



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e
Clínica Integrada

ISSN: 1519-0501

apesb@terra.com.br

Universidade Federal da Paraíba
Brasil

Gonçalves de Mendonça, Robson; de Freitas, André Carlos; Pedreira Ramalho, Luciana; Gonçalves
de Farias, Jener; Benvenuti Ribeiro, Mel Meireles
Avaliação Histológica do Processo de Reparo Ósseo Após Implantação de BMPs
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 7, núm. 3, setembro-dezembro, 2007,
pp. 291-296
Universidade Federal da Paraíba
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63770316>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Avaliação Histológica do Processo de Reparo Ósseo Após Implantação de BMPs

Histological Evaluation of the Bone Repair Process after Implantation of BMPs

Robson Gonçalves de MENDONÇA^I

André Carlos de FREITAS^{II}

Luciana Pedreira RAMALHO^{III}

Jener Gonçalves de FARIAS^{IV}

Mel Meireles Benvenuti RIBEIRO^V

^IProfessor da Disciplina de Clínica Integrada da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana/BA, Brasil.

^{II}Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Integrada da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador/BA, Brasil.

^{III}Professora Adjunta da Disciplina de Semiologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador/BA, Brasil.

^{IV}Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Integrada da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana/BA, Brasil.

^VCirurgião-dentista pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana/BA, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar histologicamente o processo de reparo ósseo após a implantação de um *pool* de proteínas morfogenéticas ósseas (Gen-Pro®).

Método: Criou-se 24 defeitos ósseos em fêmur de vinte e quatro *Rattus norvegicus albinus*, machos, clinicamente sadios com peso aproximado entre 300 e 350 g, sendo um defeito por cobaia. Os animais foram fornecidos pelo biotério central da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e divididos em 2 grupos: Grupo I (Controle; n=12) que foram preenchidos apenas com coágulo sanguíneo e Grupo II (Gen-Pro; n=12)) preenchidos com o *pool* de bBMPs. Os animais foram sacrificados em 15, 21 ou 30 dias, as lâminas coradas em Hematoxilina/Eosina e Picrosirius, e analisadas por microscopia de luz através de análise descritiva e semi-quantitativa considerando parâmetros representativos do processo de reparo, tais como: reparo cortical, fibras colágenas, infiltrado inflamatório e neoformação óssea.

Resultados: Nos períodos iniciais de 15 e 21 dias foi observado uma diferença estatisticamente significativa no confronto do GI vs GII., com a velocidade de neoformação óssea maior no grupo I do que no grupo II. Aos trinta dias, todos os defeitos ósseos estudados alcançaram reparação, com diferentes graus de resolução.

Conclusão: O biomaterial testado promoveu efeito biomodulador positivo sobre a neoformação óssea, embora se tenha verificado maior velocidade de neoformação óssea no Grupo I do que no Grupo II.

ABSTRACT

Objective: To evaluate histologically the bone repair process after implantation of a pool of bone morphogenetic proteins (Gen-Pro®).

Method: Twenty-four bone defects were created in the femur of 24 clinically healthy male *Rattus norvegicus albinus* weighing approximately 300 to 350 g, being one defect per animal. The animals were provided by the central vivarium of the State University of Feira de Santana (UEFS) and assigned to 2 groups: Group I (Control; n=12) that was filled only with blood clot and Group II (Gen-Pro®; n=12) that was filled with a BMP pool. The animals were sacrificed at 15, 21 or 30 days, the histological slides were stained with hematoxylin and eosin and picrosirius stain, and examined under light microscopy. Data were analyzed by descriptive and semi-quantitative statistics considering representative parameters of the repair process, such as cortical repair, collagen fibers, inflammatory infiltrate and new bone formation.

Results: In the initial periods of 15 and 21 days, there was a statistically significant difference between GI and GII, with a faster new bone formation rate in Group I compared to Group II. At 30 days, all bone defects were repaired with different levels of healing.

Conclusion: The tested biomaterial promoted a positive biomodulating effect on bone new formation, although there was a faster new bone formation rate in Group I compared to Group II.

DESCRIPTORES

Regeneração óssea; Enxerto ósseo; Fatores de crescimento.

DESCRIPTORS

Bone regeneration; Bone transplantation; Growth factors.

INTRODUÇÃO

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são membros da super família dos fatores de crescimento de transformação β (TGF β) que possuem a habilidade de promover a neoformação óssea em diversas situações clínicas, tais como fraturas de tíbia, reconstruções maxilo-faciais e defeitos pós-cirúrgicos¹. Esta aplicabilidade clínica estimulou a produção industrial que no início foi realizada a partir de extratos ósseos purificados, mas por um processo que produzia pequenas quantidades de proteínas². Com o advento das técnicas biomoleculares tornou-se possível a identificação e produção de grandes quantidades de BMPs de forma avançada e segura³.

As BMPs extraídas de osso cortical de feto bovino (bBMP) têm sido bastante comercializadas devido à disponibilidade, qualidade clínica e histológica favorável deste biomaterial⁴, mas os diferentes modelos de extração e apresentação comercial ainda geram questionamentos. Devido a isto, o objetivo desta pesquisa é fazer uma avaliação histológica do processo de reparo ósseo após a implantação de um *pool* de proteínas morfogenéticas ósseas (Gen-Pro[®]), de origem bovina, a fim de verificar o potencial osteogênico deste biomaterial.

REVISÃO DE LITERATURA

A utilização da matriz óssea bovina (bBMP) foi estimulada como uma alternativa ao osso alógeno, devido às controvérsias geradas quanto à atividade osteoindutiva, a segurança biológica e as questões ético-legais da comercialização de ossos humanos⁵⁻⁸.

Neste contexto, estudos realizados entre 1994 e 2000, analisaram a segurança e a eficácia das preparações purificadas de bBMP em diferentes modelos metodológicos e convergiram nos seus resultados para uma atividade positiva da bBMP na neoformação óssea^{4,9-14}. A associação de laserterapia aos implantes do *pool* bBMPs também tem sido relatada como forma de otimizar os resultados quantitativos e qualitativos da atividade osteoindutiva, devido a ação biomoduladora da irradiação laser sobre os processos cicatriciais¹⁵⁻¹⁷.

Pinto et al.¹⁸ estudaram histologicamente o processo de reparo ósseo na presença de um *pool* de bBMPs (Gen-pro[®]) associada com membrana biológica (Gen-derm[®]), em defeitos ósseos de 3mm de diâmetro realizados em coelhos e concluíram, que o processo de reparo foi retardado na presença de Gen-pro[®] associado a Gen-derm[®]. No entanto, Santos et al.¹⁹ e Park²⁰ ratificam o potencial das BMPs para estimular a neoformação óssea e a sua importância para a aplicação em várias especialidades médicas.

Em suma, a bBMP tem sido empregada como

biomaterial para a neoformação óssea e está disponibilizado comercialmente pela Baumer S/A por sua divisão de biomateriais Genius, com o nome de Gen-pro[®]. Produto obtido de matriz orgânica de osso cortical de feto bovino constituindo-se em um *pool* de bBMPs ao qual é adsorvido hidroxiapatita (H.A), como carreador para aumentar a permanência deste material na cavidade cirúrgica e evitar a rápida absorção pelo organismo, estando indicado como material osteoindutor²¹.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Feira de Santana-Bahia (UEFS-BA). Foram utilizados 24 animais (*Rattus norvegicus albinus*) adultos machos com peso aproximado entre 300 e 350g, que foram selecionados aleatoriamente e divididos em 2 grupos e 6 subgrupos de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Organização dos grupos animais.				
Grupo	Subgrupos	Nº de Animais		Descrição
		Subgrupo	Grupo	
I	C.15*	4	12	Defeitos ósseos com coágulo (controle)
	C.21**	4		
	C.30***	4		
II	bBMP.15*	4	12	Defeitos ósseos com <i>pool</i> de bBMPs (Gen-pro [®])
	bBMP.21**	4		
	bBMP.30***	4		

*Sacrifício aos 15 dias; **Sacrifício aos 21 dias; ***Sacrifício aos 30 dias.

Os animais receberam anestesia geral com hidrato de cloral 10%, por via intra-muscular, na proporção de 0,4 ml/100g de peso, foram tricotomizados na face lateral da diáfase de fêmur esquerdo e imobilizados em decúbito lateral direito na mesa cirúrgica. Após a antisepsia com PVPI tópico, utilizou-se a técnica cirúrgica descrita por Pinheiro et al.¹⁵ para a confecção de 24 defeitos ósseos de 3mm de diâmetro por 3 mm de profundidade. Doze defeitos do Grupo I (GI) foram preenchidos apenas com coágulo sanguíneo e doze do Grupo II (GII) com o *pool* de bBMPs/ Gen-pro[®]. Os animais foram sacrificados com 15, 21 ou 30 dias e as peças ósseas removidas foram processadas no Laboratório de Patologia Oral do Departamento de Diagnóstico e Terapêutica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (FOUFBA). Utilizou-se coloração por Hematoxilina/Eosina e Picrosírius.

As lâminas foram analisadas por um único patologista com mais de dez anos de experiência, que realizou uma análise descritiva e semi-quantitativa considerando parâmetros representativos do processo de reparo, tais como: reparo cortical, fibras colágenas, infiltrado inflamatório e neoformação óssea. E, os referenciais numéricos de correlação adotados quanto à presença ou ausência destes parâmetros foram os seguintes:

- Fibras colágenas, infiltrado inflamatório e neoformação óssea: 0 = Ausente; 1 = Discreto; 2 = Moderado; 3 = Intenso.

Reparo cortical: 0 = Ausente; 1= União irregular de máxilas; 2 = Espessura de 50% do normal; 3= Espessura maior 50% até normal.

RESULTADOS

Os resultados obtidos encontram-se expressos nos Quadros 2 e 3, nas Figuras (1,2,3,4,5 e 6) e na Tabela 1. Os dados apresentados foram submetidos ao software GraphPad Prism® versão 4.0 e ao teste de análise de variância (ANOVA-two way), tendo-se adotado o valor de p como estatisticamente significativo quando menor que 0,05 ($p < 0,05$).

Quadro 2. Análise Semi-quantitativa do Grupo I.				
15 dias				
Animais	Reparo Cortical	Fibras Colágenas	Infiltrado inflamatório	Neoformação Óssea
I	1	1	1	2
II	1	1	1	2
III	1	1	1	2
IV	1	1	1	2
21 dias				
Animais	Reparo Cortical	Fibras Colágenas	Infiltrado inflamatório	Neoformação Óssea
I	2	0	0	1
II	2	0	0	1
III	2	0	0	1
IV	2	0	0	1

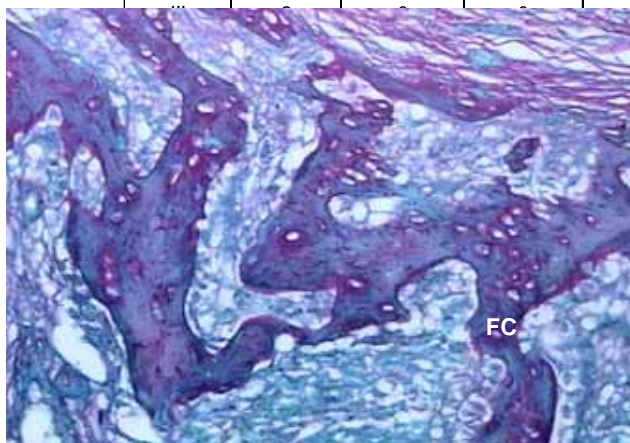


Figura 1. Fotomicrografia do GI - 15 dias (Subgrupo C-15). Observar trabéculas ósseas neoformadas (TON), tecido medular (TM), fibras colágenas (FC). Picosírius. Aumento aproximado de 100X.

Quadro 3. Análise Semi-quantitativa do Grupo II.				
15 dias				
Animais	Reparo Cortical	Fibras Colágenas	Infiltrado Inflamatório	Neoformação Óssea
I	0	3	2	1
II	0	3	2	1
III	0	3	2	1
IV	0	3	2	1
21 dias				
Animais	Reparo Cortical	Fibras Colágenas	Infiltrado Inflamatório	Neoformação Óssea
I	1	3	2	3
II	1	3	1	3
III	1	3	1	3
IV	0	0	0	2
30 dias				
Animais	Reparo Cortical	Fibras Colágenas	Infiltrado Inflamatório	Neoformação Óssea
I	2	0	1	1
II	2	0	0	1
III	2	0	0	1
IV	2	2	0	1

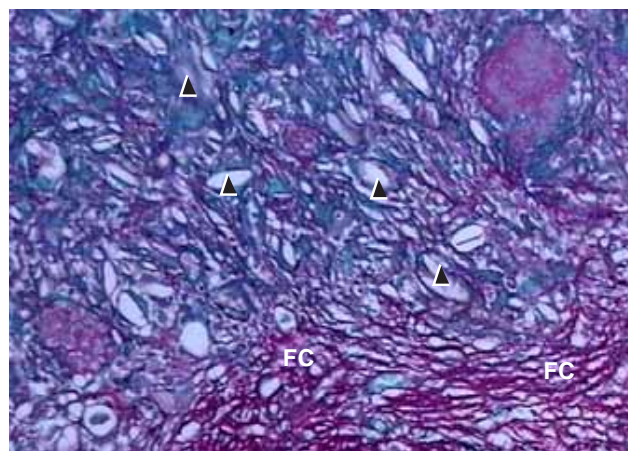


Figura 2. Fotomicrografia do GII - 15 dias (Subgrupo bBMP-15). Área de medula óssea. Observar presença de partículas de bBMP () permeadas por fibras colágenas (FC). Picosírius. Aumento aproximado de 100x.

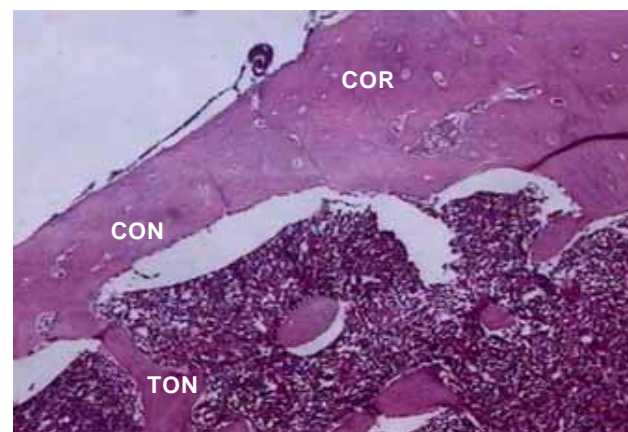


Figura 3. Fotomicrografia do GI - 21 dias (Subgrupo C-21). Observar cortical óssea remanescente (COR), cortical óssea neoformada com espessura inferior à normal (CON), tecido medular (TM) e trabéculas ósseas neoformadas (TON). H.E. Aumento aproximado de 40x.

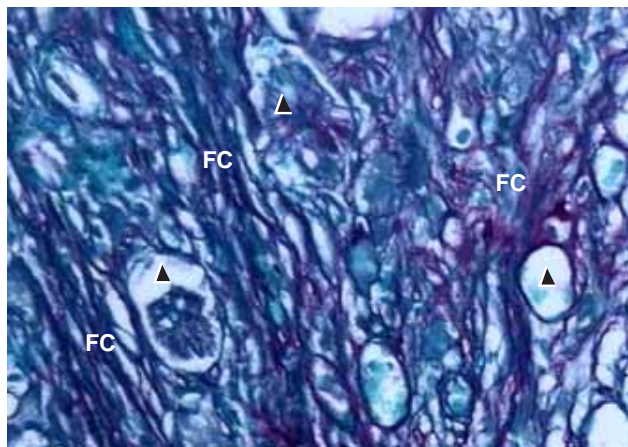


Figura 4. Fotomicrografia do GII (Subgrupo bBMP-21). Área de medula óssea. Observar presença de partículas de bBMP (▲), fibras colágenas (FC). H.E. Aumento aproximado de 200x.

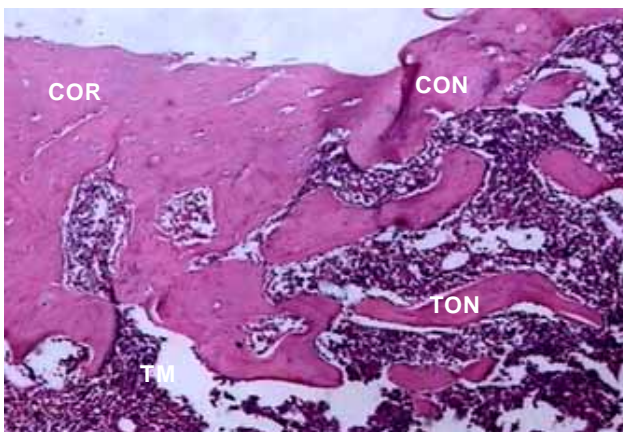


Figura 5. Fotomicrografia do GI - 30 dias (Subgrupo C-30). Área de reparo cortical. Observar cortical óssea neoformada (CON) com espessura inferior à remanescente (COR), tecido medular (TM) e trabéculas ósseas neoformadas (TON). H.E. Aumento aproximado de 40x.

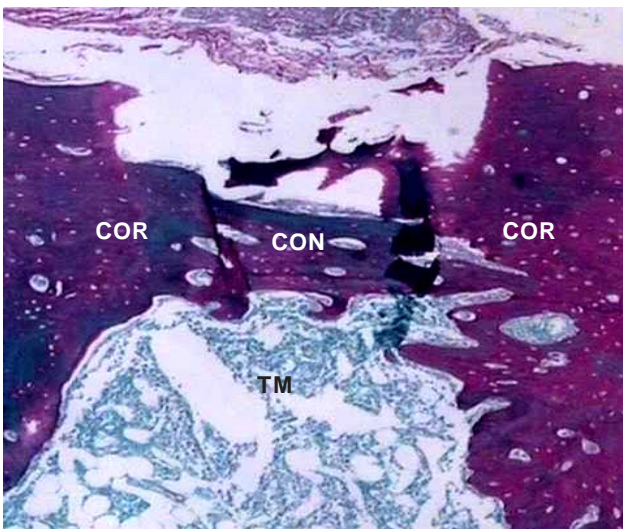


Figura 6. Fotomicrografia do GII - 30 dias (Subgrupo bBMP-30). Vista panorâmica da área de reparo cortical. Observar tecido medular (TM) típico, cortical óssea remanescente (COR) e cortical óssea neoformada (CON). H.E. Aumento aproximado de 40x.

DISCUSSÃO

Ao avaliarmos as secções histológicas estudadas aos 15 dias e os resultados registrados nos Quadros 2 e 3 observa-se um retardo no processo de reparo dos espécimes do GII em relação ao GI. A presença do material implantado (Figura 2) interferiu no curso normal da reparação e exacerbou a resposta inflamatória que atingiu um nível considerado moderado em 100% dos espécimes do GII (Quadro 3), enquanto permaneceu em nível leve para 100% dos espécimes do GI (Quadro 2), possibilitando o desenvolvimento de trabéculas ósseas neoformadas (Figura 1) Este retardo é corroborado por Becker et al.⁵ e relatado por Pinto et al.¹⁸, como uma reação inflamatória tipicamente mononuclear de maior intensidade no GII do que no GI.

Contudo, Guastaldi²² afirma que o atraso inicial do processo de reparo pode ser entendido como uma reação fisiológica natural porque na presença de partículas de enxerto a deposição óssea ao redor do material é mais lenta e diretamente proporcional à absorção do mesmo, promovendo uma equivalência reparativa somente nos períodos cronológicos finais de 30 a 60 dias; podendo até mesmo alcançar ganho ósseo mais expressivos que nos defeitos controle como enfatizado previamente^{18,23,24}.

A análise de 21 dias revelou inferioridade no processo de reparação do GII quando comparado ao GI, sendo que o reparo cortical do GI apresentou-se avançado (Figura 3) e do GII mostrou-se incipiente e mensurado em nível 1 (Quadro 3). Devido à presença de partículas de bBMP remanescentes (Figura 4) a resposta inflamatória permaneceu em nível moderado para 25% dos espécimes e a presença de fibras colágenas foi mais exuberante que no grupo I (Quadro 2). Ainda assim, a atividade osteogênica demonstra evolução compensatória da reparação óssea, fato evidenciado pela neoformação óssea de nível 3 para 75% dos espécimes (Quadro 3). Este incremento da neoformação óssea pode ser explicado pela atuação dos fatores de crescimento que mantém os processos cicatriciais estimulando a absorção das partículas do enxerto e a deposição de matriz óssea, conseqüentemente, acelerando o processo de reparo^{13,18,25-28}.

Aos trinta dias, todos os defeitos ósseos estudados alcançaram reparação com diferentes graus de resolução. Os defeitos do GI exibiram reparo cortical de nível 3 em metade dos espécimes estudados (Quadro 2) e secções histológicas com formação de osso corticalizado na área do defeito ósseo (Figura 5), enquanto o GII repetiu o desempenho inferior com reparação cortical de nível 2 para 100% dos espécimes (Figura 6 e Quadro 3). A reparação cortical do GI assemelha-se ao desempenho dos grupos controle utilizados por Gerbi¹⁷ e Limeira Jr²⁴ quando se referem à espessura final da cortical que foi inferior à normal, ao tempo em que o equilíbrio alcançado

pelos processos reparativos dos GII ratifica as afirmações de e Pinto et al.¹⁸, Artzi et al.²³ e Limeira Junior²⁴ (2004) quanto à possibilidade de equivalência reparativa neste período final de observação.

A resposta biológica observada nos espécimes deste estudo permite afirmar que o material testado é biocompatível porque além de não ter apresentado reação de corpo estranho permitiu a inserção, deposição e proliferação de células osteoblásticas, funcionando como substrato para a regeneração óssea. Estas características são importantes para biomateriais destinados à modulação osteogênica²⁹. Entretanto, nos limites desta pesquisa, a bioatividade^{22,30} e a atividade osteoindutiva^{19,20,31-35} não foi observada nas secções histológicas estudadas.

Por fim, os resultados obtidos quando da avaliação estatística pelo ANOVA no confronto GI versus GII para os parâmetros reparo cortical, fibras colágenas e infiltrado inflamatório revelaram diferença estatisticamente significativa para os períodos iniciais de 15 e 21 dias, enquanto que para a neoformação óssea o valor de $p < 0,0001^*$ revelou-se em todos os períodos cronológicos estudados (Tabela 1).

CONCLUSÕES

- 1) O biomaterial testado mostrou biocompatibilidade;
- 2) No período inicial de observação o Grupo I exibiu uma reparação cortical mais avançada que o Grupo II;
- 3) A velocidade de neoformação óssea foi maior no Grupo I do que no Grupo II;
- 4) Quanto à estimulação da atividade osteogênica o *pool* de BMPs demonstrou efeito biomodulador positivo sobre a neoformação óssea.

REFERÊNCIAS

1. Canalis E, Economides AN, Gazzero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists and the skeleton. *Endocr Rev* 2003; 24(2):218-35.
2. Taga R, Cestari TM, Taga EM, Assis GF, Marine MG. Avaliação histológica, radiográfica e morfométrica da reparação de defeito ósseo perene em crânio de cobaia tratado com mistura de Osseobond e Biohapatita e membrana de cortical óssea bovina. *J Bras Endo/Perio* 2000; 1(1):78-87.
3. Wozney JM. Biology and clinical applications of rhBMP-2. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Quintessence Books: Illinois, 1999. p. 103-123.
4. Allegrini Jr S. Neoformação óssea conduzida e induzida por enxertos aloplásticos, xenográficos e pela proteína morfogenética óssea (BMP), em seios maxilares de coelhos. [Dissertação]. São Paulo: Departamento de Anatomia. Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo, 2000.
5. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of desmineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol* 1994; 65(2):1128-33.
6. Rossi Júnior R, Camara ELP, Lenharo A. Utilização do enxerto ósseo bovino em regeneração óssea guiada. *Innovations J* 1997; 1(1):8-14.
7. Toriumi DM, Robertson K. Bone inductive biomaterials in facial plastic and reconstructive surgery. *Facial Plast Surg* 1993; 9(1):29-36.
8. Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, Carnes DL Jr, Dean DD, Cochran DL et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. *J Periodontol* 1998; 69(4):470-8.
9. Yan J, Xiang W, Baolin L, White FH. Early histologic response to titanium implants complexed with bovine bone morphogenetic protein. *J Prosthet Dent* 1994; 71(3):289-94.
10. Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxilo-facial surgery: BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. *J Cranio Maxillofac Surg* 1994; 22(1):2-11.
11. Pinto LP, Brosco HB, Taga R, Taga EM. Regeneração óssea guiada em alvéolos de extração dentária: Por que fazê-la? *Rev Bras Implant* 2000; 6(3):18-26.
12. Taga R, Cestari TM, Silva TL, Stipp ACM. Reparo de defeito ósseo perene em crânio de cobaia pela aplicação de osseobond. *Rev Bras Implant* 1997; 1(2):13-20.
13. Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 1998; 16(3):247-52.
14. Rosenthal RK, Folkman J, Glowacki J. Demineralized bone implants for nonunion fractures, bone cysts, and fibrous lesions. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 364(7):61-9.
15. Pinheiro ALB, Limeira Jr FAL, Gerbi MEM, Ramalho LMP, Marzola C, Ponzi EAC et al. Effect of low level laser therapy on repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone. *Braz Dent J* 2003; 14(3):177-81.
16. Gerbi MEMM, Pinheiro ALB, Limeira Jr FA. Assessment of bone repair associated to the use organic bovine bone and membrane irradiated with 830nm. *Proc SPIE* 2003; 4950(6):137-47.
17. Gerbi MEMM. Avaliação histológica da eficácia do laser de 830nm no reparo ósseo de feridas cirúrgicas com implante de proteínas morfogenéticas ósseas(BMPs) associadas ou não à membrana biológica. [Tese]. Salvador: Faculdade de Odontologia. Universidade Federal da Bahia, 2004.
18. Pinto LP, Brito JHM, Oliveira MG. Avaliação histológica do processo de reparo ósseo na presença da proteína morfogenética óssea (Gen-Pro®) associada com membrana biológica (Gen-Derm®). *Rev Bras Cir Proteze Implant* 2003; 10(37):25-32.
19. Santos AA, Miranda CDO, Alves MTS, Faloppa F. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. *Acta Ortop Bras* 2005; 13(4):194-5.
20. Park YJ, Kim KH, Lee JY, Ku Y, Lee SJ, Min BM et al. Immobilization of bone morphogenetic protein-2 on a nanofibrous chitosan membrane for enhanced guided bone regeneration. *Biotechnol Appl Biochem* 2006; 43(1):17-24.
21. Genius Biotech. Informativo técnico. [Acesso em 2002 Dez 20]. Disponível em: <<http://www.genius.ind.br.>>
22. Guastaldi AC. Biomaterial: Ponderações sobre as publicações científicas. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2004; 58(3):205-6.
23. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1; Histomorphometric evaluation at 9 months. *J Periodontol* 2000; 71(6):1015-25.
24. Limeira Júnior FA. Estudo do reparo de defeitos ósseos irradiados com laser 830nm submetidos ou não a implante de hidroxiapatita sintética e/ou membrana de osso bovino. [Tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2004.
25. Marx RE, Garg AK. A estrutura óssea, o metabolismo e a fisiologia: seu impacto na implantodontia dentária. *J Implant Dent* 2000; 5(2):15-25.

26. Boyne PJ, Marx RE, Nevis M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC et al. A feasibility evaluating rh BMP-2/absorbable collagen sprange for mallilary sinus floor augmentation. *Int J Periodont Res Dent* 1997; 17(1):11-25.
27. Reddi AH. Bone morfogenesis and modeling: soluble signals sculpt osteotomes in solid state. *Cell* 1997; 89(2):159-61.
28. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 1965; 150(698):893-9.
29. Lu L, Currier BL, Yaszemski MJ. Syntetic bone substitutes. *Current Opinion Orthopedics* 2000; 11(5):383-90.
30. Regi MV. Introduction to the world of biomaterials. *An Quim Int Educ* 1997; 93(1):6-14.
31. Bessho K, Tagawa T, Murat M. Comparison of bone matrix derivade bone morphogenetic proteins from various animals. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(5):496-501.
32. Sampath TK, Muthukumaram N, Reddi A. Isolation of osteogenin, an extracellular matrix-associated, bone indutive protein, by affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(20):7109-13.
33. Urist MR, Huo YK, Brownell AG, Hohl WM, Buyske J, Lietze A et al. Purification of bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81(2):371-5.
34. Urist MR. Bone morphogenetic protein: the molecularization of skeletal system development. *J Bone Miner Res* 1997; 12(3):343-5.
35. Wozney JM. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. *J Periodontol* 1995; 66(6):506-10.

Recebido/Received: 24/02/07
Revisado/Reviewed: 07/05/07
Aprovado/Approved: 26/06/07

Correspondência/Correspondence:

Robson Gonçalves de Mendonça
Rua Barão do Rio Branco, 1309 - Sala 803
Ed. Metropolitan Center Centro
Feira de Santana/BA CEP: 44010-000
Telefone: (75) 3623-3437
E-mail: robson.mendonca@globo.com