

Avaliação da fase inicial do reparo ósseo após implantação de biomateriais

Evaluation of bone repair after implantation of biomaterials based on calcium phosphate

Renata dos Santos Almeida^{1*}, Iorrana Índira dos Anjos Ribeiro², Marcelo Henrique Prado da Silva³, Daniel Navarro da Rocha⁴, Fúlvio Borges Miguel⁵, Fabiana Paim Rosa⁶

¹*Bióloga. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA;*

²*Nutricionista. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. ICS-UFBA;* ³*Instituto Militar de Engenharia (IME), Rio de Janeiro, RJ;* ⁴*Professor Adjunto de Histologia Humana. UFRB.*

⁵*Professora Adjunto de Patologia – ICS/UFBA*

Resumo

Introdução: Dentre os biomateriais à base de fosfato de cálcio utilizados como substitutos ósseos, a hidroxiapatita (HA) e biovidro (BV) são bastantes promissores devido à sua biocompatibilidade, união química ao osso natural e possuir propriedades osteocondutivas.

Objetivo: Avaliar a resposta tecidual após a implantação de arcabouços de HA e HA com BV em dois diferentes formatos. **Metodologia:** Em 15 ratos Wistar foi confeccionado um defeito crítico na região de calvária. Estes animais foram distribuídos aleatoriamente para implantação de: grânulos de HA; grânulos de HABV; disco de HA; disco de HABV; e controle (sem implantação de biomaterial), com eutanásia em 15 dias pós-operatórios. **Resultado:** Após análise histomorfométrica observou-se que a neoformação óssea em todos os grupos foi restrita às regiões de bordas do defeito, com maior extensão nos grupos em que foram implantados os discos. O disco de HABV favoreceu a uma maior área de matriz osteóide. Os biomateriais com biovidro demonstraram ser mais rígidos e mantiveram-se no defeito, enquanto que os que tinham apenas HA foram degradados rapidamente. Em todos os grupos, a resposta tecidual aos biomateriais foi adequada, com uma discreta reação inflamatória crônica granulomatosa distribuída de forma difusa. **Conclusões:** Os biomateriais foram biocompatíveis. Os biomateriais em formato de disco favoreceram uma melhor neoformação óssea do que quando em formato de grânulos, independente das composições; quando em formato de disco, a composição HABV, favoreceu uma maior área de neoformação óssea; quando em formato de grânulos, as composições HA e HABV, favoreceram uma neoformação óssea semelhante, em área e extensão.

Palavras-chave: Materiais Biocompatíveis. Hidroxiapatita. Regeneração Óssea.

Abstract

Introduction: Among biomaterials based on Calcium Phosphate used as bone substitutes, hydroxyapatite (HA) and bioglass (BV) are very promising due to its biocompatibility, chemical union to natural bone and osteoconductive properties. **Objective:** To evaluate the tissue response after implantation of structures of HA and HA with BV in two different formats. **Methodology:** A critical defect was made in 15 Wistar rats on their calvaria. These animals had randomized distribution for implantation of: HA granules; HABV granules; HA disk; HABV disc; and control (without implantation of biomaterial), with euthanasia at 15 days post-surgery. **Result:** Histomorphometric analysis showed that bone formation in all groups was restricted to the edges of the defect regions, with a greater extent in the groups where the discs were implanted. HA disc with Bioglass favored a larger area of osteoid matrix. Biomaterials with Bioglass demonstrated to be more rigid and remained in default, while those only HA were degraded rapidly. In all groups, the tissue response to biomaterials was adequate, with a mild chronic granulomatous inflammatory reaction distributed diffusely.

Conclusion: Biomaterials showed to be biocompatible. Biomaterial in discs favored better bone formation when compared to granules, independently of compositions; in disc format, HABV composition favored a larger area of bone formation; when in granule form, HA and HABV compositions favored a new bone formation similar in area and extension.

Keywords: Biocompatible materials. Hydroxyapatite. Bone Regeneration.

INTRODUÇÃO

A depender da magnitude da lesão, o tecido ósseo tem a capacidade de se regenerar espontaneamente¹⁻³, porém, em perdas ósseas maiores (defeitos

ósseos críticos), a regeneração ocorre de forma limitada com formação de tecido fibroso^{4,5}. Nestas situações, há necessidade de utilizar enxertos ou substitutos ósseos. A utilização dos procedimentos de enxertia é restrito, devido, à limitação de áreas doadoras e a necessidade de procedimento cirúrgico adicional, aumentando assim a morbidade do paciente^{6,7}.

Diante destas dificuldades, a bioengenharia tecidual óssea colige conhecimentos de diversas áreas como a

Correspondente / **Corresponding:** *Renata dos Santos Almeida. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA). Av. Reitor Miguel Calmon s/n, Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brasil. 4º andar, sala 400. CEP: 40.110-100. Tel: (+55) (71) 9187-7952. E-mail: renata.almeidabio@gmail.com

medicina, biologia e engenharia, para o desenvolvimento de materiais biocompatíveis, com características semelhantes ao tecido que se deseja recuperar⁸.

Biomaterial é definido como qualquer substância ou combinação de substâncias, que não sejam drogas ou fármacos, de origem natural ou sintética, que podem ser usados a qualquer período de tempo, como parte ou todo de um sistema, que trata, aumenta ou substitui quaisquer tecidos, órgãos ou funções do corpo^{6,9}. Estes biomateriais devem ser imprescindivelmente biocompatíveis, ou seja, não devem estimular ou provocar o mínimo de reações alérgicas e/ou inflamatórias, além de atender ao requisito para o qual foram desenvolvidos^{3,7}.

Estes biomateriais podem ser sintetizados nas mais diversas formas de apresentação (blocos, grânulos, membranas, microesferas e outras) e possuir variadas composições. O formato do biomaterial é definido de acordo com o defeito ósseo. Reconstruções em altura, espessura ou ambas exigem materiais em bloco, partículas são apropriadas para preencher defeitos ósseos pré-existentes ou cirurgicamente criados^{10,11}.

Os que se apresentam em formato bloco oferecem um maior suporte para a migração celular e angiogênese, preenchem todo o defeito, mesmo em tamanhos críticos. Estes arcabouços são estruturas tridimensionais que podem atuar como substitutos até o reparo/regeneração tecidual e sua bioreabsorção, servem de suportes para a formação tecidual e tentam mimetizar o tecido adjacente².

Os biomateriais cerâmicos possuem densidade moderada, elevada biocompatibilidade e boa resistência à compressão, podem substituir tecidos duros como ossos e dentes, mas apresentam baixa tenacidade à fratura e dificuldade de processamento, e algumas sofrem degradação de suas propriedades mecânicas em meio fisiológico⁴.

Dentre as cerâmicas, o fosfato de cálcio hidroxiapatita (HA) tem sido o mais utilizado em diferentes técnicas regenerativas ósseas⁹, devido a sua biocompatibilidade, semelhança com componentes inorgânicos do osso, não transmitir doenças¹², ser osteofílico e osteocondutor¹³. Porém, devido a sua alta cristalinidade e demais propriedades mecânicas, sua aplicação não é indicada em locais sujeitos a tração^{13,14}.

A degradação da HA no organismo depende de fatores como pH, composição e cristalinidade do biomaterial¹⁴. Este mecanismo pode ser mediado por dissolução química, por ação dos osteoclastos¹⁵ ou por fragmentação de suas partículas, acompanhada de neoformação óssea no interior dos poros¹⁶.

Outros biomateriais cerâmicos bastante promissores são os biovidros (BV). Estes foram desenvolvidos para aplicação médica no final da década de 60, apresentam pouca ordenação em sua estrutura atômica, são amorfos, bioativos e osteocondutores¹⁷. A sua principal característica é a capacidade de promover uma rápida e durável ligação química, através de uma interface, com o tecido ósseo¹⁸. Ao entrar em contato com fluidos corporais,

estes materiais desencadeiam diversas reações químicas, seguidas por dissolução e formação de um gel recoberto por fosfato de cálcio, que posteriormente se cristaliza em hidroxicarbonato apatita^{9,19}.

Os biovidros são compostos praticamente por fósforos e/ou sílica (silicatos). Sendo os biovidros sem sílica mais fáceis de serem fundidos e quimicamente mais instáveis que os silicatos. Os biovidros silicatos, possuem um alto nível de Na₂O e CaO, característica para que estes sejam muito reativos quando colocados em meio aquoso²⁰.

A habilidade de um biovidro se ligar ao tecido ósseo, sofrer biodegradação e formar uma camada superficial de apatita, varia em função da sua composição e relação dos seus constituintes¹⁴.

Por muitos anos pensava-se que a formação de uma camada biologicamente ativa de hidroxicarbonato de apatita (HCA) superficial era requisito crítico para o comportamento bioativo¹⁴. Mas estudos atuais mostram que a formação desta camada HCA é útil, mas não a fase crítica de reação para a regeneração óssea. Sendo de extrema importância o controle das taxas de liberação de produtos iônicos de dissolução, especialmente concentrações críticas de sílica solúvel e íons de cálcio¹⁷.

A adição do biovidro à hidroxiapatita visa melhorar suas propriedades, aumentar a dissolução química e aumentar a bioatividade do biomaterial.

Desta forma este estudo visou avaliar a resposta tecidual após a implantação de biomateriais de HA e HA com BV em dois diferentes formatos.

METODOLOGIA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas no Uso de Animais (CEUA), do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA), sob o protocolo nº 038/2012 e os biomateriais utilizados foram produzidos e cedidos pelo Laboratório de Cerâmicas do Instituto Militar de Engenharia (IME-RJ).

Foram utilizados 15 ratos (*Rattus norvegicus* Wistar), albinos, machos, com peso entre 350 a 400 gramas, fornecidos pelo biotério da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Estes animais foram distribuídos aleatoriamente para composição cinco grupos: **GHA** (implantação de grânulos de HA); **GHABV** (implantação de grânulos de HA com Biovidro); **DHA** (implantação de disco de HA), **DHABV** (implantação de disco de HA com Biovidro) e **CON** (sem implantação de biomaterial, preenchimento apenas com o coágulo sanguíneo), com 3 animais em cada grupo, e avaliados em um ponto biológico de 15 dias pós-operatório.

Para a realização dos procedimentos cirúrgicos, os animais foram submetidos à sedação e anestesia geral com injeção intramuscular de cloridrato de xilazina (0,04 mL / 100 g) e cloridrato de cetamina (0,1 mL / 100 g), respectivamente. Após a tricotomia e antissepsia foi realizada uma incisão cutânea bicoronal na região da calvária e o tecido subcutâneo foi divulsionado. Confeccionou-se

um defeito crítico, com média de 8,5 mm de diâmetro e aproximadamente 0,8 mm de espessura, da porção mediana dos ossos parietais, juntamente com a dura-máter

com uma broca trefina média (Figura 1). Os biomateriais foram implantados, de acordo com seus respectivos grupos experimentais, exceto para o grupo controle^{21, 22}.

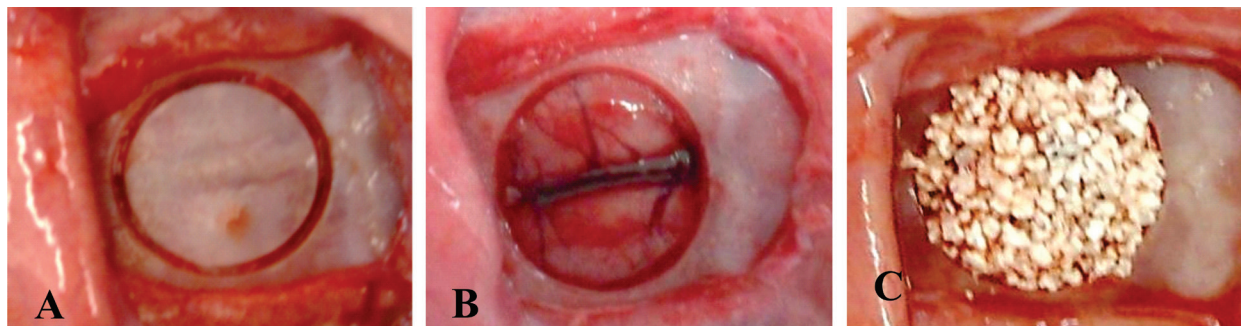


Figura 1 – Etapas do procedimento cirúrgico

Legenda: (A) Divulsão do tecido subcutâneo e músculos, e marcação do defeito; (B) remoção do fragmento ósseo; (C) preenchimento do defeito com biomaterial de acordo com o grupo.

Fonte: ALMEIDA²²

Após a cirurgia, suturou-se o tecido subcutâneo e a pele com pontos simples. No ponto biológico de 15 dias pós-operatório, os animais foram eutanasiados e as calvárias foram fixadas em formalina, reduzidas nas laterais e divididas em porção anterior e posterior (Figura 2). A

porção posterior foi descalcificada com ácido nítrico a 7 % durante 7 dias, e após processamento histológico, foi incluída em parafina e corada com Hematoxilina-eosina (HE) e Tricrômico de Masson-Goldner (TMG).

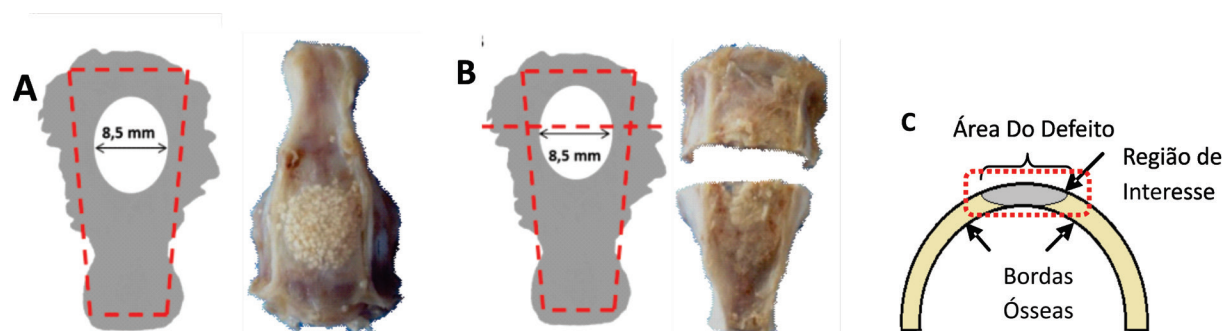


Figura 2 – Esquemas e fotos da calvária

Legenda: (A) redução nas laterais; (B) divisão da calvária em porção anterior e posterior; (C) corte transversal da área seccional do defeito

Fonte: ALMEIDA²²

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A neoformação óssea em todos os grupos foi restrita às regiões de bordas do defeito, e no grupo em que houve implantação do disco de HA, observou-se também a formação deste tecido na superfície externa do biomaterial. Houve uma maior neoformação óssea em extensão linear nos grupos em que foram implantados os discos (DHA e DHABV – 24 %), superando os grupos em que houve implantação de grânulos (GHA – 18 %, GHABV – 16% e CON – 8 %) (Figura 3).

Em contrapartida, quando foi analisada a área total neomineralizada, o disco de HA + Biovidro favoreceu a uma maior formação de matriz osteóide (13 %) em relação aos demais grupos (DHA – 3 %, GHA – 18%, GHABV – 3 % e CON – 2 %).

Esta neoformação pode ter sido decorrente da lesão tecidual durante o procedimento cirúrgico, onde fatores de crescimento e de diferenciação celular são liberados para que as células osteoprogenitoras presentes no periósteo do osso adjacente são estimuladas a se diferenciar em osteoblastos e sintetizar uma nova matriz óssea²³.

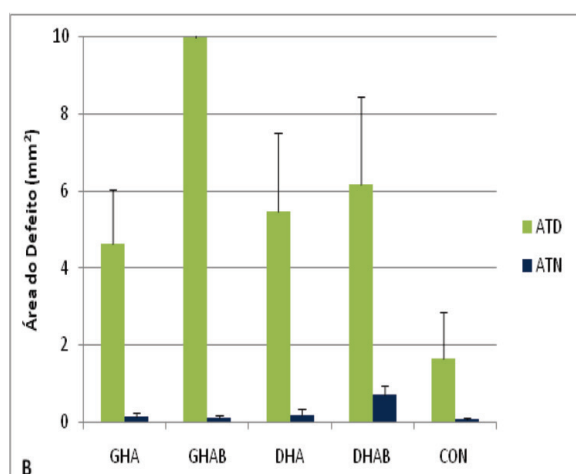
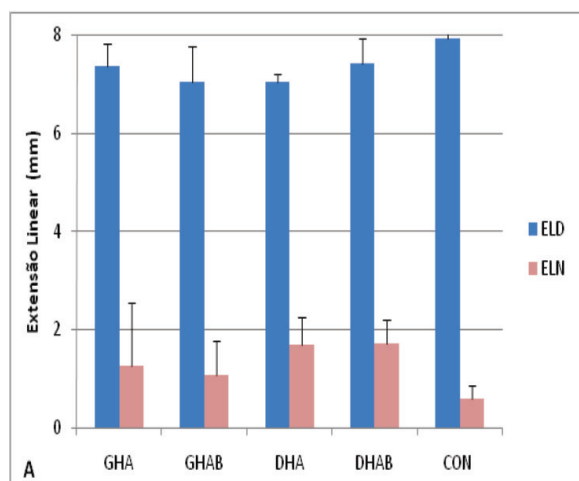


Figura 3 – Comparação da Neoformação óssea entre os grupos

Legenda: (A) Extensão linear; (ELD) Extensão linear do defeito; (ELN) Extensão linear neomineralizada; (B) Área do defeito; (ATD) Área total do defeito; (ATN) Área total neomineralizada.

Fonte: Elaboração do autor

Os biomateriais que continham biovidro na sua composição (GHABV e DHABV) demonstraram ser mais rígidos e mantiveram-se no defeito, enquanto que os que tinham apenas HA foram degradados mais rapidamente. Este fato pode ter sido decorrente do processo de sinterização que os biomateriais foram submetidos, que pode ter modificado a estrutura do biovidro e formou pontos de cristalização, de forma a modificar sua solubilidade²⁴.

Os grânulos (GHA e GHABV) preencheram toda a região de extensão do defeito e apresentaram uma grande variação no tamanho das partículas (45 a 550 µm), com predominância de partículas grandes, semelhantes à espessura do osso remanescente (Figura 4). Este fato pode ser desfavorável à regeneração, uma vez que estas partículas não permitem a organização do biomaterial em camadas e a formação de interstício entre elas.

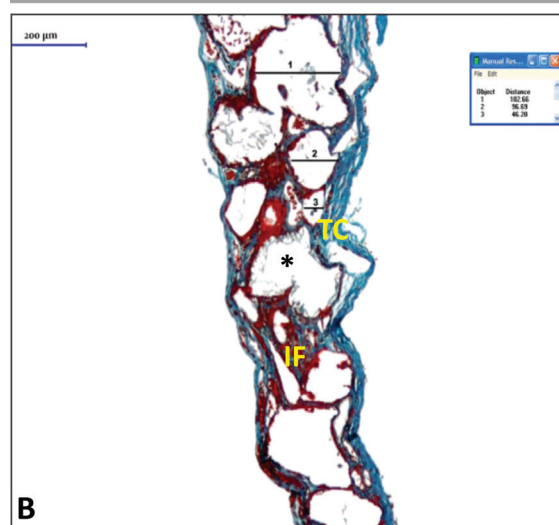
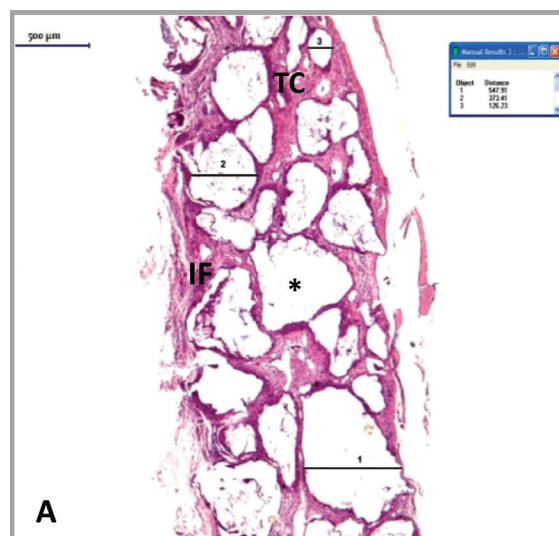


Figura 4 – Organização dos grânulos na região do defeito

Legenda: (A) Grânulos de HA; (B) Grânulos de HA com Biovidro; (*) Partícula do biomaterial; (TC) Tecido conjuntivo; (–) Diferença no tamanho das partículas; (IF) Infiltrado inflamatório; (A- HE 4x; B- TMG 10x)

Existe uma grande discussão nos relatos descritos na literatura referente ao tamanho das partículas. Alguns autores referem que grânulos muito variados podem provocar reação inflamatória exacerbada^{25,26}. Outros autores propuseram que uma grande variação de distribuição do tamanho faz com que os grânulos menores ocupem os espaços entre as partículas maiores, o que reduz o interstício e o potencial regenerativo, devido à obstrução do espaço necessário para a migração celular e formação vascular²⁷. Porém, estudos²⁸ afirmam que biomateriais com grande variação na distribuição do tamanho das partículas formam uma área de superfície maior, em relação à biomateriais com variação pequena, o que disponibiliza maior número de sítios de adesão para osteoblastos e favorece a regeneração óssea.

Nos grupos em que houve a implantação de discos (DHA e DHABV), notou-se que este foi menor do que o defeito, com aproximadamente 6 mm de diâmetro, o que

promoveu um distanciamento entre a borda óssea e o biomaterial e o espaço foi preenchido por tecido conjuntivo fibroso (Figura 5). Ambos os discos (DHA e DHABV) foram bastante degradados, provavelmente devido à porosidade do biomaterial, mas os fragmentos mantiveram-se conectados. Nestes grupos notou-se uma melhor organização tecidual que pode ser resultante do suporte tridimensional oferecido e dos espaços intersticiais formados.

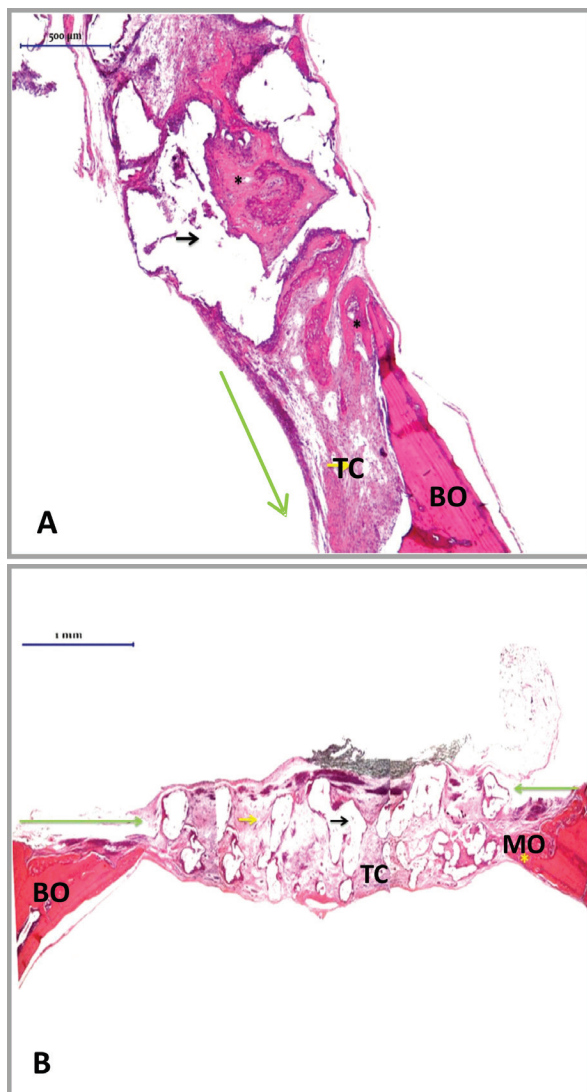


Figura 5 – Disco na região na região do defeito

Legenda: (A) Disco de HA; (B) Disco de HA com Biovidro; (seta preta) Partícula do biomaterial; (TC) Tecido conjuntivo; (seta verde) Distância entre o biomaterial e a borda óssea; (BO) Borda óssea; (MO) Matriz osteóide; (HE, A- 4x; B- 2,5x)

A região de interstício entre as partículas (grânulos) e os fragmentos (discos) foi preenchida por um tecido conjuntivo bem organizado, vascularizado, rico em células fusiformes e com projeções de septos fibrosos em torno do biomaterial (Figuras 4 e 5). A formação deste tecido de reparo também pode ser decorrente da liberação de fatores de crescimento após lesão tecidual, que atraem células fusiformes mesenquimais, induzem a diferencia-

ção em fibroblastos, para, por conseguinte, sintetizar o tecido conjuntivo²⁹. No grupo controle, a região de extensão do defeito foi preenchida por um tecido fibroso, que por ausência de um suporte estrutural, apresentou espessura muito inferior ao osso remanescente (Figura 6), estando em consonância com outros trabalhos que utilizaram defeitos críticos^{21, 22, 29}.

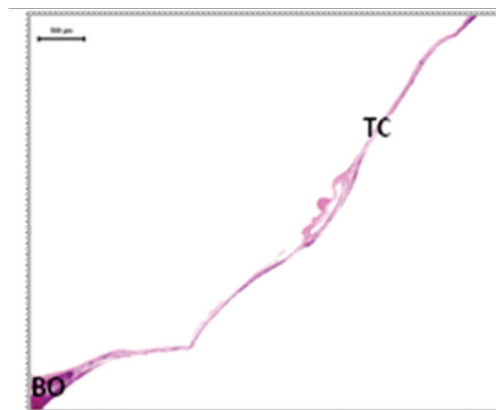


Figura 6 – Região de extensão do defeito no grupo controle
Legenda: (TC) Tecido conjuntivo; (BO) Borda óssea; (HE – 2,5x)

Em todos os grupos, a resposta tecidual aos biomateriais foi adequada, com uma discreta reação inflamatória crônica distribuída de forma difusa. Porém, nos grupos que continham biovidro na composição, desencadeou-se uma reação inflamatória mais evidente. Este tipo de resposta ocorre pela liberação de mediadores inflamatórios, após rompimento vascular e lesão tecidual³⁰. Também foi observada a presença de células gigantes multinucleadas sobre a superfície dos biomateriais, como uma resposta do tipo corpo estranho. A presença destas células é importante para a degradação do biomaterial³¹. A intensidade destas respostas inflamatórias está relacionada com as características morfológicas e físico-químicas dos biomateriais, e é importante para determinar a sua biocompatibilidade²⁵.

CONCLUSÕES

Os biomateriais avaliados revelaram ser biocompatíveis, sendo que em formato de disco favoreceram uma melhor neoformação óssea do que em formato de grânulos, independente das composições. Em formato de disco, a composição HABV favoreceu a uma maior área de neoformação óssea, entretanto, em relação à neoformação em extensão, houve semelhança entre HA e HABV. Em formato de grânulos, as composições HA e HABV favoreceram uma neoformação óssea semelhante em área e extensão.

REFERÊNCIAS

- FISHER, J. O.; REDDI, A. H. Functional tissue engineering of bone: signals and scaffolds. In: ASHAMMAKHI, N. FERRETTI, P. (Ed.). **Topics in tissue engineering**. Helsinki: University of Oulu, 2003. v. 1. 760 p.

2. BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros bio-reabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros**, São Carlos, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005.
3. ANDRADE, A. D. et al. Biologia óssea: uma revisão da literatura. **Revista Implant News**, São Paulo, v. 4, n. 6, p. 659-662, 2007.
4. COSTA, R. C. C.; MIGUEL, F. B.; ROSA, F. P. Estratégias de bioengenharia tecidual na reconstrução óssea. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 4, n. 1, p. 70-76, 2005.
5. MIGUEL, F. B. et al. Morphological assessment of the behavior of three dimensional anionic collagen matrices in bone regeneration in rats. **J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.**, Hoboken, v. 78, n. 2, p. 334-339, 2006.
6. ALMEIDA FILHO, E. et al. Biomateriais: deposição de hidroxiapatita sobre superfície de Ti-cp modificada por aspersão térmica. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1229-1232, 2007.
7. SILVA, C. L. A. et al. Caracterização microestrutural do compósito hidroxiapatita bovina-biovidro. **Rev. Militar Ciênc. Tecnol.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p. 8-23, 2011.
8. LIMA, C. J. et al. Resposta do tecido subcutâneo de camundongos à implantação de um novo biovidro à base de óxido de nióbio. **Matéria**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 574-582, 2011.
9. PRADO da SILVA, M. H. **Apostila de biomateriais**. 2006. p. 1-6. (Publicação Técnica). Disponível em: < <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAF0o4AF/apostila-biomateriais?part=3>>. Acesso em: 20 jun. 2012.
10. KLENKE, F. M. et al. W. Impact of pore size on the vascularization and osseointegration of ceramic bone substitutes in vivo. **J. Biomed. Mater. Res. Parte A**, Hoboken, v. 85, n. 3, p. 777-786, 2008.
11. BURG, K. J. L.; PORTER, S.; KELAM, J. F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. **Biomaterials**, Guildford, v. 21, n. 23, p. 2347-2359, 2000.
12. DUARTE, T. S. et al. Osteointegração da hidroxiapatita sintética no processo alveolar da mandíbula de cães: aspectos histológicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 58, n. 5, p. 849-853, 2006.
13. ZHANG, W. et al. Fabrication of interconnected microporous biomaterials with high hydroxyapatite nanoparticle loading. **Biofabrication**, Bristol, v. 2, n. 3, 6 p., Sep. 2010. DOI: 10.1088/1758-5082/2/3/035006.
14. CARLO, E. C. et al. Avaliação do efeito osteoindutor da hidroxiapatita e do biovidro implantados em tecido subcutâneo de cão. **Ceres**, Viçosa, v. 54, n. 316, p. 492-500, 2007.
15. WHITE, E.; SHORS, E. C. Reconstructive implant surgery and implant prosthodontics I: biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite. **Dent. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 49-67, 1986.
16. SANTOS, M. L. et al. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. **Eclét. Quím.**, Araraquara, v. 30, n. 3, p. 29-35, 2005.
17. HENCH, L. L.; JONES J. R. **Biomaterials, artificial organs and tissue engineering**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2008. 284p.
18. TIOMIS, A.C. et al. Avaliação histológica do biovidro particulado na reparação de defeito experimental em mandibular de cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 62, n. 1, p. 80-85, 2010.
19. LIANG, W. et al. Bioactive borate glass scaffold for bone tissue engineering. **J. Non-Crystalline Solids**, Amsterdam, v. 354, n. 15-16, p. 1690-1696, 2008.
20. GUTIERRES, M. et al. Substitutos ósseos: conceitos gerais e estado actual. **Arq. Med.**, Porto, v. 19, n. 4, p. 153-162, 2006.
21. ROLIM, A. E. H. **Avaliação de microesferas de hidroxiapatita, dopadas ou não com estrôncio, no reparo de defeito crítico, em calvária de rato**. 2010. 91 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.
22. ALMEIDA, R. dos S. **Avaliação da implantação de grânulos de β -TCP associado ou não à biovidro fosfatado para regeneração de defeito ósseo**. 2013. 82 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.
23. JONES, J. R. Review of bioactive glass: from hench to hybrids. **Acta Biomater.**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 4457-4486, 2013.
24. CASTRO, W. B. Ligas solidificadas rapidamente: ciência, tecnologia e aplicações. **Rev. Eletrônica Mater. Processos**, Campina Grande, v. 1, n. 1, p. 37-44, 2006.
25. HU, P. T. W. Surface chemistry influence implant biocompatibility. **Curr. Top. Med. Chemistr.**, Hilversum, v. 8, n. 4, p. 270-280, 2008.
26. GINEBRA, M. P.; TRAYKOVA, T.; PLANELL, J. A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. **J. Control. Rel.**, Amsterdam, v. 113, n. 2, p. 102-110, 2006.
27. SCHEPERS, E. J. et al. Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects. **Implant Dent.**, Baltimore, v. 2, n. 3, p. 151-156, 1993.
28. WHEELER, D. L. et al. Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. **J. Biomed. Mater. Res.**, Hoboken, v. 41, n. 4, p. 527-533, 1998.
29. MIGUEL, F. B. et al. Regeneration of critical bone defects with anionic collagen matrix as scaffolds. **J. Mater. Sci. Mater. Med.**, London, v. 24, n. 2, p. 2567-75, 2013.
30. ANDERSON, J. M.; RODRIGUES, A.; CHANG, D.T. Foreign body reaction to biomaterials. **Semin. Immunol.**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 86-100, 2008.
31. CRUZ, A. C. C. **Caracterização físico-química e avaliação de biocompatibilidade de biovidros – estudo laboratorial e histomorfométrico em ratos**. 2004. 123 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2004.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Instituto Militar de Engenharia por ceder os biomateriais utilizados; a Universidade Estadual de Feira de Santana por disponibilizar o biotério para realização dos experimentos; as instituições FAPESB, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro e todos os membros do Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomateriais pela ajuda durante o desenvolvimento do projeto.

Submetido em: 6/10/2014

Aceito em: 15/12/2014