos (Figura 6).

Grupo controle

15 e 25 dias

Nos animais controle realizou-se somente o defeito ósseo, que não sofreu preenchimento, e nota-se que ocorre intensa neoformação, matriz altamente celularizada (Figura 7). Nesses períodos os defeitos ósseos apresentam-se todos preenchidos por osso neoformado já em fase de organização lamelar, com muitos espaços medulares. A interface hospedeiro-osso neoformado é visível pela presença da linha reversa de crescimento (Figura 8).

40 e 60 dias

O tecido ósseo neoformado apresenta muitos osteócitos, presença de linha reversa, grande quantidade de espaços medulares preenchidos por células e vasos sangüíneos. Na periferia há presença de osso imaturo (Figura 9). O defeito ósseo mandibular apresentou uma intensa neoformação óssea. Os espaços medulares do osso foram preenchidos por tecido conjuntivo muito celularizado, bem como a matriz óssea, rica de osteócitos. Ao longo do novo tecido houve intensa proliferação osteoblástica (Figura 10).

90 e 120 dias

Aos 90 e 120 dias o tecido ósseo de preenchimento encontra-se bem organizado, com os espaços medulares preenchidos por tecido

conjuntivo frouxo e raros osteoclastos periféricos (Figura 11). Percebe-se também a linha de separação entre o osso do leito receptor e o osso neoformado (Figura 12).

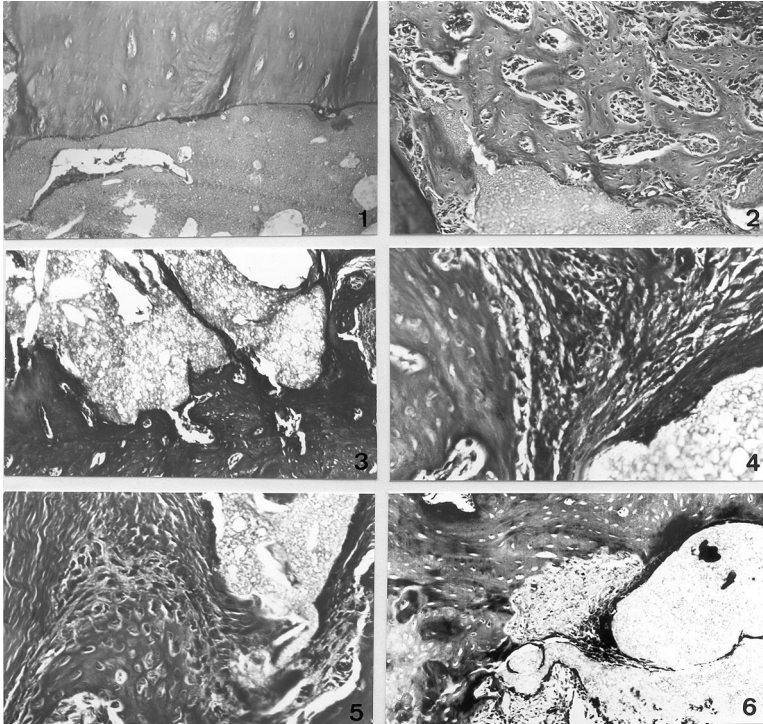


FIGURA 1 – Experimental 15 dias. Resina preenchendo o defeito ósseo. Interface lisa e contínua. HE \pm 125x.

FIGURA 2 – Experimental 25 dias. Tecido ósseo rodeando a resina. Ausência de reação tecidual. HE \pm 250x.

FIGURA 3 – Experimental 40 dias. Presença de células cartilaginosas preenchendo as lacunas de resina. HE \pm 250x.

FIGURA 4 – Experimental 60 dias. Invasão tecidual nos poros da resina. HE \pm 250x.

FIGURA 5 – Experimental 90 dias. Glóbulos de resina rodeados por células de reabsorção. HE \pm 250x.

FIGURA 6 – Experimental 120 dias. Osso lamelar associado ao osso imaturo rico em osteócitos. HE \pm 250x.

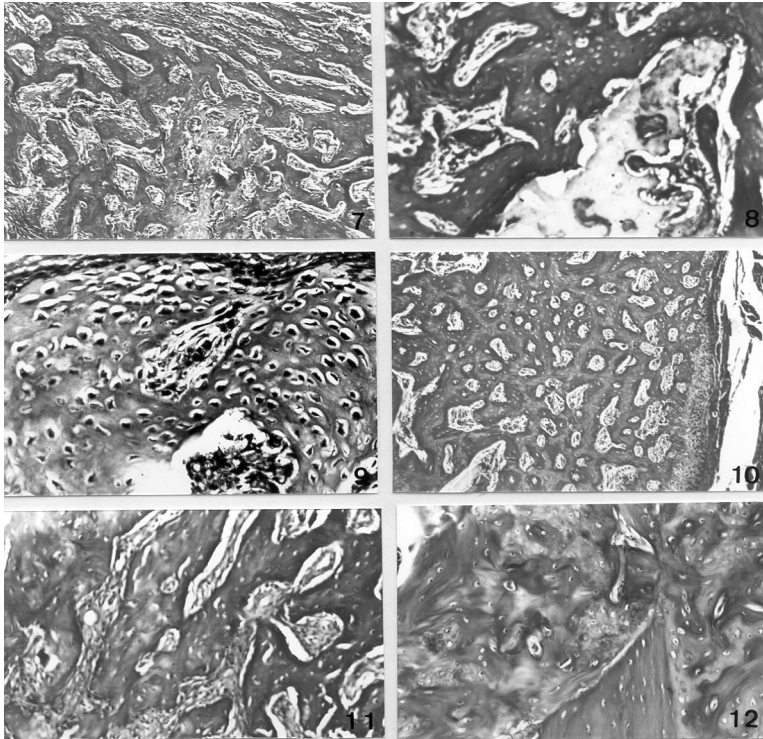


FIGURA 7 - Controle de 15 dias. Neoformação óssea preenchendo o defeito. HE \pm 63x.

FIGURA 8 - Controle de 20 dias. Espaços medulares preenchidos por tecido conjuntivo. Presença da linha reversa. HE \pm 125x.

FIGURA 9 - Controle de 40 dias. Células cartilaginosa neoformadas. HE \pm 125x.

FIGURA 10 - Controle de 60 dias. Osso neoformado rico em espaços medulares. HE \pm 125x.

FIGURA 11 - Controle de 90 dias. Tecido ósseo de preenchimento bem organizado. HE \pm 125x.

FIGURA 12 - Controle de 120 dias. Neoformação óssea preenchendo o defeito. Presença de linha reversa. HE \pm 125x.

Discussão

Na tentativa de estudar a ação da resina de poliuretana vegetal, derivada do óleo de mamona, durante o processo de reparo em defeitos ósseos induzidos no corpo da mandíbula e também a sua biocompatibilidade, usamos a dosagem recomendada para tal experimento.

Visto que a biocompatibilidade é analisada por meio da interação negativa com o sistema de defesa do hospedeiro, ausência de toxicidade ou presença de qualquer reação nos tecidos vizinhos, ausência de hemólise ou destruição das células sanguíneas e pela não-liberação de radicais livres que afetam órgãos,¹⁷ podemos observar nesse trabalho que a resina vegetal é considerada um material biocompatível, pois no experimento não notamos presença de cápsula, células inflamatórias e nenhuma reação de corpo estranho.

Os biomateriais têm, entre outras, como propriedades necessárias a sua utilização: toxicidade nula, biodegradabilidade e ótima biocompatibilidade.²³ À resina de poliuretano vegetal são atribuídas essas propriedades, e ela pode ser sintetizada como polímero puro ou como polímero com carga, caso se adicione uma outra substância às básicas.* A utilização de carbonato de cálcio à composição da resina tem a função de fornecer íons cálcio, facilitando a troca iônica na interface de contato osso-resina, além do que a presença de sais de carbonato aumenta os níveis de dissolução, com a manutenção de uma superfície de constantes trocas iônicas.²⁴ Por ser uma substância com pH alcalino, o carbonato de cálcio estimula a resposta orgânica, com conseqüente liberação de íons ácidos, para normalizar a variação do pH, determinando uma reação química com liberação química de íons Ca^{++} e CO_2 .* Segundo Jensen et al.,¹⁹ a incorporação do CaCO_3 também promove a característica de porosidade, favorecendo, assim, a invasão e proliferação vascular nos poros, com posterior reabsorção e neoformação óssea. A resina associada ao CaCO_3 é considerada como indutora de ossificação e, como tal, é proposta para o estudo de remodelação óssea.²³

Em trabalhos nos quais se utilizou a resina no preenchimento de falhas ósseas foi demonstrado que esse material não apresenta toxicidade nos segmentos utilizados no estudo.^{10, 25, 30} Esse polímero apresenta uma reação exotérmica pequena (42-45°C), e, em contato com o meio líquido, há aumento de volume por reação primária com a água.*

As tentativas do corpo de restaurar a lesão induzida por uma agressão local começam muito cedo, no processo da inflamação, e, no final, resultam em reparo e substituição de células mortas ou danificadas por células saudáveis.^{8, 12}

Biopróteses de resina de poliuretana foram colocadas em meio biológico agressivo e esses materiais se mostraram inertes.¹³

Avaliando-se as resinas de poliuretana quanto a sua compatibilidade no desempenho como próteses e como veículos para reparos ósseos,²⁸

* CHIERICE, G. O. (Instituto de Química – USP – São Carlos). Comunicação pessoal, 1997.

demonstrou-se que são viáveis, até mesmo desenvolvendo tecido ósseo como próteses de ilíaco.

Porém, alguns autores² determinaram que, em implantes auriculares em ouvido médio de ratos, as poliuretanas poliésteres apresentaram toxicidade no local do implante.

Há autores⁵ que demonstram que a mamona é altamente tóxica e possui propriedades alergênicas, no entanto a poliuretana extraída desse vegetal (*Ricinus communis*, da classe Dicotiledônea, ordem Geroneces e família Euforbáceas) apresenta propriedades de osteocondutividade, não permitindo atividade fagocitária, sendo considerada como material não tóxico quando implantado em falhas osteoperiostais no rádio de coelhos com idade variando entre oito e dez semanas de vida.¹⁷

Há estudos que descrevem que a osseoindução é um processo de cicatrização, em que os fatores estimuladores locais causam nas células mesenquimais a desagregação, migração, proliferação e diferenciação em condroblastos ou osteoblastos, e que um substituto ósseo ideal deve ser biocompatível, ser gradualmente substituído por um osso novo, e deve possuir as propriedades osseoindutora e osseocondutora.^{27, 31}

A resina de poliuretana vegetal no presente estudo induziu a neoformação óssea e também se mostrou biologicamente compatível ao organismo, visto que não provocou reação tecidual após inserção no defeito ósseo da base da mandíbula.

Os nossos resultados demonstraram que o crescimento ósseo foi a partir da interface do polímero com o tecido vivo, e o polímero foi incorporado pelo organismo, o qual foi reconhecido como parte integrante de sua estrutura. Podemos também observar que nos vacúolos existentes na resina, aumentados em número em razão da adição de CaCO_3 , o qual funciona como isca óssea, promovendo neoformação óssea, estimulou o aparecimento de células osteogênicas e foi encontrada matriz óssea do tipo primária.

Aos 120 dias ainda observamos a presença do poliuretano, e, segundo Chierice,* a permanência do material por um longo período deve-se ao fato de esse polímero possuir uma cadeia de lipídeos semelhante à do homem.

Existe outro material (hidroxiapatita), usado freqüentemente para implantes, que também é biocompatível ao organismo e, mediante a formação de fragmentos de dimensões variadas, preenche a cavidade, porém não induz a neoformação óssea.^{13, 15, 16, 26, 29}

Existem hoje vários biomateriais utilizados para implante em osso. Há autores^{11, 14, 18, 22} que demonstram em seus estudos que a cerâmica,

* CHIERICE, G. O. (Instituto de Química – USP – São Carlos). Comunicação pessoal, 1996.

a hidroxiapatita, o titânio, bem como uma variedade de metacrilatos, provocam inicialmente uma reação inflamatória nas adjacências dos tecidos, com a presença de macrófagos na camada celular.

Atkinson et al.¹ estudaram implantes feitos com vários materiais cerâmicos, entre eles a hidroxiapatita e a alumina. Observaram que o osso se desenvolve e penetra nos espaços de ambos os tipos de implantes, porém o crescimento de tecido fibroso é mais evidenciado em volta do implante de alumina.

De acordo com Burchardt⁴ e Ellis & Sin,⁹ o osso autógeno é o melhor material para enxerto, pois nos seus experimentos obtiveram um grande número de células osteoblásticas e espaços medulares amplos preenchidos por tecido conjuntivo. Isso ocorre porque o osso autógeno produz células osteoprogenitoras durante a primeira fase de formação óssea e não desencadeia resposta imunológica. A desvantagem, segundo os mesmos autores, é a necessidade de um sítio doador para se conseguir o enxerto, que deve ser reabsorvido rapidamente.

Miller et al.²¹ afirmam que os novos materiais a serem pesquisados precisam ter capacidade de suportar carga, e devem manter a estrutura de tal forma que o osso neoformado possa remodelar-se, adquirindo as mesmas qualidades e dimensões que o osso original.

O uso da poliuretana vegetal como agente indutor da neoformação óssea é vantajoso sobre o dos demais materiais pelo fato de ela ser inerte e também por ser derivada de uma fonte natural, o que reduz consideravelmente o seu custo.

Conclusão

Os resultados demonstram grande aceitação orgânica à resina, não ocorrendo formação de cápsula e tampouco migração local de células inflamatórias, além de o carbonato de cálcio funcionar como isca, estimulando o aparecimento de células osteogênicas e promovendo a neoformação óssea. Com base nos nossos resultados, a resina vegetal parece ser biocompatível, não causando efeitos deletérios ao organismo, não acarretando a formação de cápsula fibrosa nem o aparecimento de células inflamatórias.

TEIXEIRA, H. M., RAMALHO, L. T. de O. Reaction to *Ricinus communis* resin in induced-bone repair process in mandible basal region. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.28, n.1, p.49-61, 1999.

- **ABSTRACT:** It was analysed the bone neoformation in mandible basal region after a bony defect made with a cylinder-conic drill and filled with vegetable polyurethane resin added with CaCO₃. The animals were killed 15, 25, 30, 60, 90 or 120 days after the surgery and the mandibles processed for histological analysis; the sections were stained by hematoxylin-eosin method and analysed under light microscopy. The results showed a good organic acceptance of the resin once that does not occur either capsule formation or inflammatory cells local migration, besides the fact that calcium carbonate acts as a stimulating agent which determines the appearance of osteogenic cells and promotes bone neoformation. Based on our results we concluded that the vegetable resin seems to be biocompatible, not causing deleterious effects to the organism, and not inducing either fibrous capsule formation or the appearance of inflammatory cells.
- **KEYWORDS:** Biocompatible materials; resin; polyurethanes; bone neoformation; rats.

Referências bibliográficas

- 1 ATKINSON, P. J., ROBERTS, E. W., KHUDAYER, Z. M. Porous ceramic materials as immediate tooth implants. *J. Dent.*, v.12, p.189-202, 1984.
- 2 BAKKER, D. et al. Biocompatibility of a polyether urethane, polypropylene oxide, and a polyether polyester copolymer. A qualitative and quantitative study of three alloplastic tympanic membrane materials in the rat middle ear. *J. Biomed. Mater. Res.*, v.24, p.489-515, 1990.
- 3 BANCROFT, J. D., STEVENS, A. Theory and practice of histological techniques. 2.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982. 662p.
- 4 BURCHARDT, H. The biology of bone graft repair. *Clin. Orthop.*, v.174, p.28-42, 1983.
- 5 CESAR VASCONCELOS, M. Informação sobre o cultivo da mamona. Fortaleza: Ematerce, 1990. 56p.
- 6 CHIROFF, R. T. et al. Tissue ingrowth of replamineform implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, v.9, p.29-45, 1975.
- 7 CHVAPIL, M. Zinc on the factors of the pharmacology of wound healing. In: HUNT, T. K. Nound, healing and wound infection. New York: Appleton Century-Crofts, 1980. p.135-52.

- 8 COTRAN, R. S., KUMAR, V., ROBBINS, S. L. Robbins patologia estrutural e funcional. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.33-72.
- 9 ELLIS, E., SINN, D. P. Use of homologous bone in maxillofacial surgery. J. Oral Maxillofac. Surg., v.51, p.1181-93, 1993.
- 10 FARSO-NIELSEN, F. et al. Biodegradable guide for bone regeneration. Acta Orthop. Scand., v.63, p.66-9, 1992.
- 11 GROSS, U., STRUNZ, V. The interface of various glasses and glass ceramics with a bony implantation bed. J. Biomed. Mater. Res., v.19, p.251-71, 1985.
- 12 GUIMARÃES, S. A. C. Patologia básica da cavidade bucal: processo de reparo. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p.282-315.
- 13 HENNING, E. et al. Biostability of polyurethanes. Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe, v.22, p.204-20, 1989.
- 14 HOLMES, R. E. Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant. Plast. Reconstr. Surg., v.63, p.626-33, 1979.
- 15 HOLMES, R. E., HAGLER, H. K. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in mandibular contour augmentation: a histometric study. J. Oral Maxillofac. Surg., v.45, p.421-9, 1987.
- 16 HOLMES, R. E., WARDROP, R. W., WOLFORD, L. M. Hydroxyapatite as a bone graft substitute in orthognathic surgery: histologic and histometric findings. J. Oral Maxillofac. Surg., v.46, p.661-71, 1988.
- 17 IGNÁCIO, H. Utilização do cimento derivado do polímero de mamona no preenchimento de falha óssea. Estudo experimental em coelho. Ribeirão Preto, 1995. 96p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 18 IMAI, Y., MASUHARA, E. Long-term in vivo studies of poly (2-hydroxyethyl methacrylate). J. Biomed. Mater. Res., v.16, p.609-17, 1982.
- 19 JENSEN, S. S. et al. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, v.11, p.55-66, 1996.
- 20 LAING, P. G., FERGUSON JR., A. B., HODGE, E. S. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. J. Biomed. Mater. Res., v.1, p.135-49, 1967.
- 21 MILLER, T. A. et al. The induction of bone by an osteogenic protein and the conduction of bone by porous hydroxyapatite: a laboratory study in rabbit. Plast. Reconstr. Surg., v.87, p.87-95, 1991.
- 22 MURRAY, D. G., DOW, J. S. An ultrastructural study of the biocompatibility of poly (2-hydroxyethyl methacrylate) in bone. J. Biomed. Mater. Res., v.9, p.699-707, 1975.
- 23 NELSON, J. F., STANFORD, H. G., CUTRIGHT, D. E. Evaluation and comparisons of biodegradable substances as osteogenic agents. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., v.43, p.837-43, 1977.

- 24 ONG, J. L., CHITTUR, K. K., LUCAS, L. C. Dissolution/reprecipitation and protein adsorption studies of calcium phosphate coatings by FT-IR/ATR techniques. *J. Biomed. Mater. Res.*, v.28, p.1337-46, 1994.
- 25 OTA, K. Towards an ideal polyurethane graft for hemodialysis. *J. Biomater. Appl.*, v.4, p.141-57, 1989.
- 26 PIECUCH, J. F. et al. Experimental ridge augmentation with porous hydroxyapatite implants. *J. Dent. Res.*, v.62, p.148-54, 1983.
- 27 REDDI, A. H., WIENTROUB, S., MUTHUKUMARAN, N. Biologic principles of bone induction. *Orthop. Clin. North. Am.*, v.18, p.207-12, 1987.
- 28 SCHIMITT-FOURNIE, J. A., SERTL, G. O., SKONDIA, V. The use of biocompatible orthopaedic polymer in the treatment of loose total hip prostheses. *J. Int. Med. Res.*, v.17, p.254-61, 1989.
- 29 SCHLIEPHAKE, H., NEUKAM, F. W., KLOSA, D. Influence of pore dimensions on bone in growth into porous hydroxyapatite blocks used as bone graft substitutes. A histometric study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.20, p.53-8, 1991.
- 30 SOARES, T. C. Estudo experimental da biocompatibilidade do polímero de poliuretano de mamona implantada intra-ósseo e intra-articular em coelhos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA, 10, 1994, Salvador. Anais... Salvador: Editora da Sociedade Brasileira, 1994. p.109.
- 31 URIST, M. R. Bone formation by autoinduction. *Science*, v.150, p.893-9, 1965.