

LEANDRO EDUARDO KLÜPPEL

Cirurgião-Dentista

**UTILIZAÇÃO DE PARAFUSOS ABSORVÍVEIS PARA FIXAÇÃO DE
ENXERTOS ÓSSEOS AUTÓGENOS.
ESTUDO HISTOLÓGICO EM COELHOS.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Doutor em Clínica Odontológica. Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Orientador: Prof. Dr. Renato Mazzonetto

PIRACICABA

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8^a. / 6159

Klüppel, Leandro Eduardo.

K716u Utilização de parafusos absorvíveis para fixação de enxertos ósseos autógenos. Estudo histológico em coelhos. / Leandro Eduardo Klüppel. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Renato Mazzonetto.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Ossos - Enxerto. 2. Implantes absorvíveis. 3. Parafusos ósseos. I. Mazzonetto, Renato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Título em Inglês: Fixation of autogenous bone grafts with resorbable screws. Histologic study in rabbits

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Bone grafting. 2. Absorbable implants. 3. Bone screws

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Titulação: Doutor em Clínica Odontológica

Banca Examinadora: Renato Mazzonetto, Paulo Roberto Muller, Luiz Antonio de Lima Resende, Marcio de Moraes, Roger William Fernandes Moreira

Data da Defesa: 12-12-2008

Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 12 de Dezembro de 2008, considerou o candidato LEANDRO EDUARDO KLÜPPEL aprovado.

PROF. DR. RENATO MAZZONETTO

PROF. DR. PAULO ROBERTO MÜLLER

PROF. DR. LUIZ ANTONIO DE LIMA RESENDE

PROF. DR. MARCIO DE MORAES

PROF. DR. ROGER WILLIAM FERNANDES MOREIRA

Com amor, carinho e admiração dedico este trabalho aos meus pais Marcos e Maria Lúcia. Mais gratificante que ter os meus sonhos realizados é sentir a felicidade com que vocês celebram minhas conquistas.

"A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós."

(Marcel Proust)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, por possibilitar a realização deste curso de Pós-Graduação.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida no decorrer do programa de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Renato Mazzonetto pela amizade, orientação e contribuição na execução desta tese.

Aos Professores da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP - UNICAMP, Prof. Dr. José Ricardo Albergaria Barbosa, Prof. Dr. Luis Augusto Passeri, Prof. Dr. Márcio de Moraes e Prof. Dr. Roger William Fernandes Moreira. Muito obrigado pela valiosa ajuda na formação acadêmica e cirúrgica. É um grande prazer poder desfrutar de sua amizade e confiança.

Aos Professores da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP: Prof. Dr. Mário Francisco Real Gabrielli; Profa. Dra. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli; Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira; Prof. Dr. Valfrido Antonio Pereira Filho; Prof. Dr. José Scarso Filho; Prof. Dr. Roberto Henrique Barbeiro e Prof. Dr. Elcio Marcantonio pela minha formação, pela amizade e pelo convívio nos últimos anos. É uma honra tê-los como mestres e amigos.

Aos Professores do Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Paraná, em especial ao Prof. Dr. Paulo Roberto Müller, Prof. Dr. Nelson Luis Barbosa Rebellato e Prof. Dr. Delson João da Costa, pelos primeiros ensinamentos na área da Cirurgia Buco-Maxilo-Facial.

Ao meu irmão Lúcio, pela união e amizade que, apesar da distância, sempre estiveram presentes.

Aos meus amigos e colegas do curso de Pós-Graduação: Anibal, Bernardo, Delson, Fabrício, Gustavo, Alex, Cecília, Glaykon, Greison, Bento, Eduardo, Renato, Fábio, Jaime, Miguel, Rafael, Henrique, Heric, Mariana, Sérgio Olate, Érica, José, Saulo e Sérgio Monteiro pela amizade, pelo convívio e pela troca de conhecimentos.

Aos colegas de república Alex, Anibal, Glaykon, Greison, Bento, Adriano e Robson: estes anos na “Toca do Quati” foram inesquecíveis. Obrigado por todo o apoio e amizade.

Às funcionárias da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP - UNICAMP, Didi, Sueli, Daiana, Angélica, Fernanda e Keila por tornarem viável o funcionamento do Centro Cirúrgico.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização desta tese, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O objetivo do presente estudo *in vivo* foi avaliar histologicamente, de forma comparativa, o emprego de parafusos absorvíveis baseados no polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30 sintetizado por um laboratório nacional, para fixação de enxertos ósseos autógenos em tíbias de coelhos. Como controle foram utilizados parafusos à base de liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V) de mesmas dimensões. Para tanto, foram selecionados 15 coelhos adultos, albinos, da raça Nova Zelândia, machos, com idade aproximada de 6 meses e peso variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. De cada animal foram removidos 2 enxertos ósseos em espessura total da calota craniana, sendo um deles fixado à tibia com parafuso absorvível e o outro com parafuso metálico. Os animais foram divididos em 3 grupos, de acordo com os períodos de sacrifício: 3, 8 e 16 semanas pós-operatórias. Após o processamento histológico, as lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina e submetidas à análise histológica descritiva em microscopia óptica. Como resultado encontrou-se que o sistema de fixação baseado em polímero apresentou um comportamento histológico bastante semelhante ao sistema metálico. Em ambos os grupos o enxerto encontrava-se incorporado, ocorrendo neoformação óssea em sua interface com o leito receptor. Em nenhum dos grupos foi evidenciado processo inflamatório indesejável ou reação a corpo estranho. Baseando-se nos achados histológicos para o modelo experimental e metodologia empregada, pode-se concluir que o sistema de fixação baseado no polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30 é efetivo para a fixação de enxertos ósseos autógenos, com resultados comparáveis ao materiais à base de liga de titânio.

Palavras-chave: enxerto ósseo; implantes biodegradáveis; teste de materiais biocompatíveis

ABSTRACT

The aim of the present *in vivo* study was to evaluate histologically, by comparative means, the use of resorbable screws based on poli(L-co-D,L lactide) 70:30, manufactured by a brazilian laboratory, used for fixation of autogenous bone grafts in rabbit tibiae. As a control, titanium (Ti-6Al-4V Grade V) screws were used. For this purpose, fifteen white New Zeland male rabbits, with age of 6 months and weight between 3.8 – 4.5 Kg were used. Of each animal, 2 total thickness bone grafts were removed from the cranial vault and one of them was stabilized with resorbable screw while the other was stabilized with the metallic one. Animals were divided in 3 groups, according to the sacrifice period: 3, 8 and 16 week postoperatively. After histological processing, cuts were corated with hematoxilin and eosin and submitted to descriptive histological analysis under light microscopy. As a result it was found that the fixation system based on polimer showed a histological behavior similar to the metallic system. For both groups bone graft was incorporated, with the presence of bone neofomation between this and the receptor site. In none of the groups undesirable inflammatory process or foreign body reaction was observed. Based on histological findings and respecting this experimental model it is possible to conclude that that the internal fixation system based on the poli(L-co-D,L lactide) 70:30 polymer is effective for fixation of autogenous bone grafts, offering results that are comparable the titanium fixation systems.

Key-words: bone graft; biodegradable implants; biocompatible materials test

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Considerações sobre os enxertos ósseos com finalidade implantodôntica	4
2.2 Os materiais de fixação interna rígida	8
2.2.1 Considerações sobre os materiais de fixação metálicos	8
2.2.2 Considerações sobre os materiais de fixação absorvíveis	10
2.2.2.1 Histórico	11
2.2.2.2 O processo de degradação dos polímeros absorvíveis	14
2.2.2.3 A velocidade de degradação dos polímeros absorvíveis	16
2.2.2.4 Propriedades mecânicas dos polímeros absorvíveis	17
2.2.2.5 Reações adversas aos polímeros absorvíveis	20
2.2.2.6 Os polímeros absorvíveis à base de ácido láctico	22
2.2.2.7 Uso de parafusos absorvíveis para fixação de enxertos ósseos	26
3 PROPOSIÇÃO	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Materiais	29
4.1.1 Parafusos	29
4.1.2 Seleção e Manutenção dos Animais	31
4.2 Métodos	31
4.2.1 Medicação Pré-operatória e Anestesia	31
4.2.2 Procedimento Cirúrgico	32
4.2.3 Sacrifício dos Animais	34
4.2.4 Preparo Histológico	35
4.2.5 Análise Histológica	36
5 RESULTADOS	38
5.1 Período de 3 semanas - Análise Histológica	38

5.1.1 Parafuso de Titânio_____	38
5.1.2 Parafuso Absorvível_____	40
5.2 Período de 8 semanas - Análise Histológica _____	42
5.2.1 Parafuso de Titânio_____	42
5.2.2 Parafuso Absorvível_____	44
5.3 Período de 16 semanas - Análise Histológica_____	46
5.3.1 Parafuso de Titânio_____	46
5.3.2 Parafuso Absorvível_____	48
6 DISCUSSÃO_____	50
7 CONCLUSÕES_____	58
REFERÊNCIAS_____	59
ANEXO_____	68

1 INTRODUÇÃO

Uma boa parte dos procedimentos realizados por Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais requer a utilização de materiais de síntese óssea. Destacam-se aí as intervenções para correção de deformidades faciais congênicas ou adquiridas, fixação de fraturas faciais e reconstruções ósseas.

Os procedimentos cirúrgicos de reconstrução dos rebordos alveolares tornaram-se particularmente comuns a partir da década de 90. Isto aconteceu porque neste período os implantes dentários osseointegráveis passaram a ser realizados em larga escala e muitos dos pacientes não podiam receber este tratamento por apresentarem pouca quantidade óssea (Jensen & Sindent-Pederson, 1991).

O osso autógeno é o melhor material a ser utilizado como enxerto para ganho em espessura óssea. Isto se deve ao fato de possuir as propriedades de osteogênese, osteoindução e osteocondução, além de serem seguros em relação à transmissão de doenças ou geração de respostas imunológicas exacerbadas (Seibert, 1983).

A depender do tipo de defeito apresentado pelos pacientes, os enxertos ósseos podem ser utilizados na forma de blocos ou na forma particulada. No momento da instalação dos blocos ósseos, é imperativo que estes estejam corretamente adaptados ao leito receptor e permaneçam imóveis até sua incorporação. Caso haja movimentação, ocorrerá prejuízo à revascularização do

enxerto, além da interposição de tecido conjuntivo fibroso entre este e o leito receptor, levando à falha do procedimento (Pikos, 1999).

Atualmente, o método mais utilizado para prover estabilidade aos enxertos ósseos até a sua incorporação é a fixação com parafusos metálicos, os quais fazem a ancoragem do tecido enxertado ao leito receptor. Apesar desta modalidade de tratamento estar associada a baixos índices de complicações, existe a necessidade de remoção do material de osteossíntese no momento da instalação dos implantes osseointegráveis. Isto se justifica basicamente por dois motivos: ou o parafuso encontra-se no trajeto de fresagem / inserção do implante; ou o parafuso torna-se saliente à custa da reabsorção ocorrida no enxerto ósseo, podendo causar desconforto ao paciente ou mesmo tornar-se exposto ao meio bucal (Chacon *et al.*, 2004).

Está bastante claro que os parafusos utilizados para fixação de enxertos ósseos com finalidade implantodôntica são necessários apenas até o momento da incorporação do enxerto. Concluída esta etapa, um material que porventura venha a permanecer nos rebordos alveolares de forma indefinida carrega consigo o potencial de gerar complicações a médio e longo prazo, como por exemplo: infecção, dor, desconforto, sensibilidade térmica, impossibilidade do uso de próteses, dentre outras.

O procedimento para remoção do material de osteossíntese é feito, via de regra, no momento da instalação dos implantes osseointegráveis. Em se tratando de enxertos menores, isto é feito com relativa facilidade, tendo como única desvantagem um pequeno acréscimo no tempo cirúrgico. Por outro lado, quando reconstruções ósseas mais extensas são realizadas, a remoção dos

parafusos exige acessos cirúrgicos mais amplos, aumentando tanto a duração quanto a morbidade do ato cirúrgico.

Com o objetivo de se eliminar as desvantagens associadas à remoção do material de osteossíntese, foi proposta a utilização de parafusos absorvíveis para a estabilização dos enxertos ósseos (Chacon *et al.*, 2004; Raghoobar *et al.*, 2006).

Os resultados das pesquisas disponibilizadas na literatura científica até o presente momento são positivos, porém ainda existe carência de informações a respeito do processo de incorporação dos enxertos ósseos fixados com parafusos absorvíveis à base do polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30, fato que justifica a realização deste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ENXERTOS ÓSSEOS COM FINALIDADE IMPLANTODÔNTICA

A instalação de implantes dentários osseointegráveis em regiões previamente enxertadas foi primeiramente descrita por Branemark *et al.* (1975). A partir de então, diversos trabalhos foram publicados, colocando em evidência o sucesso desta filosofia de tratamento (Williamson, 1996; Block & Kent, 1997; Donovan *et al.*, 1994).

Implantes instalados em áreas reconstruídas com blocos de enxerto ósseo córtico-medular tem um índice de sucesso que varia de 85% a 98%, confirmando a alta eficácia clínica deste tipo de enxertia óssea (Triplett & Schow, 1996; Sverzut *et al.*, 2008)

A recuperação da forma e volume do rebordo alveolar edêntulo possibilita a instalação de implantes em uma posição mais favorável do ponto de vista estético e funcional (Jensen & Sindent-Pedersen, 1991). Outras vantagens deste procedimento incluem a instalação de um maior número de implantes; instalação de implantes com maior diâmetro e altura; melhor distribuição dos implantes nas arcadas e melhora da relação inter-arcos (Misch, 1997).

Blocos córtico-medulares de enxerto ósseo autógeno são excelentes para a reconstrução de rebordos alveolares atróficos (Chacon *et al.*, 2004), pois podem ser adaptados pelo cirurgião aos mais diferentes tipos de defeitos. Outra vantagem é o fato de trazerem consigo osteoblastos e fatores de crescimento, além de oferecer uma estrutura rígida que servirá de arcabouço para a deposição de tecido ósseo neoformado.

Uma vez feita a opção por um enxerto ósseo em bloco, é importante que este seja rigidamente fixo ao remanescente ósseo do leito receptor (Chacon *et al.*, 2004). Um estudo realizado por Philips & Rahn (1988) comparou enxertos ósseos em bloco fixados de forma rígida com aqueles fixados de forma não rígida. Os resultados demonstraram claramente que a existência de mobilidade do enxerto ósseo eleva significativamente as taxas de insucesso. Estes autores sugerem que a fixação rígida do enxerto é imperativa para que ocorra o processo de incorporação.

La Trenta *et al.* (1989), realizaram um estudo em cachorros, nos quais os enxertos foram fixados rigidamente ou permaneceram sem imobilização. Os autores verificaram nos enxertos que não haviam sido fixados o estabelecimento de uma união fibrosa com o leito receptor. Diante destes achados, as seguintes afirmações foram postuladas: a imobilização leva a um processo de revascularização mais rápido; a compressão do enxerto junto ao leito receptor aumenta a área de contato entre estes, resultando em uma fase de reabsorção curta seguida da fase de aposição óssea; a imobilização propicia a migração de células osteogênicas para o interior do enxerto.

No ano de 1907, Axhausen foi o primeiro a descrever a sequência de eventos que ocorre no processo de incorporação de enxertos ósseos em bloco.

Este autor observou que existe uma fase inicial onde ocorre necrose parcial, seguida por uma fase inflamatória. A partir do décimo dia pós-operatório, vasos sanguíneos neoformados iniciam a penetração do enxerto ósseo, povoando-o com células com potencial osteogênico. Estas células (osteoblastos e osteoclastos) iniciam um processo de substituição do enxerto por tecido ósseo neoformado. Vale salientar que a microarquitetura do enxerto irá servir como um arcabouço para a deposição óssea através dos osteoblastos. Este processo de reabsorção osteoclástica e deposição osteoblástica irá acontecer até o momento em que o enxerto ósseo esteja totalmente revascularizado.

Mais recentemente, Tong & Buchman (2000) frisou a importância das interações existentes entre o enxerto e o leito receptor descrevendo que o processo de reparação e incorporação de um enxerto ósseo envolve as fases de inflamação, revascularização, osteocondução, osteogênese e osteoindução.

Diversos estudos clínicos demonstraram que enxertos ósseos na região maxilofacial sofrem, durante o processo de incorporação, alterações do ponto de vista quantitativo. Em algumas ocasiões pode ocorrer a manutenção, porém, na maioria delas ocorre decréscimo em seu volume (Buchman & Rosenthal, 2003). Esta imprevisibilidade na preservação do volume representa uma das maiores dificuldades encontradas por cirurgias que lançam mão deste tipo de técnica.

Em uma revisão de literatura bastante abrangente, Tong & Buchman (2000) citam que inúmeros fatores são importantes na sobrevivência dos enxertos ósseos. Incluem-se aí a posição do enxerto (*inlay* ou *onlay*), microarquitetura (cortical ou esponjoso), leito receptor, método de fixação, presença ou ausência de periósteo, nível de revascularização e atuação de forças mecânicas.

No ano de 1990, Hardesty & Marsh demonstraram a importância da microarquitetura na manutenção do volume dos enxertos ósseos. Para estes autores a espessa cortical óssea de um enxerto obtido de calota craniana é mais resistente à perda de volume que um enxerto rico em osso esponjoso, como aquele presente na crista ilíaca. Por este motivo os autores enfatizam que a origem embriológica da área doadora de enxerto ósseo não está diretamente ligada à quantidade de reabsorção observada após o procedimento de enxertia. Chen et al. (1994), verificaram que o componente esponjoso dos enxertos ósseos, independentemente de sua origem embriológica, apresenta taxas de revascularização e atividade osteoclástica maiores que o componente cortical. Assim, quanto maior a quantidade de osso cortical em um enxerto, menor será a sua reabsorção no pós-operatório.

Em relação à forma como o enxerto é empregado no leito receptor, Tong & Buchman (2000) afirmam que esta influencia o resultado final em termos de manutenção de volume. Ao estudarem o processo de incorporação de enxertos ósseos *onlay* e *inlay* em coelhos, estes autores verificaram que os enxertos ósseos *inlay* sofriam menor perda de volume, além de serem incorporados mais rapidamente. A explicação para este achado reside no fato de existir maior superfície de contato entre o enxerto e o leito receptor além de ocorrer proteção contra forças mecânicas extrínsecas.

Burnstein et al. (1994) estudaram o efeito da preservação ou não do perióstio sobre o resultado final de enxertos ósseos autógenos de costela utilizados para reconstruir mandíbulas de cães. Os autores verificaram que a retirada do perióstio do sítio receptor induzia a maiores índices de reabsorção e atraso no processo de incorporação do enxerto.

2.2 OS MATERIAIS DE FIXAÇÃO INTERNA RÍGIDA

2.2.1 Considerações sobre os materiais de fixação metálicos

A utilização de placas e parafusos teve sua aplicação inicial em cirurgias ortopédicas, para a fixação de fraturas. A primeira tentativa de fixação de fragmentos ósseos por meio de placas e parafusos data de 1890, quando Lambotte empregou tal aparato confeccionado em liga metálica em uma osteossíntese de úmero. É creditado a Christiansen em 1945 o emprego de placas confeccionadas em tântalo para a fixação de fraturas instáveis de mandíbula (Ellis 1993).

Após a Segunda Guerra Mundial seguiram-se alguns relatos esporádicos da utilização de placas e parafusos para a fixação de fraturas mandibulares. Esta modalidade de tratamento apresenta inúmeros inconvenientes, uma vez que os cirurgiões precisavam adaptar placas e parafusos utilizados em ortopedia para a mandíbula (Ellis, 1993).

A necessidade de se estudar e estabelecer princípios e protocolos que auxiliassem os cirurgiões no tratamento de fraturas levou, em 1958, à formação de uma Associação para o desenvolvimento da osteossíntese. Este grupo viria, anos mais tarde, a ser nomeado como “Arbeitsgemeinschaft Osteosynthesefragen - Association for the Study of Internal Fixation” (AO/ASIF), o qual modificou e estabeleceu conceitos baseados em estudos científicos para o aprimoramento da aparatologia e materiais empregados para tal finalidade (Prein & Rahn, 1998).

O conceito de fixação interna rígida (FIR) pode ser definido como qualquer forma de fixação aplicada diretamente ao tecido ósseo que seja resistente o suficiente para prevenir a mobilidade dos fragmentos ósseos e que permita a utilização ativa da estrutura esquelética em questão durante a fase de reparo (Prein & Rahn, 1998).

Na Europa, Michelet *et al.* (1971), Spiessl (1974), Champy *et al.* (1978), Schilli (1982), Luhr *et al.* (1986) desenvolveram e popularizaram os sistemas de FIR com aplicação de placas e parafusos, procurando eliminar a necessidade de bloqueio maxilo-mandibular no tratamento de fraturas e deformidades dentofaciais. O principal objetivo da FIR seria imobilizar os segmentos ósseos de forma que permanecessem estáveis durante o processo de reparo. Esta técnica e filosofia de tratamento foram aceitas na Europa no final da década de 70, e nos Estados Unidos na década de 80 (Alpert & Seligson, 1996; Ellis, 1992).

Até o final da década de 80, os materiais de osteossíntese eram confeccionados a partir de ligas de cromo-cobalto ou de aço, sendo necessária a sua remoção após o reparo ósseo como parte do tratamento. Um segundo tempo cirúrgico para remoção da fixação nem sempre era bem aceito pelos pacientes, o que estimulou o desenvolvimento de sistemas de fixação com menores dimensões, porém resistentes o suficiente, que não necessitassem posterior remoção em todos os casos. (Rosenberg *et al.*, 1993; Alpert & Seligson, 1996).

Os materiais constituídos à base de titânio e suas ligas surgiram no início dos anos 90 e vem sendo utilizados com uma alta porcentagem clínica de estabilidade e sucesso (Michelet *et al.*, 1973; van Sickels *et al.*, 1986; Tulasne & Schendel, 1989; Ellis, 1993). Embora biocompatível, o titânio empregado na confecção de placas e parafusos possui algumas desvantagens, como a liberação

de íons metálicos com acúmulo em alguns órgãos (Bessho *et al.*, 1995). Também há a possibilidade de ocorrerem problemas devido a permanência do aparato indefinidamente sobre o tecido ósseo, como a atrofia óssea local que é bem documentada em ossos longos, inclusive na mandíbula (Viljanen *et al.*, 1995). Outras desvantagens incluem a interferência com exames de imagem, produzindo artefatos notáveis em tomografia computadorizada e ressonância magnética (Saxe *et al.*, 1982; Fiala *et al.*, 1993; Fiala *et al.*, 1994), corrosão do metal, reações alérgicas, palpabilidade do material indefinidamente, perda tardia da fixação com infecção local, migração por aposição óssea em pacientes em fase de crescimento (Yerit *et al.*, 2005) e hipersensibilidade ao frio (French *et al.*, 1984; Scher *et al.*, 1988).

2.2.2 Considerações sobre os materiais de fixação absorvíveis

A literatura nos mostra existir uma crescente evolução dos sistemas de fixação à base de polímeros absorvíveis. Várias tentativas têm sido feitas para se produzir um sistema de fixação ideal. Este, por sua vez, deve possuir rigidez suficiente para prover um adequado processo de reparo; não ser alergênico, imunogênico, mutagênico ou teratogênico (Suuronen, 1993); ser completamente absorvido após o término do processo de reparo e resultar em metabólitos que não estimulem desordens locais ou sistêmicas (Shand & Heggie, 2000).

Os materiais utilizados nos dispositivos de fixação interna rígida absorvíveis são polímeros de alto peso molecular, sendo os mais comumente utilizados aqueles à base de polidioxanona (PDS), ácido polilático (PLA) e ácido poliglicólico (PGA). Seu emprego pode ser feito de modo isolado, associados entre

si com diferentes proporções ou com alterações em suas cadeias estruturais (Rozema *et al.*, 1991).

Atualmente, a maioria dos sistemas de fixação interna rígida absorvíveis é fabricada pela combinação de dois polímeros, representados em sua maioria pelo ácido poli-lático e ácido poli-glicólico (Laine *et al.*, 2004).

2.2.2.1 Histórico

Os primeiros autores a descrever o uso de materiais absorvíveis para promover síntese óssea foram Cutright *et al.* (1971). Em seu estudo foram utilizadas suturas de ácido poli-lático para fixação interna de fraturas de sínfise mandibular em macacos *rhesus*. As fraturas repararam de forma satisfatória mesmo sem a aplicação de BMM, sendo observada reação inflamatória leve ao redor do material e completa reabsorção do mesmo entre 14 e 16 semanas.

Cutright & Hunsuck, 1972, realizaram o reparo de 12 fraturas tipo “*blowout*” em macacos por meio de malhas de ácido poli-lático. Os autores relataram reparo normal com restituição da função motora, sendo a malha em questão absorvida por fagocitose de macrófagos e células gigantes, havendo remanescentes do material mesmo após 38 semanas.

Roed-Petersen (1974) utilizou suturas de ácido poli-lático como fixação interna no tratamento de fraturas de mandíbula, porém associando este ao BMM.

O reparo da fratura transcorreu de forma satisfatória a ponto de o autor sugerir que futuramente este material poderia ser utilizado largamente em osteossíntese.

A partir do momento em que polímeros de material absorvível foram desenvolvidos, foi possível a construção de placas e parafusos. Gerlach *et al.* (1987), fixou 15 fraturas de mandíbula em cães com placas e parafusos de ácido poli-L-lático (PLLA). Após 12 semanas, em todos os animais ocorreu consolidação das fraturas sem complicações, porém observou-se a formação excessiva de calo ósseo em alguns espécimes.

No ano de 1987, Bos *et al.* foram os primeiros a utilizar placas e parafusos de ácido poli-lático (PLA) em fraturas de osso zigomático de seres humanos. Os resultados obtidos foram satisfatórios, não tendo sido observada necessidade de reintervenção.

Bergsma *et al.* (1995) tratou 10 pacientes com fratura de osso zigomático por meio de placas e parafusos de ácido poli-L-lático (PLLA) de alto peso molecular. Após três anos, quatro pacientes retornaram com edema localizado na região da implantação do material, o que também foi encontrado nos demais pacientes durante o mesmo período pós-operatório. Por meio de uma avaliação microscópica e ultra-estrutural, o material removido mostrou cristais de PLLA envolvidos por uma cápsula fibrosa densa com a presença de reação inflamatória leve.

Suzuki *et al.* (2004) utilizaram um sistema de fixação interna baseado em ácido poli-L-lático (PLLA) em 14 pacientes com fraturas condilares extracapsulares. O procedimento cirúrgico foi conduzido através de acesso pré-

auricular ou retromandibular, empregando-se uma ou duas placas do sistema 2.0mm para fixação dos cotos ósseos. No pós-operatório imediato os pacientes fizeram uso de elásticos ortodônticos para guiar a oclusão por um período de até quatro semanas. O acompanhamento pós-operatório foi de 3,5 anos e as avaliações foram baseadas em exame clínico e radiográfico. Segundo os autores, a evolução dos pacientes transcorreu sem evidências de reação inflamatória ou má-oclusão, concluindo que o sistema é passível de ser empregado neste tipo de fratura.

Landes & Ballon (2006) relataram os resultados de seu estudo prospectivo, que avaliou durante um período médio de 31 meses, 50 fraturas de mandíbula em 30 pacientes com idade variando de 1 a 83 anos. Em todas as fraturas foram utilizadas duas placas de ácido poli-L-D-lático (PLDLA), sendo uma delas com parafusos monocorticais (6mm) e outra com parafusos bicorticais (12mm). Apenas 2 fraturas de ângulo mandibular e 4 fraturas patológicas foram consideradas como insucesso, havendo a necessidade de intervenções adicionais para resolução dos casos.

Bell & Kindsfater (2006) avaliaram retrospectivamente 281 pacientes vítimas de trauma facial submetidos à tratamento cirúrgico de variadas fraturas. Desses, 59 (21%) foram tratados com sistemas de fixação absorvíveis baseados em ácido poli-L-D-lático (PLDLA). O acompanhamento pós-operatório variou de 3 semanas a 3 anos. Com base nos dados das evoluções clínicas e controles radiográficos, os autores concluíram que o sistema absorvível comparado ao sistema de titânio proporcionou um processo de reparo favorável para os casos nos quais seu emprego foi selecionado. Os autores recomendaram mais estudos e o desenvolvimento de um sistema próprio para aplicação em fraturas mandibulares de adultos.

Laughlin *et al.* (2007), por meio de um estudo prospectivo procuraram avaliar se os resultados do emprego de um sistema para fixação interna absorvível (PLDLA associado ao carbonato de trimetileno) poderiam ser comparados aos obtidos em estudos anteriores realizados pela mesma instituição nos quais se empregou um sistema metálico baseado em liga de titânio para a fixação de fraturas mandibulares. Os autores procuraram acompanhar o tempo decorrido da cirurgia ao retorno da função normal, as características clínicas e radiográficas, acidentes e complicações encontrados. Foram selecionados 50 pacientes consecutivos cada qual portador de uma fratura mandibular que foi fixada pelo sistema absorvível em questão. Do total de casos, 3 (6%) apresentaram infecção no período de acompanhamento, que foram resolvidas com drenagem sob anestesia local e terapia medicamentosa. Nenhum caso necessitou passar por revisão da cirurgia e todos os casos apresentaram reparo satisfatório no período de oito semanas. Os autores concluíram que os resultados obtidos podem ser comparados aos estudos prévios que utilizaram fixações metálicas e que o emprego de polímeros absorvíveis como meio de fixação interna de fraturas mandibulares proporcionou boa estabilidade e uma baixa incidência de complicações.

2.2.2.2 O processo de degradação dos polímeros absorvíveis

Pietzak *et al.*, (1996) afirmam que a reação do organismo receptor ao material absorvível depende da natureza do polímero (identidade química, estrutura geral do polímero, modelo do implante) e do local da implantação (osso diafisário, osso metafisário, esqueleto craniano, tecido mole, vascularização local, dentre outros). Ainda, descrevem como achado comum aos materiais absorvíveis o fato do organismo receptor inicialmente promover o encapsulamento do implante com a formação de uma delgada membrana fibrosa. Nesta etapa inicia-se o

processo de degradação, o qual se dá por hidrólise e, em menor extensão por uma ação enzimática não-específica (Böstman, 1991b).

Assim, quando moléculas de água infiltram-se e atacam as cadeias poliméricas, causam sua fragmentação. Isto ocorre independentemente da atividade enzimática. Ao término desta etapa a massa de polímero perde a forma e consistência devido à redução do peso molecular, gerando partículas que podem ser fagocitadas pelos macrófagos. O processo de digestão celular ocorrido no interior destes leva à formação do produto final, geralmente água e dióxido de carbono que são excretados em sua maioria pelos rins e pulmões (Bucholz *et al.*, 1994; Pietzak *et al.*, 1996; Middleton & Tipton, 2000).

A composição físico-química do implante, sua superfície e estrutura, quantidade de debris formados, micromovimentação e forças tensionais são fatores que influenciam o processo de degradação e a severidade da reação tecidual (Bergsma *et al.*, 1995). Outros fatores que podem acelerar a degradação do polímero são: maior quantidade de monômeros hidrofílicos, mais grupos de reação hidrofílica, menor cristalinidade e menor tamanho do parafuso (Böstman & Pihlajamäki, 2000; Middleton & Tipton, 2000). Em relação ao sítio receptor, uma alta taxa de metabolismo tecidual local e uma excelente circulação poderiam facilitar a degradação do material. Por outro lado, uma baixa taxa de metabolismo local e pobre circulação, teoricamente, devem levar a um processo de reabsorção comparativamente mais lento (Pietzak *et al.*, 1996).

2.2.2.3 A velocidade de degradação dos polímeros absorvíveis

Em relação à velocidade de degradação, sabe-se que o ácido poliglicólico (PGA) degrada-se em poucos meses, ao passo que o ácido poli-L-lático (PLLA) demora de 2 a 5 anos. Uma das explicações reside no fato do PLLA apresentar um peso molecular mais elevado (Böstman *et al.*, 2000; Jukkala-Partio *et al.*, 2001).

Bos *et al.* (1989) avaliaram a reação tecidual ao PLLA implantado no subcutâneo de ratos, os quais foram acompanhados por 143 semanas. A absorção completa do material não pôde ser evidenciada neste período, estando presentes macrófagos na periferia do polímero.

A biocompatibilidade e degradação de miniparafusos de PLLA e PGA foram comparadas a um sistema similar baseado em titânio por Peltoniemi *et al.* (1999), em 20 carneiros submetidos a osteotomia do osso frontal. Histologicamente, o material de PGA foi hidrolisado e fragmentado num período de quatro a seis semanas e reabsorvido em 12 semanas, enquanto o grupo PLLA manteve sua integridade por 26 semanas, sendo reabsorvido em dois anos. De acordo com análises histológicas, histomorfométricas e radiográficas, a degradação dos miniparafusos de PGA foi acompanhada por reação do tipo corpo estranho e osteólise transitória inicial com formação osteóide diminuída ao redor do canal do parafuso, porém intensa formação osteóide compensatória e remodelação óssea ocorreram após a reabsorção completa do polímero. As reações a corpo estranho causadas pelo PLLA e titânio foram consideradas suaves. Os autores concluíram que os mini-implantes de PGA foram rapidamente degradados devendo ser utilizados somente quando um curto período de fixação

for necessário, enquanto que os parafusos de PLLA ofereceram fixação estável durante um período aproximado de 6 meses.

Os primeiros autores a se preocuparem em avaliar o efeito das diferentes proporções de associação dos polímeros na degradação foram Miller *et al.* (1977). Estes avaliaram a razão da degradação entre os polímeros puros de PLA, PGA, e diferentes proporções de copolímeros (75:25, 50:50, 25:75), quando implantados no osso e na parede abdominal de ratos. A meia-vida encontrada de PLA, PGA:PLA (50:50) e PGA foi 6,1 meses, 1 semana e 5 meses, respectivamente. Assim, puderam concluir que, variando as proporções dos polímeros, o tempo de degradação poderia ser controlado.

Fuchs *et al.* (1998) realizaram osteotomias na coluna lombar de 20 mini-porcos as quais foram fixadas por meio de placas e parafusos absorvíveis de PLLA com acompanhamento pós-operatório de 24 meses. Como resultado, obtiveram que o PLLA possui um grande período de degradação, que supera o período do estudo; ainda, o polímero estudado induziu reação inflamatória moderada com cápsula fibrosa espessa ao seu redor, porém sem causar osteólise.

2.2.2.4 Propriedades mecânicas dos polímeros absorvíveis

A resistência mecânica é um fator importante a ser considerado em implantes absorvíveis que serão expostos a cargas. Idealmente estes sistemas devem ser rígidos o suficiente para manter juntos os fragmentos ósseos até que termine o processo de reparo (Manninen *et al.*, 1992).

Uma das vantagens da FIR por meio de sistemas absorvíveis é a transferência gradual das cargas ao tecido ósseo em reparo durante a absorção do material, além de eliminar uma possível reintervenção cirúrgica para remoção dos implantes, o que pode ocorrer com os sistemas metálicos (Yerit *et al.*, 2005). A aplicabilidade clínica deste material com suas potenciais vantagens tem aumentado o interesse no desenvolvimento de implantes reabsorvíveis, e estudos clínicos relatando o sucesso no emprego destes aparatos no campo da Cirurgia Buco-Maxilo-Facial são crescentes (Gerlach *et al.*, 1987; Eppley *et al.*, 1997; Kurpad *et al.*, 2000; Ferretti & Reyneke, 2002; Cohen *et al.*, 2004; Yerit *et al.*, 2005; Enislidis *et al.*, 2005; Turvey *et al.*, 2006; Bell & Kindsfater, 2006; Qu *et al.*, 2006).

Implantes absorvíveis oferecem vantagens sobre implantes metálicos, tal como a ausência da necessidade de remoção dos implantes. A biodegradação do implante permite ainda transferir um estresse gradual para o osso em reparo, e assim, os implantes absorvíveis permitem que ocorra um remodelamento e maturação óssea mais completos após a lesão (Hovis & Bucholz, 1997). Além de dispensar um possível segundo tempo cirúrgico para a remoção do aparato de fixação, os implantes absorvíveis podem oferecer outras vantagens, por exemplo, em ossos longos fraturados fixados com sistemas metálicos ocorre localmente um processo hipotrófico e uma deficiência na maturação óssea, devido à falta de transmissão de cargas ao tecido ósseo. Um implante de polímero reabsorvível pode ser produzido para degradar lentamente, transferindo uma resistência gradual para o tecido ósseo em reparo (Middleton & Tipton, 2000).

Guimarães Filho (2003) avaliou comparativamente *in vitro* por meio de teste de flexão a resistência mecânica entre dois tipos de parafusos para aplicação em fixação interna, ambos do sistema 2.0 com 12 mm de comprimento, um baseado em polímero reabsorvível (SR-PLLA 70:30) e outro em titânio, empregados para fixação de osteotomias sagitais dos ramos mandibulares

instalados de modo posicional em “L” invertido em hemimandíbulas frescas de carneiro submetidas a um avanço de 5mm. De acordo com a metodologia empregada e com os resultados encontrados o autor concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos testados e que o sistema reabsorvível testado demonstrou ser uma alternativa viável na fixação em OSRM.

Serra e Silva (2006) avaliou a resistência mecânica *in vitro* de modo comparativo de parafusos PLDLA com parafusos de titânio em réplicas de hemimandíbulas dentadas humanas de poliuretano rígido, sendo nestas realizado OSRM e fixadas por meio dos parafusos ao modo posicional em “L” invertido. Por meio de testes mecânicos os resultados encontrados pelo autor não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Estudos clínicos com o uso de parafusos absorvíveis demonstram uma taxa relativamente baixa de falha mecânica, que levaria à necessidade de um novo procedimento cirúrgico (Böstman, 1991b). Outra vantagem dos implantes absorvíveis é que eles previnem a atrofia pelo estresse e enfraquecimento do osso fixado, o que é observado na fixação rígida por parafusos metálicos, principalmente em ossos longos (Furukawa *et al.*, 2000).

Hochuli-Vieira *et al.* (2005) realizaram a fixação de fraturas de corpo mandibular em coelhos. Para tanto empregaram placas de quatro furos do sistema 1.5 com parafusos bicorticais de um sistema composto por PLLA/PGA comparando-se os resultados com um sistema análogo baseado em titânio com as mesmas dimensões. Como resultado, encontraram que o sistema metálico proveu um processo de reparo mais rápido nos estágios iniciais, porém ao final do período de reparo não houve diferença entre os grupos. O material polimérico não desencadeou reação inflamatória relevante, os autores concluíram que o polímero em questão proveu boa estabilização das fraturas.

2.2.2.5 Reações adversas aos polímeros absorvíveis

Complicações clínicas têm sido reportadas para todos os materiais absorvíveis. Algumas reações adversas relatadas são reação inflamatória local, encapsulamento fibroso exagerado do implante e reabsorção óssea. As reações teciduais adversas, em geral, devem-se à rápida degradação do produto o que excede a capacidade do organismo em eliminá-lo do local (Pietzak *et al.*, 1996). Outras complicações podem ocorrer com o emprego dos materiais absorvíveis, tais como edema local tardio, reações osteolíticas locais, reabsorção incompleta e micromovimentação dos implantes (Furukawa *et al.*, 2000).

Pihlajamäki *et al.* (2006), investigaram a reação da medula óssea de fêmur de coelhos à implantação de pinos de PGA, PDS, PLLA e aço inoxidável. Os períodos de sacrifício foram de 3, 6, 12, 24 e 52 semanas. Como resultado encontraram reações bastante semelhantes do tecido ósseo local a todos os materiais testados e não foi evidenciado reação do tipo corpo estranho em nenhum dos grupos analisados, concluindo que os materiais poliméricos não provocaram nem estimulação para neoformação óssea e tampouco inibição da osteogênese local.

Reações do tipo corpo estranho de graus variados, causadas por implantes absorvíveis ocorrem em todos os indivíduos, porém a intensidade pode variar por razões desconhecidas (Böstman *et al.*, 1991a). Estas reações representam respostas biológicas, as quais têm intensidade subclínica na maioria dos pacientes. Este conceito é suportado pela reação histológica vista em pacientes sem sinais clínicos (Böstman *et al.*, 1990, Böstman *et al.*, 1991b). Os fatores que determinam quais pacientes terão uma reação a corpo estranho e quais terão uma reação subclínica assintomática podem estar relacionados a

tolerância do tecido local e à capacidade do osso em degradar o implante (Böstman, 1991b).

Teoricamente, a intensidade da reação inflamatória a corpo estranho pode ser diminuída com o uso de implantes de polímeros como PLLA, o qual tem uma menor taxa de degradação do que o PGA e copolímeros PGA:PLA (Böstman, 1991b; Pihlajamäki *et al.*, 1997; Rokkanen *et al.*, 2000). De acordo com Pihlajamäki *et al.*, (1997) os quais acompanharam por meio de ressonância magnética (que permite visualizar os implantes de PLLA no interior do tecido ósseo) fraturas fixadas com material à base de PLLA, não foram evidenciados sinais de degradação ou reação osteolítica a corpo estranho causada pelo PLLA durante 38 meses após sua implantação nos 15 pacientes avaliados. Por outro lado, Böstman & Pihlajamäki (2000), afirmam que a resposta tecidual aos parafusos de PLLA pode se manifestar até cinco anos após sua implantação.

Bergsma *et al.* (1995) em um estudo que empregou PLLA em cabras relataram não observar reações do tipo corpo estranho ou osteolíticas entre os períodos de 26 semanas e cinco anos de sua implantação, sugerindo biocompatibilidade do material.

Existem evidências que demonstram uma maior intensidade de reação inflamatória em implantes de PGA do que com implantes de PLA (Cutright *et al.*, 1971; Böstman, 1991a). Estudos envolvendo tecidos mais sensíveis também confirmam a diferença de comportamento histológico desses dois materiais. Gautier *et al.*, 1998 estudaram os implantes de PLA e PGA em dura-máter de ratos, demonstrando a adesão do PGA à esta em um período médio de 2 semanas, o que não ocorreu com o PLA.

2.2.2.6 Os polímeros absorvíveis à base de ácido lático

O ácido lático ($\text{CH}_3\text{-CH(OH)-COOH}$) é um produto de ocorrência natural no metabolismo anaeróbico de mamíferos. Se durante a via metabólica a célula possuir pouco oxigênio disponível para a produção da energia necessária pela fosforilação oxidativa, ocorre a conversão do piruvato a ácido lático por meio da enzima conversora lactato-desidrogenase (Silversthor, 2003). Para a fabricação de um sistema de fixação interna absorvível, o ácido lático é convertido de monômeros a polímero e inserido em moldes seguindo-se processos laboratoriais para sua conformação em placas, parafusos e demais aparatos. O resultado final é um plástico translúcido parcialmente maleável, que possui um comportamento mais parecido com o tecido ósseo do que sistemas baseados em ligas metálicas (Field, 1997).

O ácido lático tem duas formas enantioméricas (estéreo isômeros opticamente ativos), o L-lático e o D-lático, que apresentam propriedades químicas semelhantes, mas configurações estruturais opostas. Os copolímeros do PLA com proporções das formas L e D, menor que 87,5:12,5, são considerados polímeros amorfos, enquanto que em proporções maiores são considerados semi-cristalinos (Roed-Petersen, 1974).

Embora o PLA tenha sido pesquisado durante os últimos trinta anos, o número de aplicações clínicas deste material tem aumentado apenas recentemente. Uma possível explicação para isto é a falta de resistência mecânica dos implantes não-reforçados. Idealmente, um material absorvível deve promover, durante toda a fase de reparo, suporte às forças de tensão, compressão e torção que possam estar presentes na região a ser estabilizada (Suuronen *et al.*, 1992; Bucholz *et al.*, 1994; Suuronen *et al.*, 1994; Kallela *et al.*, 1998).

Medinaceli *et al.* (1995) implantaram PLA em nervos ciáticos de ratos e encontraram degradação adequada do material sem a ocorrência de reações adversas. Lundgren *et al.* (1992), realizaram a instalação de implantes de PLA em contato com a dura-máter de animais e relataram que estes não provocaram reações adversas ao exame histológico.

O PLLA é caracterizado por uma grande quantidade de partículas cristalinas, alta resistência mecânica e períodos prolongados de degradação. Alguns autores têm relatado uma relação entre a alta cristalinidade e longos períodos de degradação com o aumento da incidência de reações locais desfavoráveis (Cordewener *et al.*, 1996). Ao contrário, o ácido PDLA é caracterizado por menor resistência e degradação mais rápida (Hollinger & Battistone, 1986; Claes *et al.*, 1996). Combinando as formas enantioméricas L-lático e D-lático, um copolímero singular pode ser obtido, o qual possui resistência mecânica apreciável e uma taxa de degradação apropriada para aplicações músculo-esqueléticas (Hollinger & Battistone, 1986).

Acosta *et al.* (2005) relataram o emprego de placas e parafusos baseados em PLDLA em cirurgia de correção de craniossinostose. Os autores relataram que o material apresentou fácil manipulação e que o processo de reparo ósseo ocorreu sem intercorrências, enfatizando que o baixo perfil das placas e parafusos contribuiu para a ausência de palpabilidade externa desde o pós-operatório imediato até o final do acompanhamento do relato de caso que foi de 12 meses.

Cohen *et al.* (2006) analisaram prospectivamente 168 pacientes pediátricos submetidos a procedimentos cirúrgicos em crânio e face onde foram aplicados materiais absorvíveis confeccionados a partir de um copolímero PDLA-

PLLA 70:30. Os pacientes foram acompanhados por um período de seis meses a três anos de pós-operatório, havendo uma taxa de 2% de complicações relacionadas ao material de fixação. Os autores concluíram que o sistema desempenhou satisfatoriamente seu papel indicando-o para procedimentos crânio-faciais.

Mazzonetto *et al.* (2004) avaliaram clínica e radiograficamente 30 pacientes submetidos à cirurgia ortognática, realizada com fixação reabsorvível SR-PLDLA (70:30), sendo que em 16 pacientes foram realizadas apenas OSRM, e em 14 pacientes cirurgia combinada de maxila e mandíbula. Os pacientes foram acompanhados em períodos pós-operatórios de 1, 7, 30, 60, 120 e 180 dias, não sendo constatada nenhuma complicação clínica e nenhuma alteração radiográfica do processo de reparação normal das osteotomias. Os autores concluíram, a partir dos resultados clínicos observados, que o comportamento das fixações absorvíveis foi comparável com o de fixações metálicas.

Quanto ao tempo de absorção dos materiais à base de PLLA foi estimado, em alguns estudos, ser em média de 3,5 anos (Rozema *et al.*, 1990; Bos *et al.*, 1991). Bergsma *et al.* (1995) avaliando pacientes com fraturas de osso zigomático, constataram um tempo médio de reabsorção de placas e parafusos de PLLA entre 3,3 e 5,7 anos. Os resultados sugeriram que o PLLA foi degradado lentamente produzindo cristais com alto grau de cristalinidade.

Essa variação de tempo de absorção justifica-se pelas diferentes condições de estudo *in vivo*, quanto à espécie e ao sítio de implantação, e pelas diferentes propriedades dos materiais. Dentre estas propriedades a morfologia e orientação dos cristais, o peso molecular, a presença de monômeros não-reagentes e impurezas, tamanho e forma dos implantes, e os métodos de processamento e esterilização são alguns dos fatores que mais influenciam no

tempo de degradação, nas características mecânicas e em possíveis reações inflamatórias (Vert & Garreau, 1992; Zhang *et al.*, 1994). A cristalinidade é a principal propriedade responsável pela degradação dos materiais reabsorvíveis. O aumento no número e tamanho dos cristais formados durante o processo de hidrólise, ou deixados pela degradação preferencial da fase amorfa dos polímeros, retarda a biodegradação do PLLA (Gogolewski *et al.*, 1993; Pistner *et al.*, 1993; Bergsma *et al.*, 1995). Os fatores que influenciam a degradação do PLLA também afetam a reação biológica dos tecidos adjacentes ao polímero implantado. A ação dos macrófagos tem importante papel na degradação dos restos de partículas dos polímeros. Este processo pode induzir morte celular e resposta inflamatória aguda, o que pode se tornar evidente mesmo após considerável tempo da implantação dos materiais (Rozema, 1989; Bergsma *et al.*, 1995).

Suuronen *et al.* (1998) aplicando placas e parafusos de poli(ácido L-láctico) reforçado na fixação de osteotomias de mandíbulas de carneiro, avaliaram a resposta tecidual e a degradação, nos períodos de 1, 2, 3, 4 e 5 anos. Os autores puderam concluir que, mesmo depois de um período de 5 anos, cristais de 10 a 100 μm foram observados, entretanto sem nenhuma reação de corpo estranho ou comprometimento na reparação óssea.

Heidemann *et al.* (2000), em estudo com ratos, avaliaram a reação do tipo corpo estranho e a manutenção da resistência em materiais de PLDLA. Os autores concluíram que o PLDLA pode ser recomendado para uso como material de osteossíntese, pois são biodegradados sem qualquer efeito colateral e sem comprometer a estabilidade das fraturas.

Rasse *et al.* (2007) realizaram fixação de fraturas condilares em 12 ovelhas empregando placas e parafusos de PLDLA. Os períodos de sacrifício

compreenderam dois, seis e 12 meses pós-operatórios. Como resultado encontraram que as fraturas consolidaram sem intercorrências e que aos 6 meses o material de fixação ainda encontrava-se *in situ*, e que aos 12 meses não foi possível identificar a presença do material, sem encontrar reação de corpo estranho ou reação osteolítica.

2.2.2.7 Uso de parafusos absorvíveis para fixação de enxertos ósseos

No ano de 2004, Chacon *et al.* realizaram um estudo em coelhos para avaliar a fixação de enxertos ósseos com parafusos à base de PLLA + PLGA. Foram utilizados 15 animais, dos quais foram removidos enxertos ósseos do platô tibial e fixados ao ângulo mandibular com parafusos absorvíveis e parafusos de titânio. A avaliação histológica após 6 semanas do procedimento cirúrgico revelou incorporação do enxerto em todos os animais, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o polímero absorvível e o titânio. De acordo com estes autores, o uso de parafusos absorvíveis seria vantajoso quando comparado àqueles feitos em titânio. Isto porque o procedimento de remoção do material de osteossíntese traria mais dor ao paciente e estaria associado a uma maior morbidade, uma vez que é necessária uma incisão maior e descolamento mais extenso. Ainda, os parafusos à base de liga de titânio podem tornar-se osseointegrados ao enxerto, e a sua remoção poderia levar a uma perda desnecessária de estrutura óssea sadia. Outra desvantagem da utilização de materiais metálicos seria o fato da cabeça do parafuso tornar-se saliente à medida que ocorre o processo de remodelação do enxerto. Tal fato pode gerar desconforto, deiscência dos tecidos moles, infecção e potencialmente a perda do enxerto ósseo.

Raghoobar *et al.* (2006) avaliaram a eficácia dos parafusos absorvíveis à base de PLDLA para fixação de enxertos autógenos em humanos. Para tanto, foram selecionados 8 pacientes candidatos a reconstrução de maxilas edêntulas com enxerto autógeno obtido da crista ilíaca anterior. Em um dos lados os pacientes receberam fixação com parafusos de titânio do sistema 1,5mm, ao passo que do outro lado a fixação foi feita com parafusos absorvíveis do sistema 2,1mm. Após um período mínimo de 3 meses os implantes endósseos foram instalados nas áreas reconstruídas de forma satisfatória em todos os pacientes. Em um total de 56 implantes instalados não foi observado nenhum caso de falha na osseointegração em um período que variou de 18 a 26 meses. Em uma biópsia feita 9 meses após o procedimento de enxertia os autores encontraram remanescentes do polímero no interior do osso. Este trabalho demonstrou que materiais à base de PLDLA podem ser utilizados para fixação de blocos ósseos, contudo, é aconselhável que os parafusos não sejam inseridos nos locais que irão receber implantes osseointegráveis.

Ainda de acordo com Raghoobar *et al.* (2006) as vantagens de se utilizar o material absorvível para fixar enxertos ósseos é a possibilidade de um segundo procedimento cirúrgico (para instalar os implantes) com menor invasividade e morbidade. Soma-se a isto o fato deste material permitir que sejam realizadas duas ou mais camadas de enxerto em áreas de atrofia severa.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar histologicamente, de forma comparativa, o emprego de parafusos absorvíveis baseados no polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30 sintetizado por um laboratório nacional, para fixação de enxertos ósseos autógenos em tíbias de coelhos.

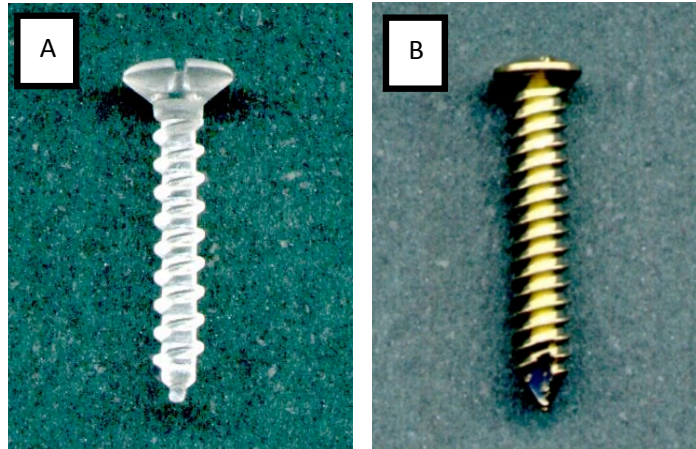
4 MATERIAIS E MÉTODOS

Previamente ao início da fase experimental, o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética na Experimentação Animal da Universidade Estadual de Campinas (CEEA-IB-Unicamp), sob protocolo 1538-1, tendo recebido parecer favorável à execução (ANEXO 1).

4.1 MATERIAIS

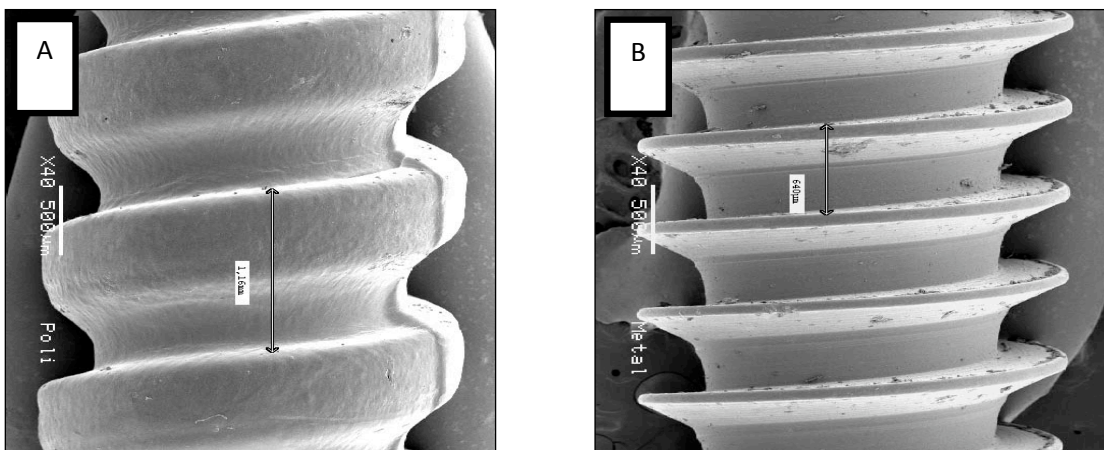
4.1.1 Parafusos

Neste estudo foram testados 15 parafusos absorvíveis confeccionados a partir de um copolímero amorfo, derivado do ácido láctico, o poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30, desenvolvido pelo Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas (FEM-Unicamp). Como material controle, foram utilizados 15 parafusos metálicos baseados em uma liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V) (Bucoplan 2.0, Engimplan[®] Engenharia de Implantes Indústria e Comércio Ltda., Rio Claro, São Paulo), todos com dimensões padronizadas correspondentes ao sistema de fixação 2.0 (parafusos com diâmetro externo de 2mm e 12mm de comprimento (Figuras 1A e 1B).



FIGURAS 1A e 1B: Aspecto macroscópico dos parafusos à base de polímero absorvível e liga de titânio respectivamente.

Os parafusos metálicos foram confeccionados por meio de um processo de usinagem, e os parafusos absorvíveis por um processo de injeção do polímero em um molde padronizado seguindo um protocolo laboratorial específico. Os parafusos metálicos e absorvíveis apresentavam desenhos de roscas diferentes. A superfície dos parafusos absorvíveis apresentava roscas com cristas planas e passo de rosca de 1,2mm, enquanto os parafusos metálicos apresentavam roscas com cristas anguladas e passo de rosca de 0,6mm, quando observados por meio de microscopia eletrônica de varredura (Figuras 2A e 2B).



FIGURAS 2A e 2B: Fotomicrografia eletrônica de varredura com aumento de 40x evidenciando diferenças estruturais nos parafusos de fixação. A) Parafuso do sistema 2.0 em polímero absorvível. B) Parafuso do sistema 2.0 em liga de titânio.

4.1.2 Seleção e manutenção dos animais

Foram utilizados neste trabalho 15 coelhos adultos da raça Nova Zelândia, machos, com idade aproximada de 6 meses e massa corporal variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. Durante todo o período experimental, os animais foram mantidos em gaiolas individuais nas instalações do Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP-Unicamp), recebendo 180g diárias de ração (Nutricoeelho PURINA[®], Nestlé Purina PetCare Company, Paulínia, São Paulo, Brasil) e água potável filtrada *ad libitum*.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Medicação pré-operatória e anestesia

Os animais receberam, 30 minutos antes do procedimento, injeção intramuscular de 0,2 ml/kg de antibiótico profilático de amplo espectro (Pentabiótico[®] Veterinário Pequeno Porte, Fort Dodge[®] Animal Health, Campinas, São Paulo, Brasil) e 3 mg/kg de cetoprofeno intramuscular (Ketofen 1%[®], Merial Saúde Animal, Paulínia, São Paulo, Brasil). Quinze minutos antes da anestesia, foi administrada uma injeção subcutânea de sulfato de atropina 10% em uma dose de 0,08 mg/kg (Sulfato de Atropina, Labovet Produtos Veterinários Ltda., Goiânia, Goiás, Brasil). A indução anestésica foi realizada por meio de injeção intramuscular de 30 mg/kg de ketamina (Dopalen[®], Vetbrands Saúde Animal, Jacareí, São Paulo, Brasil) e 6 mg/kg de xilazina (Rompun[®], Bayer SA, São Paulo, São Paulo, Brasil). Foi realizada infiltração subcutânea e intramuscular de aproximadamente 0,6 ml de anestésico local cloridrato de lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 por animal nos sítios cirúrgicos (Alphacaine[®], DFL, São Paulo, São Paulo, Brasil) para indução de vasoconstrição local.

4.2.2 Procedimento cirúrgico

Após a indução anestésica, o animal foi posicionado em decúbito dorsal, procedendo-se a tricotomia da porção medial do membro inferior esquerdo e região cefálica. Seguiu-se a antisepsia dos sítios cirúrgicos com solução alcoólica de polivinilpirrolidona (Asteriodine[®] P.V.P.I. – tintura, Aster Produtos Médicos Ltda, Sorocaba, São Paulo, Brasil) e o campo operatório foi delimitado e isolado pela aposição de campos estéreis descartáveis. Em uma primeira etapa foi feito o acesso cirúrgico à área receptora do enxerto ósseo: o platô tibial. Para tanto, foi realizada uma incisão linear na porção medial do membro inferior com lâmina de bisturi nº 15 (Lâmina aço carbono nº15 Free Bac, Empresa Brasileira de Materiais Cirúrgicos – Embramac, São Paulo, São Paulo, Brasil) montada em cabo de bisturi nº 3 iniciando-se 1,5cm distalmente à articulação tíbio-femural e extendendo-se por 3cm em sentido distal, envolvendo a pele e tecido subcutâneo, seguindo-se por dissecação roma através da musculatura local e, por fim, descolamento delicado do perióstio, permitindo exposição da porção pósteromedial da tíbia.

Concluída a exposição do leito receptor, procedeu-se a remoção dos enxertos ósseos da calota craniana, o qual foi conduzido de acordo com o protocolo proposto por Alberius *et al.* (1989). Uma incisão linear de aproximadamente 4cm através da pele e subcutâneo, estendendo-se da região inter-orbital até a região occipital, foi realizada com o auxílio de uma lâmina de bisturi número 15 (Lâmina aço carbono nº15 Free Bac, Empresa Brasileira de Materiais Cirúrgicos – Embramac, São Paulo, São Paulo, Brasil). Em seguida, o perióstio subjacente foi incisado, descolado e afastado, expondo a porção óssea do crânio do animal. De cada osso parietal foi removido um enxerto ósseo em espessura total medindo 8mm de diâmetro (Figura 3). Neste tempo cirúrgico foi utilizada uma broca trefina (Neodent, Curitiba, Brasil), acoplada a um contra-ângulo redutor 16:1, tomando-se o cuidado de manter a integridade da dura-máter

subjacente. A refrigeração da broca e tecido ósseo foi realizada por meio de irrigação constante com solução de cloreto de sódio a uma concentração de 0,9%.

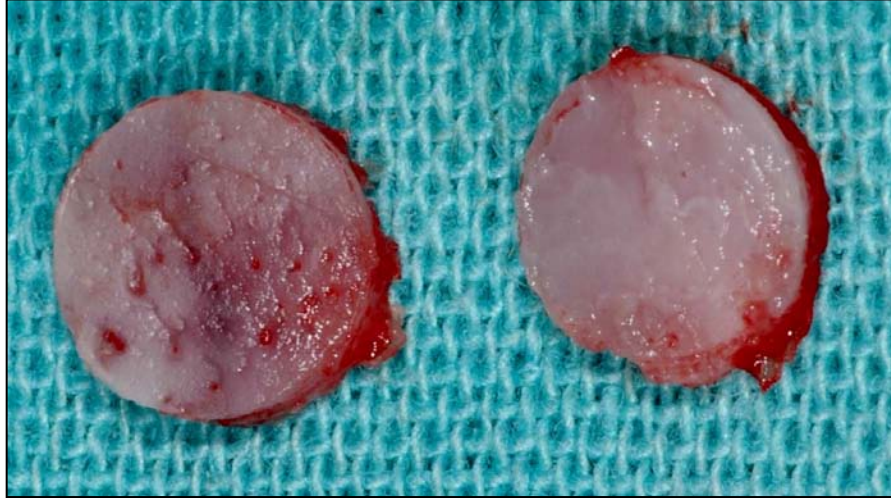


FIGURA 3: Aspecto clínico dos enxertos ósseos removidos da calota craniana.

Tão logo foram removidos, os enxertos ósseos receberam uma perfuração central de 2,0mm de diâmetro e foram adaptados ao leito receptor, respeitando-se uma distância mínima de 4mm entre um enxerto e outro. Após seu posicionamento, uma broca helicoidal de 1,6mm de diâmetro (Fresa 1.6mm, Engimplan[®] Engenharia de Implantes Indústria e Comércio Ltda., Rio Claro, São Paulo) foi utilizada para a perfuração do leito receptor, passando através do orifício de 2,0mm confeccionado no centro do enxerto. No grupo controle, os parafusos foram instalados diretamente nessas perfurações, ao passo que no grupo estudo, previamente à instalação dos parafusos foi realizado o macheamento da perfuração por meio de uma chave formadora de rosca compatível.

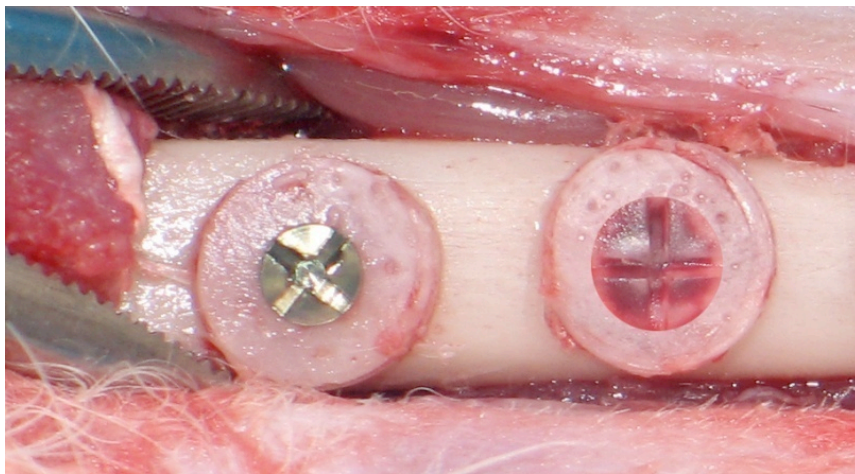


FIGURA 4: Enxertos ósseos fixados à tíbia do animal com o parafuso metálico (lado esquerdo) e parafuso absorvível (lado direito).

Uma vez verificado que os enxertos ósseos apresentavam-se satisfatoriamente fixos, o campo foi irrigado com solução salina estéril (Solução de Cloreto de Sódio 0,9%, Laboratório Sanobiol, São Paulo, São Paulo, Brasil) e procedeu-se a síntese em planos com fio de nylon monofilamentar 4-0, (Nylon 4-0, PolySuture Ind. Com. Ltda., São Sebastião do Paraíso, Minas Gerais, Brasil). De forma semelhante, a região doadora do enxerto ósseo foi irrigada e suturada.

4.2.3 Sacrifício dos animais

Os animais foram divididos, de forma aleatória, em três grupos, correspondentes aos três períodos de sacrifício propostos: cada grupo constituído por 5 animais, sendo o primeiro grupo sacrificado ao completar o período de 3 semanas do procedimento cirúrgico; o segundo grupo sacrificado após 8 semanas e o terceiro grupo foi sacrificado com 16 semanas pós-operatórias (Tabela 1). O sacrifício foi realizado por meio de injeção intramuscular de 150mg de ketamina e 30mg de xilasina, seguido por administração endovenosa de dose letal com 300mg de ketamina.

GRUPO	Período de Sacrifício	Número de Animais
I	3 semanas	05
II	8 semanas	05
III	16 semanas	05

TABELA 1: grupos de estudo e os respectivos períodos de sacrifício.

4.2.4 Preparo histológico

Após a eutanásia dos animais foi feita a desarticulação da tíbia em que foram fixados os enxertos ósseos. A redução dos blocos ósseos foi feita por meio de osteotomias realizadas com brocas tronco-cônicas nº 701 (KG Sorensen, Alphaville, São Paulo, Brasil), sob irrigação abundante com solução salina, deixando-se uma margem de aproximadamente 5mm em cada um dos extremos. As amostras foram separadas em embalagens individuais, identificadas e fixadas em solução tamponada de formol a 10% (Formol 10% P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil).

Após período de fixação de 3 semanas, iniciou-se processo de descalcificação das peças seguindo-se o protocolo proposto por Morse em 1945, utilizando-se uma solução composta por partes iguais de citrato de sódio 20% (Citrato de Sódio P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil) e ácido fórmico (Ácido Fórmico P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil), por um período de 60 dias com substituição da solução a cada 48 horas, sendo as peças mantidas a temperatura ambiente. Encerrado o processo de descalcificação, os parafusos metálicos e absorvíveis foram removidos com o auxílio de chaves específicas, as quais adaptavam-se à

cabeça dos parafusos e promoviam rotação no sentido anti-horário. Deste modo, todos os parafusos foram removidos, tanto do material teste quanto do material controle. Em todos os animais os enxertos ósseos encontravam-se incorporados do ponto de vista clínico. Após a remoção do material de fixação as peças foram desidratadas por meio de imersão em soluções de álcool etílico 50°, 70°, 90°, 96° e álcool absoluto, permanecendo cerca de três horas em cada concentração de álcool etílico e 24 horas em álcool absoluto (Álcool Etílico 99,5 P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil). Após a desidratação, as peças passaram por diafanização por meio de imersão em xileno (Xilol comercial, Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil) por um período de 2 horas. Após a diafanização, as peças foram incluídas em parafina (Paraplast[®] Tissue Embedding Media, McCormick Scientific, Saint Louis, Estados Unidos da América).

Para a realização dos cortes em micrótomo, os blocos contendo os enxertos foram posicionados de modo que se obtivesse uma secção longitudinal da porção central dos parafusos. Após o posicionamento em lâminas próprias para microscopia óptica, os cortes foram corados pela coloração de hematoxilina e eosina.

4.2.5 Análise histológica

As avaliações histológicas foram realizadas nas peças processadas após a remoção dos parafusos. Para cada lâmina, três regiões foram analisadas de forma descritiva: o bloco de enxerto ósseo; a interface enxerto – leito receptor; e a interface parafuso - leito receptor.

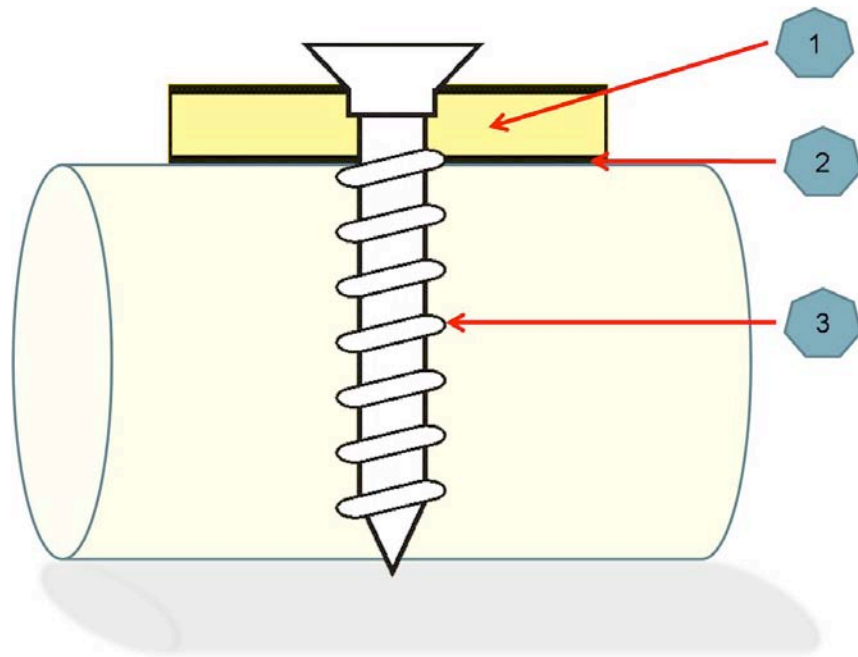


Figura 5: Eleição das regiões avaliadas histologicamente. 1- bloco de enxerto ósseo; 2- interface enxerto – leito receptor; 3- interface parafuso – leito receptor.

5 RESULTADOS

5.1 PERÍODO DE 3 SEMANAS – ANÁLISE HISTOLÓGICA

5.1.1 Parafuso de Titânio

Decorridos 21 dias do procedimento cirúrgico era possível observar a presença predominante de tecido conjuntivo fibroso entre o enxerto e o leito receptor. Contudo, em algumas regiões já existiam algumas trabéculas de tecido ósseo neoformado. Em relação ao processo inflamatório na região, este é bastante discreto (Figura 6).

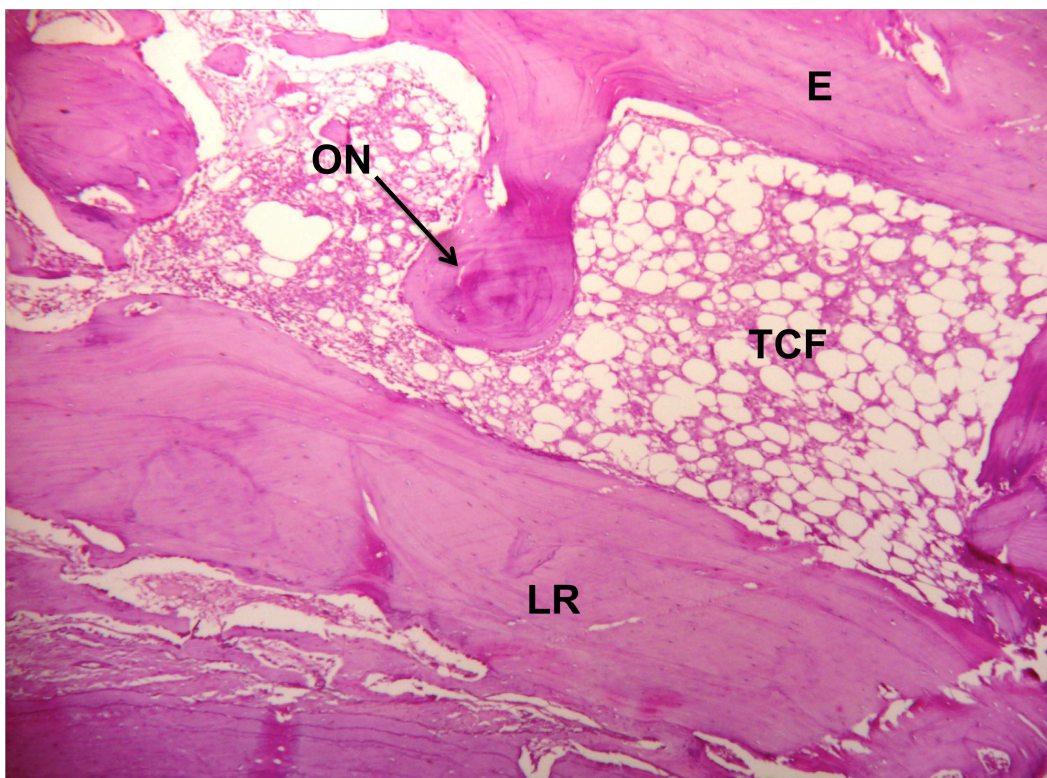


Figura 6: Interface enxerto - leito receptor. Enxerto Ósseo (E); Osso Neoformado (ON); Tecido Conjuntivo Fibroso (TCF); Leito Receptor (LR). HE. Obj. 4x.

Analisando a porção do parafuso em contato com o leito receptor é possível observar a presença de tecido ósseo e uma pequena quantidade de tecido conjuntivo fibroso entremeando-se às roscas e espiras do material de osteossíntese. Este tecido ósseo é notadamente imaturo. O processo inflamatório na região é desprezível (Figura 7).

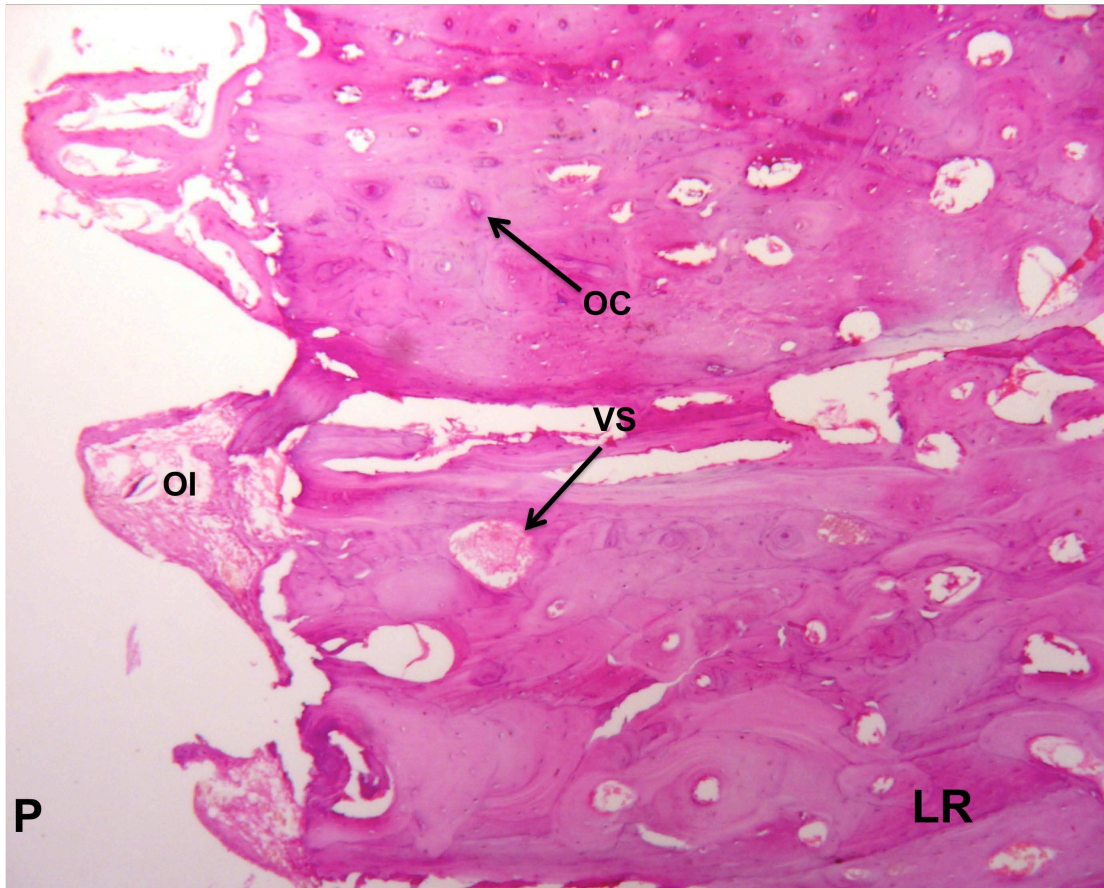


Figura 7: Perímetro do parafuso de titânio. Parafuso (P); Leito Receptor (LR); Osteócito (OC); Vaso Sanguíneo (VS); Osso Imaturo (OI). HE. Obj. 4x.

5.1.2 Parafuso Absorvível

Nos animais que tiveram os enxertos ósseos fixados com parafusos absorvíveis, existia deposição predominante de conjuntivo fibroso entre os fragmentos ósseos aproximados pelo polímero. Nesta interface o processo inflamatório é ligeiramente mais evidente que no grupo controle. Alguns vasos sanguíneos presentes no tecido conjuntivo fibroso penetram o enxerto ósseo (Figura 8).

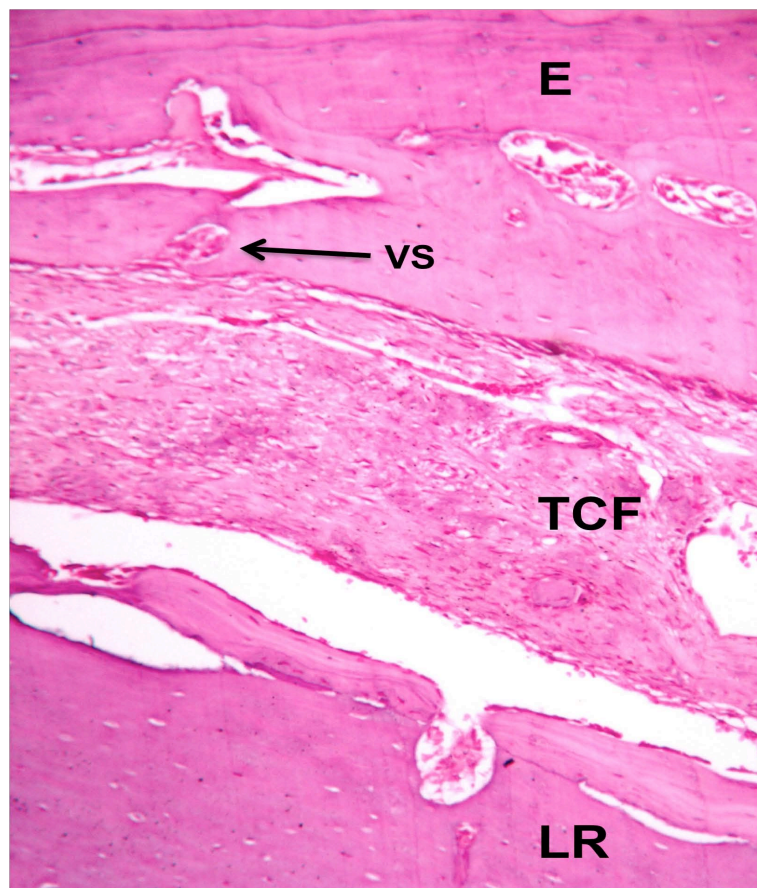


Figura 8: Interface enxerto – leito receptor. Enxerto Ósseo (E); Leito Receptor (LR); Tecido Conjuntivo Fibroso (TCF); Vaso Sanguíneo (VS). HE. Obj. 4x.

Ao se analisar a interface parafuso absorvível – leito receptor, estava presente processo inflamatório mais intenso que no grupo controle, inclusive com

a ocorrência de infiltração neutrofílica entre os adipócitos da medula óssea. Praticamente não existe tecido ósseo neoformado ao redor do parafuso, predominando uma faixa de tecido conjuntivo fibroso ao seu redor (Figura 9). Em nenhum dos animais foram evidenciadas células gigantes.

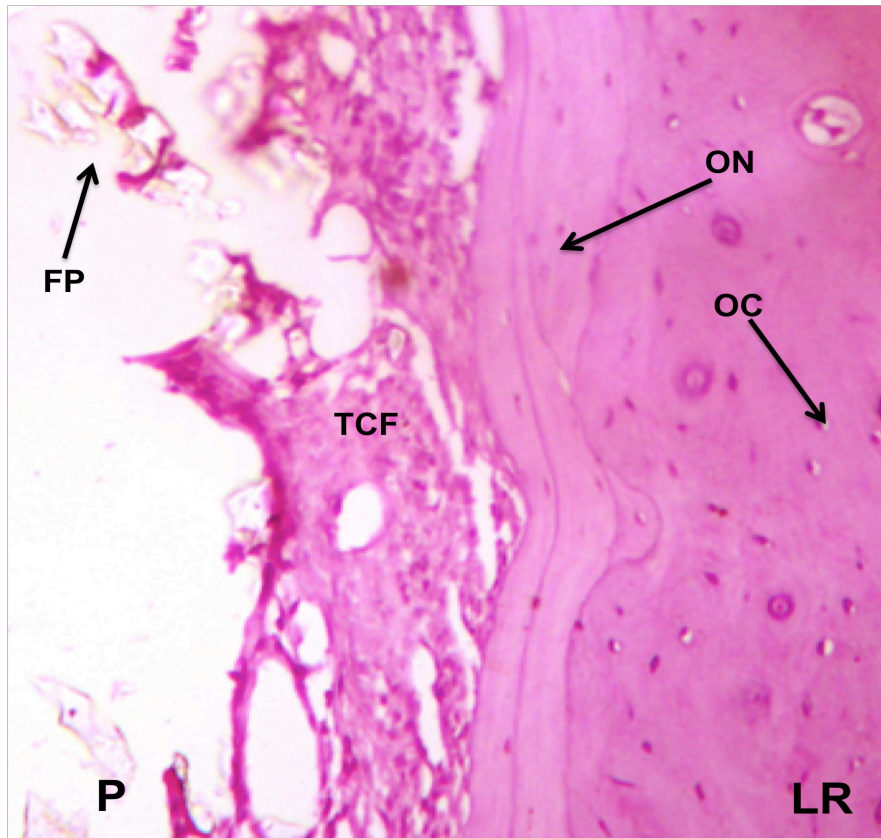


Figura 9: Perímetro do parafuso absorvível. Parafuso (P); Leite Receptor (LR); Osteócito (OC); Osso Neoformado (ON); Tecido Conjuntivo Fibroso (TCF); Fragmento de Polímero (FP). HE. Obj. 4x.

5.2 PERÍODO DE 8 SEMANAS - ANÁLISE HISTOLÓGICA

5.2.1 Parafuso de Titânio

Nos cinco animais existia tecido ósseo com amplos canais na interface do enxerto e leito receptor. Vasos sanguíneos estavam presentes tanto neste tecido ósseo neoformado quanto no enxerto ósseo. O osso neoformado (na interface enxerto – leito receptor) encontrava-se em fase final de maturação (Figura 10).

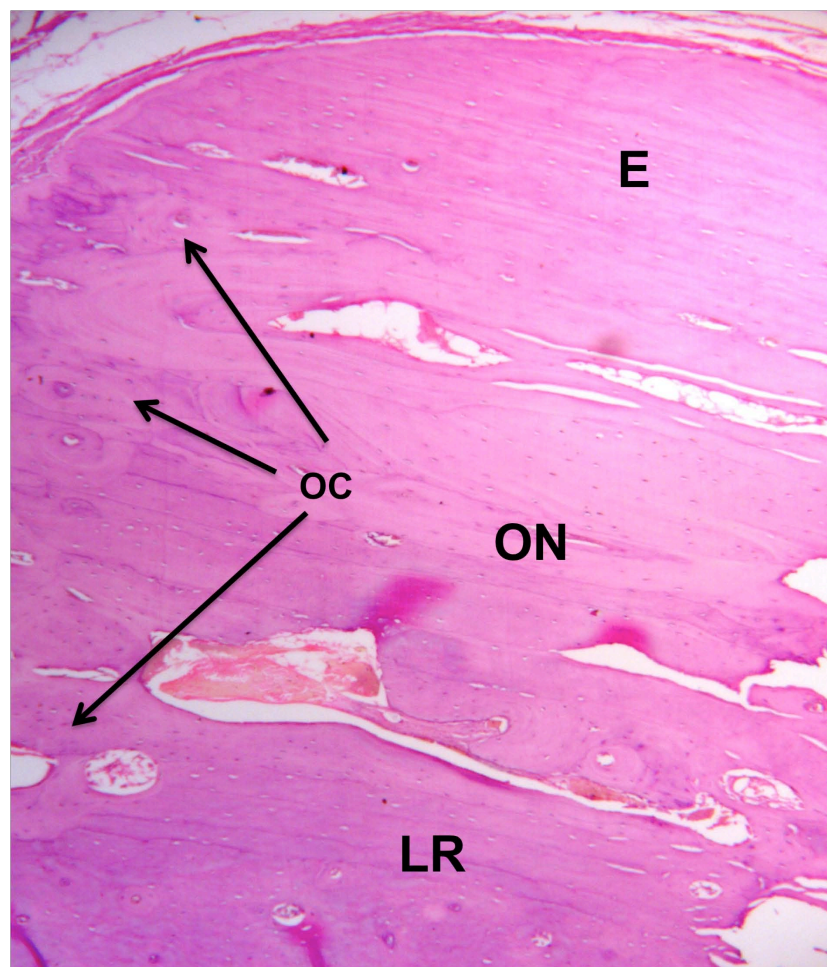


Figura 10: Interface enxerto – leito receptor. Enxerto (E); Leito Receptor (LR); Osso Neoformado (ON); Osteócito (OC). HE. Obj. 4x.

Para a porção do parafuso em contato com o leito receptor, observou-se a maturação do tecido ósseo em contato com o parafuso. Não existe processo inflamatório evidente. Em todos os animais estava presente alguma quantidade de tecido conjuntivo fibroso ao redor do material de osteossíntese (Figura 11).

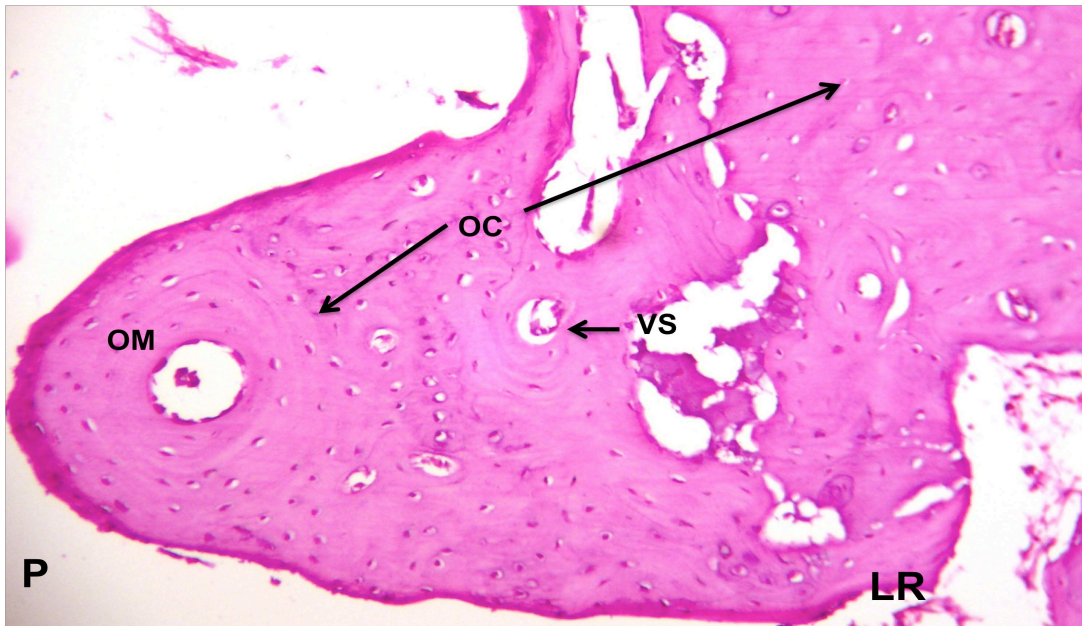


Figura 11: Perímetro do parafuso de titânio. Parafuso (P); Leito Receptor (LR); Osteócito (OC); Vaso Sanguíneo (VS); Osso Maduro (OM). HE. Obj. 40x.

5.2.2 Parafuso Absorvível

Neste grupo, os fragmentos ósseos aproximados pelo parafuso absorvível estavam unidos por osso neoformado (ligeiramente mais imaturo que no grupo controle) e escassa quantidade de tecido conjuntivo fibroso. O processo inflamatório na região de interface enxerto – leito receptor diminuiu em relação ao período de sacrifício anterior (Figura 12).



Figura 12: Interface enxerto – leito receptor. Enxerto Ósseo (E); Leito Receptor (LR); Osso Neoformado (ON); Tecido Conjuntivo Fibroso (TCF); Osteócitos (OC) Vaso Sanguíneo (VS). HE. Obj. 4x.

No local onde o material de fixação absorvível ancorava-se ao leito receptor, a presença de tecido conjuntivo fibroso era marcante. Neste período, foi possível observar o surgimento, em algumas regiões, de uma delgada camada de tecido ósseo imaturo ao redor do parafuso. O processo inflamatório ainda estava presente, porém menos intenso que o observado no período de 3 semanas (Figura 13).

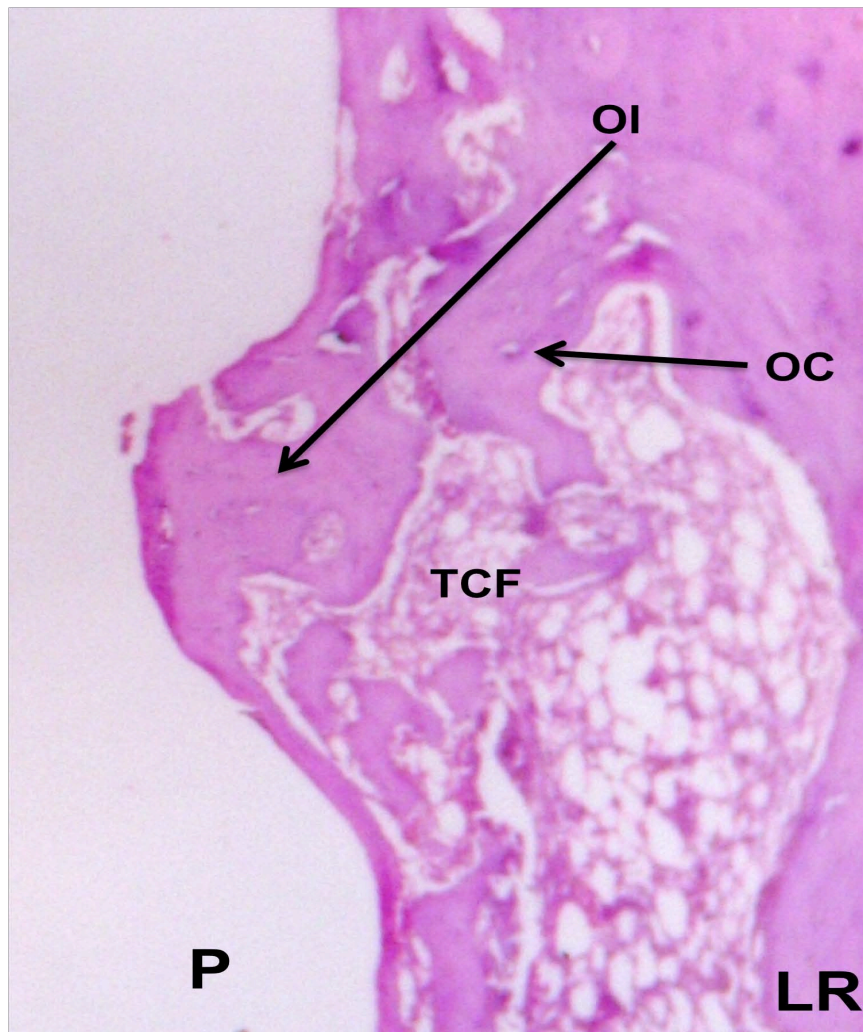


Figura 13: Perímetro do parafuso absorvível. Parafuso (P); Leito Receptor (LR); Osteócito (OC); Osso Imaturo (OI); Tecido Conjuntivo Fibroso (TCF). HE. Obj. 4x.

5.3 PERÍODO DE 16 SEMANAS - ANÁLISE HISTOLÓGICA

5.3.1 Parafuso de Titânio

Nos cinco animais o tecido ósseo neoformado apresentava características de normalidade e com espaços medulares preenchidos por vasos, osteócitos e sistema de Havers. O enxerto ósseo estava totalmente incorporado e revascularizado. Uma quantidade muito pequena de tecido conjuntivo fibroso estava presente na interface enxerto – leito receptor (Figura 14).

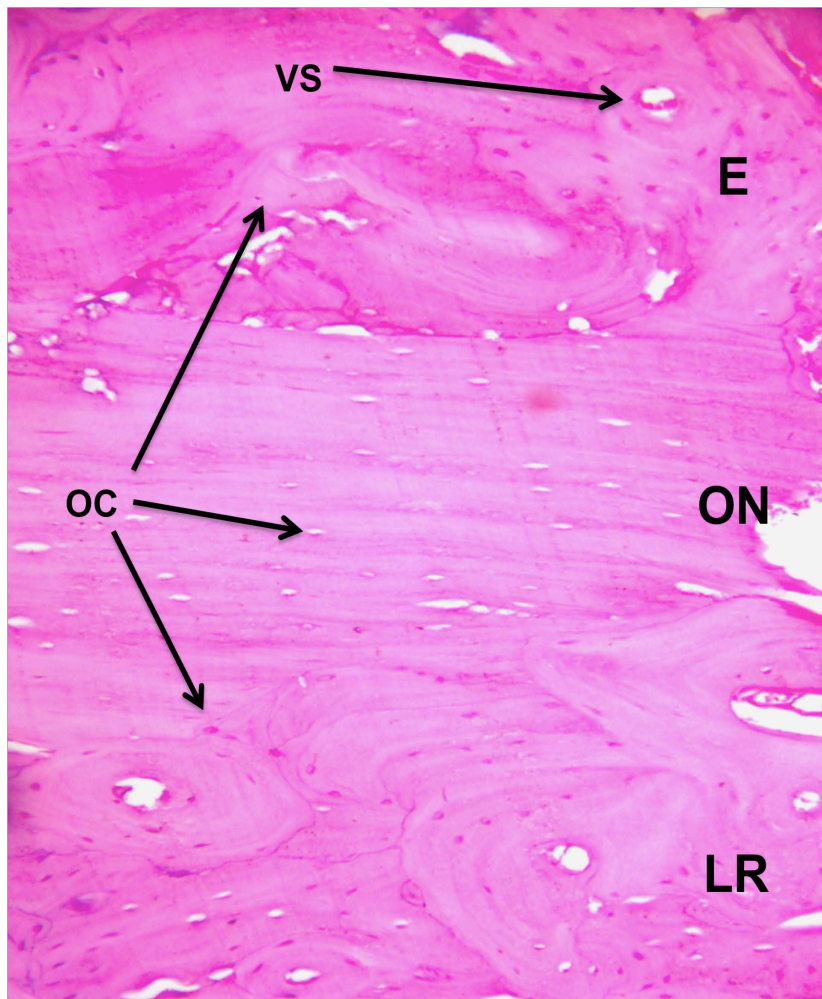


Figura 14: Interface enxerto – leito receptor. Enxerto Ósseo (E); Leito Receptor (LR); Osso Neoformado (ON); Osteócitos (OC) Vaso Sanguíneo (VS). HE. Obj. 10x.

Na região de contato entre parafuso de titânio e leito receptor (Figura 15), existia uma pequena quantidade de tecido conjuntivo fibroso, prevalecendo o tecido ósseo que, neste momento, encontrava-se maduro e com sistemas de Havers bem definidos. Não existia infiltrado inflamatório.

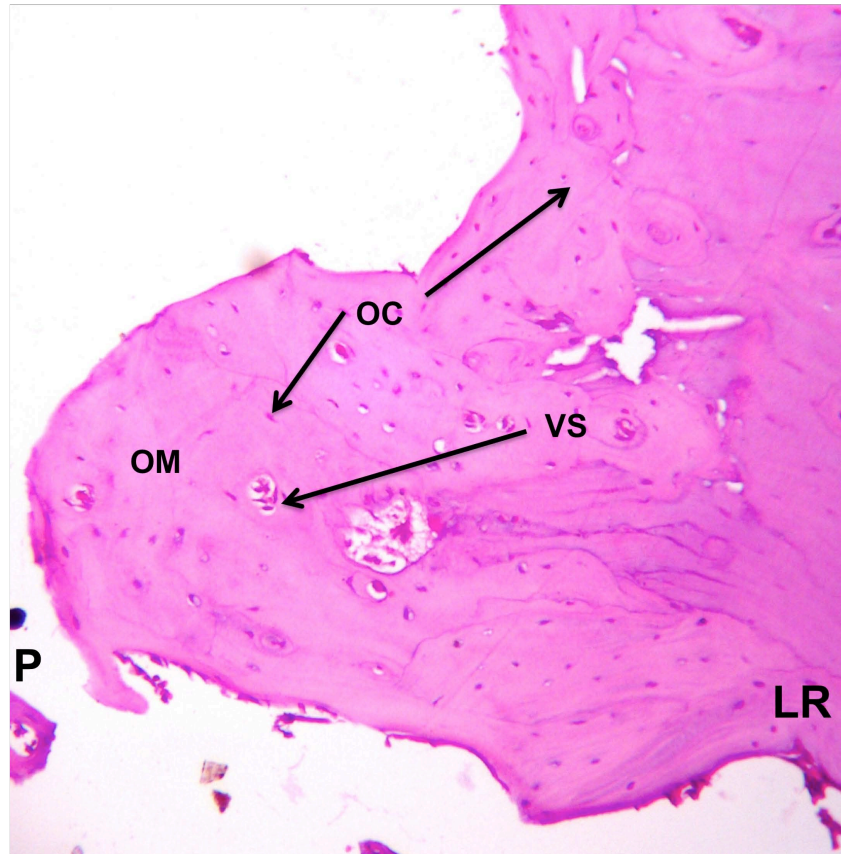


Figura 15: Perímetro do parafuso de titânio. Parafuso (P); Leito Receptor (LR); Osteócito (OC); Vaso Sanguíneo (VS); Osso Maduro (OM). HE. Obj. 40x.

5.3.2 Parafuso Absorvível

De forma bastante semelhante ao que foi observado no grupo controle, o enxerto fixado ao leito receptor com parafuso absorvível encontrava-se totalmente incorporado e revascularizado. Existiam poucas áreas de interposição de tecido conjuntivo fibroso entre as porções ósseas e não havia inflamação evidente (Figura 16).

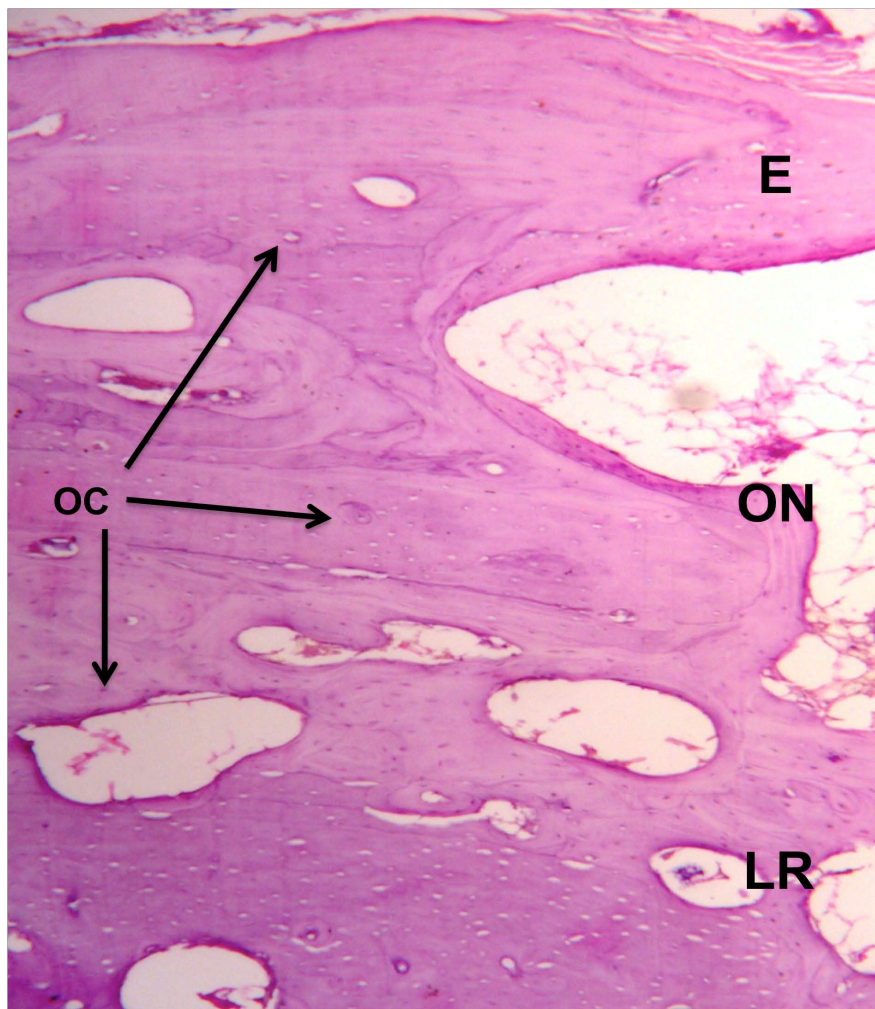


Figura 16: Interface enxerto – leito receptor. Enxerto Ósseo (E); Leito Receptor (LR); Osso Neoformado (ON); Osteócitos (OC). HE. Obj. 4x.

O tecido ósseo localizado ao redor do parafuso que no período de 8 semanas era imaturo, neste momento encontra-se totalmente maduro, com o aparecimento de sistemas de Havers bem definidos. Em algumas regiões existe a interposição de pequenas áreas de tecido conjuntivo fibroso (Figura 17). O processo inflamatório é pouco significativo e em nenhum dos animais foram encontradas células gigantes que poderiam indicar reação de corpo estranho.

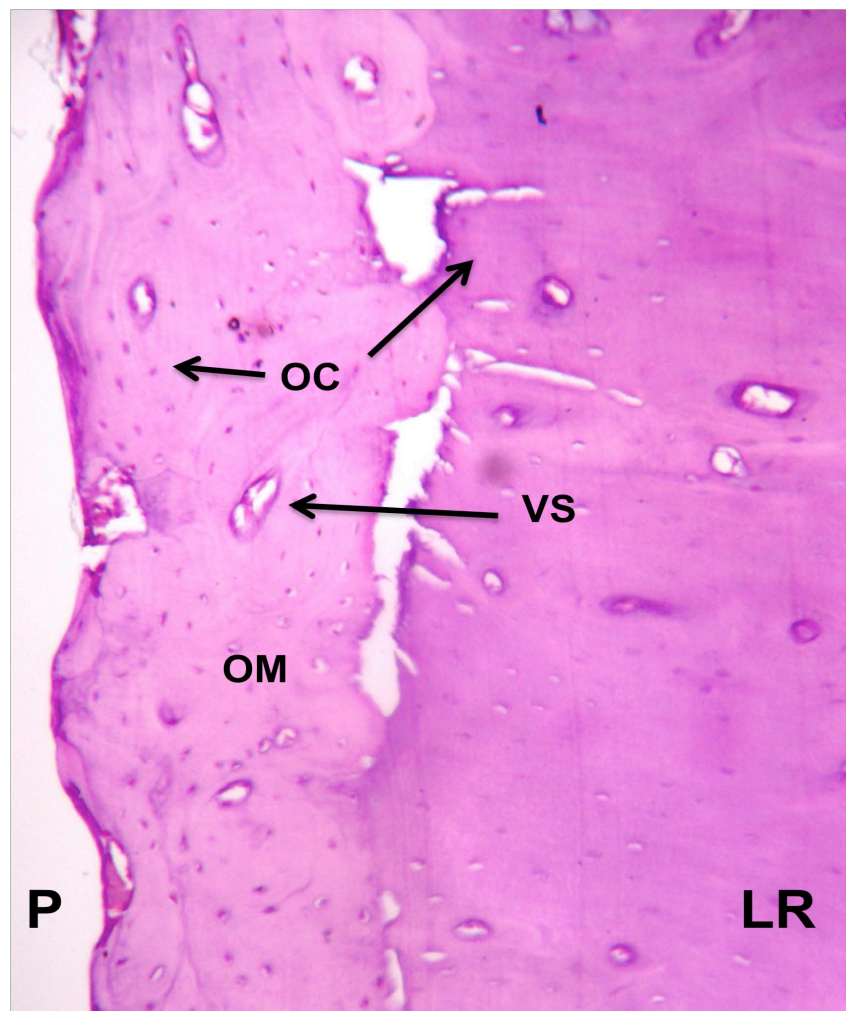


Figura 17: Perimetro do parafuso absorvível. Parafuso (P); Leito Receptor (LR); Osteócito (OC); Vaso Sanguíneo (VS); Osso Maduro (OM). HE. Obj. 10x.

6 DISCUSSÃO

As últimas três décadas marcaram a Cirurgia Buco-Maxilo-Facial por grande desenvolvimento científico e tecnológico. Um exemplo claro de todo este aprimoramento foi a compreensão dos eventos biológicos presentes nas diversas etapas do reparo ósseo, juntamente com o desenvolvimento de novos materiais de osteossíntese (Prein & Rahn, 1998).

Sem dúvidas, um grande avanço foi a introdução da fixação interna rígida com dispositivos metálicos, a qual passou a proporcionar aos pacientes maior conforto e menor morbidade no período pós-operatório. As placas e parafusos foram utilizados inicialmente na fixação de fraturas faciais, para então serem aplicadas nos procedimentos de correção de deformidades dentofaciais (Michelet *et al.*, 1973; Champy *et al.*, 1978; Ellis, 1992; Ellis 1993; Alpert & Seligson, 1996). Apenas na década de 90, acompanhando o crescimento da implantodontia, é que os parafusos metálicos passaram a ser utilizados para fixação de enxertos ósseos nos rebordos alveolares (Misch, 1997).

Os sistemas absorvíveis de fixação interna rígida vêm evoluindo de forma semelhante ao que ocorreu com os sistemas metálicos: sua aplicação inicial foi em fraturas do esqueleto facial (Cutright & Hunsuck, 1972; Roed-Petersen, 1974; Gerlach *et al.*, 1987; Bos *et al.*, 1987; Bergsma *et al.*, 1995; Suzuki *et al.*, 2004; Landes & Ballon, 2006; Bell & Kindsfater, 2006; Laughlin *et al.*, 2007), sendo posteriormente utilizada em cirurgia ortognática (Suuronen *et al.*, 1998; Mazzonetto *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2006) e, finalmente, em procedimentos de reconstrução óssea (Chacon *et al.*, 2004; Raghoobar *et al.*, 2006).

Em âmbito internacional, o avanço da tecnologia dos materiais absorvíveis aplicados em FIR tem proporcionado resultados clínicos favoráveis, com altas taxas de sucesso como observados por Laine *et al.* (2004) em um acompanhamento de 10 anos de pacientes submetidos à cirurgia ortognática, e por Turvey (2006) que durante um período de 7 anos pôde acompanhar 500 pacientes tratados com sistemas de FIR absorvível.

Diversos polímeros e copolímeros podem ser utilizados para a confecção de materiais de fixação absorvíveis, sendo que a maioria tem sua origem a partir do ácido poli-glicólico ou do ácido poli-lático. Todavia, é possível combinar diferentes polímeros (ácido poli-lático + ácido poli-glicólico, por exemplo) ou mesmo associando-se diferentes formas enantioméricas de um mesmo polímero (ácido poli-D-L-lático, por exemplo). Desta forma, inúmeras combinações podem ser obtidas, fornecendo materiais com diferentes propriedades mecânicas, que são absorvidos em diferentes períodos de tempo e que geram diferentes intensidades de resposta inflamatória tecidual (Hollinger & Batistone, 1986; Suuronen *et al.*, 1992; Cordewener *et al.*, 1996; Kallela *et al.*, 1998).

O presente estudo se propôs a avaliar a efetividade de um material absorvível para fixação de enxertos ósseos, lembrando que a tecnologia para sua produção é totalmente nacional. Por meio de uma avaliação *in vivo*, foi possível estudar o processo de incorporação do enxerto ósseo ao leito receptor, assim como a resposta local à implantação do polímero absorvível de poli(L-co-D,L ácido lático) 70:30, tendo como padrão para comparação (controle) parafusos metálicos constituídos de uma liga de titânio (Ti6Al4V/Grau V) de mesmas dimensões. É importante ressaltar que apesar dos materiais de fixação absorvíveis estarem em destaque no cenário científico, pouquíssimos trabalhos enfocam a sua utilização

em procedimentos de enxertia óssea (Chacon *et al.*, 2004; Raghoobar *et al.*, 2006).

A escolha do modelo experimental ocorreu pelo fato de coelhos virem sendo largamente empregados em estudos *in vivo* para a avaliação da efetividade e biocompatibilidade de sistemas de fixação baseados em polímeros absorvíveis. Koskikare *et al.* (1997), e Pihlajamäki *et al.* (2006), utilizaram fêmur de coelhos para implantação de parafusos de PLLA. Chacon *et al.* (2004), avaliou a incorporação de enxertos ósseos fixados à mandíbula de coelhos por meio de parafusos absorvíveis e metálicos.

Os polímeros do ácido lático existem basicamente sob duas formas (estereoisômeros opticamente ativos): o poli-L-ácido lático (PLLA) e o poli-D,L-ácido lático (PDLA). O PLLA é caracterizado por uma grande quantidade de partículas cristalinas, alta resistência mecânica e prolongado período de degradação. Alguns estudos associam esta alta cristalinidade e períodos de reabsorção prolongados com uma aumentada incidência de reações teciduais desfavoráveis (Cordewener *et al.*, 1996). Em contraste o PDLA possui uma baixa resistência e rápida degradação (Hollinger & Batistone, 1986; Claes *et al.*, 1996). A criação de um co-polímero poli(L-co-D,L ácido lático) (PLDLA) na proporção de 70 partes da forma L para 30 partes da forma D,L, visa otimizar as propriedades do composto, preservando uma resistência mecânica apreciável com maior velocidade de degradação e menor possibilidade de ocorrência de reações inflamatórias. Segundo Claes *et al.*, 1996, o PLDLA 70:30 tem como característica química ser amorfo e degradar completamente em um período de 18 a 36 meses dependendo do sítio receptor, sendo seu processo de degradação idêntico ao PLLA, sem a desvantagem da formação de fragmentos altamente cristalinos.

A análise histológica das regiões enxertadas colocou em evidência o fato dos parafusos absorvíveis possibilitarem a incorporação dos enxertos ósseos

em bloco. Este resultado está de acordo com o que foi observado por Chacon *et al.* (2004) e Raghoebar *et al.*, (2006) em estudos realizados em coelhos e seres humanos, respectivamente.

No presente estudo, devido ao período reduzido de avaliação pós-operatória, não foi possível evidenciar a completa absorção do material polimérico, tampouco sua substituição por tecido fibroso ou ósseo. De acordo com o fabricante, o tempo de degradação do polímero em questão é de 18 a 36 meses dependendo das condições ósseas locais. Considerando-se que o metabolismo ósseo em coelhos é aproximadamente três vezes mais rápido que em humanos, o período de sacrifício de 16 semanas corresponderia ao período aproximado de 12 meses no homem.

Bos (2005) citou que as propriedades desejáveis para um sistema de fixação absorvível são: 1) resistência mecânica satisfatória; 2) degradar de modo previsível enquanto promove transferência progressiva e gradual de cargas mecânicas para o tecido ósseo acompanhando o processo de reparo; 3) não promover resposta tecidual de modo que seja exigida sua remoção; 4) desaparecer completamente sem ocorrência de reações tóxicas ou mutagênicas e 5) facilidade de uso. No presente estudo, o material testado demonstrou resistência mecânica satisfatória para promover a incorporação do enxerto; não provocou reações locais exacerbadas ou reações do tipo corpo estranho e apresentou facilidade de uso, ainda que exigisse o uso do promotor de rosca previamente à inserção do parafuso.

Uma das grandes desvantagens dos parafusos absorvíveis é o fato de possuírem resistência limitada contra forças de torção (Shetty *et al.*, 1997). Este fato exige cuidados redobrados na sua instalação, evitando torque excessivo o

que levaria à fratura do parafuso. Pelo mesmo motivo o uso prévio de promotores de rosca é altamente recomendável. Em uma situação clínica onde será fixado um enxerto ósseo, o torque de travamento do parafuso absorvível no leito receptor é menor quando comparado ao titânio. Por esta razão, talvez seja prudente a utilização de mais de um parafuso para estabilizar enxertos de maior tamanho.

Por outro lado, o fato do parafuso à base de polímero absorvível ainda estar presente após a incorporação do enxerto ósseo pode ser considerado uma desvantagem, especialmente se o objetivo final deste é possibilitar a instalação de implantes dentários osseointegráveis.

O polímero testado possibilitou a incorporação do enxerto ósseo, contudo ainda estava presente ao término deste processo. Transferindo este achado para uma situação clínica, teríamos a presença do parafuso absorvível no momento da instalação do implante osseointegrável em área enxertada. À primeira vista o seu uso pode não parecer vantajoso em relação ao titânio, especialmente quando se trata de um enxerto pequeno (para um ou dois implantes, por exemplo). Contudo, ao se trabalhar com grandes reconstruções, a sua aplicação é vantajosa porque no momento da instalação dos implantes, incisões menores podem ser utilizadas e a quantidade de descolamento do retalho minimizada. Além disto, o tempo cirúrgico no momento da instalação dos implantes diminui.

Fica registrada, desta forma, a sugestão para que sejam desenvolvidos parafusos específicos para a fixação de enxertos ósseos. Estes deveriam apresentar propriedades mecânicas semelhantes às do material testado porém com tempo de degradação diminuído.

Outro benefício resultante do uso de parafusos não metálicos para fixação de enxertos ósseos é o fato destes não interferirem com a qualidade de exames de imagem como radiografias panorâmicas, tomografias computadorizadas e ressonância magnética. Sabendo-se que estes são indispensáveis para o planejamento de implantes (Misch, 1992), quanto maior a qualidade e o detalhamento das imagens, mais fácil será a visualização de estruturas anatômicas adjacentes, bem como a quantificação óssea para a seleção dos implantes endósseos.

Existem poucos trabalhos na literatura acerca da instalação de implantes dentários osseointegráveis em áreas previamente enxertadas cuja fixação foi feita com parafusos absorvíveis. Por não se conhecer os efeitos do polímero absorvível no processo de osseointegração, Raghoobar *et al.* (2006) recomendam que os implantes não sejam instalados em contato direto com o polímero. Porém, vale a pena ressaltar que a secção transversal de um parafuso do sistema 2,0mm tem uma área de 3,14mm². Já um implante dentário cilíndrico com diâmetro de 3,75mm e altura de 11,5mm tem uma área de superfície de 135mm². Supondo que este implante seja instalado de forma a manter contato com o parafuso por duas vezes (uma na face vestibular e outra na face palatina, por exemplo) e que na pior das hipóteses não ocorra osseointegração nesta interface, esta região corresponderia a menos de 5% do total da superfície do implante. Isto certamente não influenciaria de forma negativa o resultado final do tratamento implantodôntico.

A biocompatibilidade dos parafusos utilizados pôde ser comprovada, uma vez que em nenhuma das amostras estudadas foi observada reação do tipo corpo estranho, seja para o material de fixação à base de polímero absorvível, seja para o material de fixação à base de liga de titânio. Estes achados estão de acordo com os autores que estudaram o polímero absorvível (Vert & Garreau,

1992; Zhang *et al.*, 1994; Suuronen *et al.*, 1998; Heidemann *et al.*, 2000; Raghoobar *et al.*, 2006) e o titânio (Michelet *et al.*, 1973; van Sickels *et al.*, 1986; Tulasne & Schendel, 1989; Bessho *et al.*, 1995; Ellis, 1993) para as mais diversas modalidades de osteossíntese.

Os parafusos confeccionados em polímero absorvível induziram uma resposta inflamatória mais acentuada quando comparados àqueles confeccionados em metal. Isto foi bastante evidente na análise histológica de 3 e 8 semanas. Muito provavelmente esta reação inflamatória explica o ligeiro atraso no processo de incorporação dos enxertos ósseos fixados com este material. Apesar disto, o resultado após 16 semanas foi bastante semelhante para ambos os grupos.

O presente estudo demonstrou que o parafuso absorvível é capaz de oferecer estabilidade mecânica suficiente para que ocorra incorporação dos enxertos ósseos. Caso as propriedades mecânicas estivessem aquém do desejado, fatalmente ocorreriam micro-movimentações do enxerto ósseo, o que impediria o seu processo de revascularização e incorporação.

As propriedades mecânicas deste mesmo material foram testadas por Serra e Silva (2006), o qual avaliou a resistência *in vitro* dos parafusos à base de (copolímero poli(l-co-D,L ácido láctico)), comparando esses com parafusos de titânio para fixação de osteotomia sagital do ramo mandibular em réplicas de hemimandíbulas dentadas humanas de poliuretano rígido. Por meio de testes mecânicos os resultados encontrados pelo autor não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

As perspectivas para o futuro dos materiais de osteossíntese à base de polímeros absorvíveis são promissoras. Existe a tendência de encarar estes dispositivos não apenas do ponto de vista biomecânico, mas também como carreadores de fatores de crescimento e proteína óssea morfogenética, favorecendo e acelerando o processo de reparo ósseo (Weber *et al.*, 2002; Turvey, 2006). Assim, hoje, a indicação da aplicação de materiais reabsorvíveis em FIR tende a não se basear apenas na substituição de materiais metálicos, com o objetivo de evitar problemas devido à permanência do aparato metálico indefinidamente no leito como já relatados por Alpert & Seligson (1996); mas em proporcionar vantagens significativas no próprio processo de reparo das fraturas, osteotomias e enxertos ósseos.

7 CONCLUSÕES

Diante dos achados histológicos observados nos grupos estudo e controle e respeitando-se as limitações deste trabalho é possível concluir que:

- O sistema de fixação absorvível testado foi efetivo no sentido de promover a estabilidade necessária para a incorporação de enxertos ósseos em bloco e não induziu reação do tipo corpo estranho, o que atesta sua biocompatibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Acosta HL, Stelnicki EJ, Rodriguez L, Slingbaum LA. Use of absorbable poly (d,l) lactic acid plates in cranial-vault remodeling: presentation of the first case and lessons learned about its use. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005 42(4):333-9.

Alberius P, Klinge B, Isaksson S. Management of craniotomy in young rabbits. *Lab Anim*. 1989 Jan;23(1):70-2.

Alpert B, Seligson D. Removal of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 54(5):618-21.

Bell RB, Kindsfater CS. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 64(1):31-9.

Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RR, Boering G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*. 1995 16(1):25-31.

Bessho K, Fujimura K, Iizuka T. Experimental long-term study of titanium ions eluted from pure titanium miniplates. *J Biomed Mater Res*. 1995 29(7):901-4.

Block M, Kent J. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 55: 1281.

Bos RR, Boering G, Rozema FR, Leenslag JW. Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987 45(9):751-3.

Bos RR, Rozema FR, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, Jansen HW. Bone-plates and screws of bioabsorbable poly (L-lactide)--an animal pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1989 27(6):467-76.

Bos RR, Rozema FR, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, Verwey AB, Nieuwenhuis P, Jansen HW. Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats. *Biomaterials*. 1991 12(1):32-6.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Böstman O, Hirvensalo E, Makinen J, Rokkanen P. Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg Br.* 1990 Jul;72(4):592-6.

Böstman OM. Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture fixation implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1991a Jul;73(4):679-82.

Böstman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1991b 73(1): 148-53.

Böstman OM, Pihlajamaki HK. Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 371: 216-27.

Böstman, Viljanen J, Salminen S, Pihlajamaki H. Response of articular cartilage and subchondral bone to internal fixation devices made of poly-L-lactide: a histomorphometric and microradiographic study on rabbits. *Biomaterials.* 2000 21(24):2553-60.

Branemark P-I, Lindstrom J, Hallen O. Reconstruction of the defective mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975 9: 116.

Bucholz RW, Henry S, Henley MB. Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 76(3):319-24.

Buchman SR, Rosenthal AH. Volume maintenance of inlay bone grafts in the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2003 112(3):802-11.

Burnstein FD, Ariyan SD, Chieralli Z, Canalis RT. The effect of periosteal preservation on osteogenesis in a canine rib autograft model: tetracycline fluorescence incident photometry. *J Craniofacial Surg* 1994 5(3):161-171.

Champy M, Lodde JP, Schmitt R, Jaeger JH, Muster D. Mandibular osteosynthesis by miniature screwed plates via a buccal approach. *J Maxillofac Surg.* 1978 6(1):14-21.

Chacon GE, Ellis JP, Kalmar JR, McGlumphy EA. Using resorbable screws for fixation of cortical onlay bone grafts: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 62(11):1396-402.

Chen NT, Glowacki J, Bucky JP. The roles of revascularization and resorption on endurance of onlay bone grafts in the rabbit. *Plast Reconstr Surg.* 1994 93(4):714-722.

Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, Scholz C. New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation. *Biomaterials.* 1996 17(16):1621-6.

Cohen SR, Holmes RE, Meltzer HS, Levy ML, Beckett MZ. Craniofacial reconstruction with a fast resorbing polymer: a 6- to 12-month clinical follow-up review. *Neurosurg Focus.* 2004 16(3):E12.

Cohen SR, Mittermiller PA, Holmes RE, Broder KW. Clinical experience with a new fast-resorbing polymer for bone stabilization in craniofacial surgery. *J Craniofac Surg.* 2006 Jan;17(1):40-3.

Cordewener FW, Bos RR, Rozema FR, Houtman WA. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg.* 1996 Aug-Sep;20(6):257-60.

Cutright DE, Hunsuck EE, Beasley JD. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid. *J Oral Surg.* 1971 29(6):393-7.

Cutright DE, Hunsuck EE. The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972 33(1):28-34.

Donovan MG, Dickerson NC, Hanson LJ. Maxillary and mandibular reconstruction using calvarian bonegrafts and Branemark implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 52: 588.

Ellis E 3rd. Rigid Fixation in Orthognathic Surgery. *Selected Read Oral Maxillofac Surg.* 1992; 2(6):1-17.

Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 51(2): 163-73.

Enislidis G, Lagogiannis G, Wittwer G, Glaser C, Ewers R. Fixation of zygomatic fractures with a biodegradable copolymer osteosynthesis system: short- and long-term results. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 34(1):19-26.

Eppley BL, Sadove AM, Havlik RJ. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1997 100(1):1-7.

Ferretti C, Reyneke JP. Mandibular, sagittal split osteotomies fixed with biodegradable or titanium screws: a prospective, comparative study of postoperative stability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 93(5):534-7.

Fiala TG, Novelline RA, Yaremchuk MJ. Comparison of CT imaging artifacts from craniomaxillofacial internal fixation devices. *Plast Reconstr Surg.* 1993 92(7):1227-32.

Fiala TG, Paige KT, Davis TL, Campbell TA, Rosen BR, Yaremchuk MJ. Comparison of artifact from craniomaxillofacial internal fixation devices: magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg.* 1994 93(4):725-31.

Field JR. Bioresorbable screws. *The Horse*, v.14, p.45-49, 1997.

French HG, Cook SD, Haddad RJ Jr. Correlation of tissue reaction to corrosion in osteosynthetic devices. *J Biomed Mater Res.* 1984 18(7):817-28.

Fuchs M, Koster G, Krause T, Merten HA, Schmid A. Degradation of and intraosseous reactions to biodegradable poly-L-lactide screws: a study in minipigs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998; 118(3):140-4.

Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, Nakagawa Y, Okada Y, Shikinami Y, Okuno M, Nakamura T. Histomorphometric study on high-strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures. *J Biomed Mater Res.* 2000 50(3):410-9.

Gautier SE, Oudega M, Fragoso M, Chapon P, Plant GW, Bunge MB, Parel JM. Poly(alpha-hydroxyacids) for application in the spinal cord: resorbability and biocompatibility with adult rat Schwann cells and spinal cord. *J Biomed Mater Res.* 1998 15;42(4):642-54.

Gerlach KL, Eitenmuller J, Schmitz H. In vivo study of the strength properties of biodegradable polymers for application as osteosynthesis materials. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1987 11(3):211-6.

Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res.* 1993 27(9):1135-48.

Guimarães-Filho R. Comparação da resistência mecânica à flexão da fixação interna rígida através do uso de parafusos metálicos e reabsorvíveis na osteotomia sagital do ramo mandibular. Estudo in vitro [tese]. Piracicaba: Unicamp/FOP; 2003.

Hardesty RA, Marsh JL. Craniofacial onlay bone grafting: a prospective evaluation of graft morphology, orientation and embryonic origin. *Plast Reconstr Surg.* 1990 85(1):5-14.

Heidemann W, Ruffieux K, Jeschkeit S, Fischer JH, Wagner M, Wintermantel E, Krüger G, Gerlach, KL. In vivo examinations of biodegradable poly(D,L-lactide) for use as osteosynthesis material. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000 (suppl 3); 28:151-2.

Hochuli-Vieira E, Cabrini Gabrielli MA, Pereira-Filho VA, Gabrielli MF, Padilha JG. Rigid internal fixation with titanium versus bioresorbable miniplates in the repair of mandibular fractures in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 34(2):167-73.

Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 (207):290-305.

Hovis WD, Bucholz RW. Polyglycolide bioabsorbable screws in the treatment of ankle fractures. *Foot Ankle Int.* 1997 18(3):128-31.

Jensen J, Sindent-Pederson S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991 49: 1277.

Jukkala-Partio K, Pohjonen T, Laitinen O, Partio EK, Vasenius J, Toivonen T, Kinnunen J, Tormala P, Rokkanen P. Biodegradation and strength retention of poly-L-lactide screws in vivo. An experimental long-term study in sheep. *Ann Chir Gynaecol.* 2001 90(3): 219-24.

Kallela I, Laine P, Suuronen R, Iizuka T, Pirinen S, Lindqvist C. Skeletal stability following mandibular advancement and rigid fixation with polylactide biodegradable screws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Feb; 27(1):3-8.

Koskikare K, Pihlajamäki H, Pätäälä H, Rokkanen P. Comparison of intra- and extraosseally placed self-reinforced poly-L-lactide plates in the fixation of distal femoral osteotomies in rabbits. *Ann Chir Gynaecol.* 1997;86(3):261-8.

Kurpad SN, Goldstein JA, Cohen AR. Bioresorbable fixation for congenital pediatric craniofacial surgery: a 2-year follow-up. *Pediatr Neurosurg.* 2000 Dec;33(6):306-10.

La Trenta GS, McCarthy JG, Breitbart AS. The role of rigid skeletal fixation in bone-graft augmentation of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 1989 84: 578.

Laine P, Kontio R, Lindqvist C, Suuronen R. Are there any complications with bioabsorbable fixation devices? A 10 year review in orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 33(3):240-4.

Landes CA, Ballon A. Indications and limitations in resorbable P(L70/30DL)LA osteosyntheses of displaced mandibular fractures in 4.5-year follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 2006 117(2):577-87.

Laughlin RM, Block MS, Wilk R, Malloy RB, Kent, JN. Resorbable plates for the fixation of mandibular fractures: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 65:89-96.

Luhr HG, Schauer W, Jager A, Kubein-Meesenburg D. Changes in the shape of the mandible by orthodontic surgical technics with stable fixation of the segments. *Fortschr Kieferorthop.* 1986 47(1):39-47.

Lundgren D, Nyman S, Mathisen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992 20(6):257-60.

Manninen MJ, Paivarinta U, Taurio R, Tormala P, Suuronen R, Raiha J, Rokkanen P, Patiala H. Polylactide screws in the fixation of olecranon osteotomies. A mechanical study in sheep. *Acta Orthop Scand.* 1992 63(4):437-42.

Mazzonetto R, Paza AO, Spagnoli DB. A retrospective evaluation of rigid fixation in orthognathic surgery using a biodegradable self-reinforced (70L:30DL) polylactide. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 33(7):664-9.

Medinaceli L, al Khoury R, Merle M. Large amounts of polylactic acid in contact with divided nerve sheaths have no adverse effects on regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1995 11(1):43-9.

Michelet FX, Benoit JP, Festal F, Despujols P, Bruchet P, Arvor A. Fixation without blocking of sagittal osteotomies of the rami by means of endo-buccal screwed plates in the treatment of antero-posterior abnormalities. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1971 72(4): 531-7.

Michelet FX, Deymes J, Dessus B. Osteosynthesis with miniaturized screwed plates in maxillo-facial surgery. *J Maxillofac Surg.* 1973 1(2):79-84.

Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials.* 2000 21(23):2335-46.

Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res.* 1977 11(5):711-9.

Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997 12: 767.

Peltoniemi HH, Tulamo RM, Toivonen T, Hallikainen D, Tormala P, Waris T. Biodegradable semirigid plate and miniscrew fixation compared with rigid titanium fixation in experimental calvarial osteotomy. *J Neurosurg.* 1999 90(5):910-7.

Philips JH, Rahn BA. Fixation effects on membranous and endochondral onlay bone-graft resorption. *Plast Reconstr Surg.* 1988 82: 872.

Pietzak WS, Sarver D, Verstynen M. Bioresorbable implants--practical considerations. *Bone.* 1996 19(1 Suppl):109S-119S.

Pihlajamäki H, Kinnunen J, Bostman O. In vivo monitoring of the degradation process of bioresorbable polymeric implants using magnetic resonance imaging. *Biomaterials.* 1997 18(19):1311-5.

Pihlajamäki H, Salminen S, Laitinen O, Tynninen O, Bostman O. Tissue response to polyglycolide, polydioxanone, polylevolactide, and metallic pins in cancellous bone: An experimental study on rabbits. *J Orthop Res.* 2006 24(8):1597-606.

Pikos MA. Blocks autografts for localized ridge augmentation: Part I. The posterior maxilla. *Implant Dent.* 1999 8: 279.

Pistner H, Bendix DR, Muhling J, Reuther JF. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization. *Biomaterials.* 1993; 14(4):291-8.

Prein J, Rahn BA. Scientific and technical background. In: *Manual of internal fixation in the cranio-facial skeleton.* Berlin: Springer; 1998, p.12.

Qu X, Wu Q, Zhang K, Chen GQ. In vivo studies of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) based polymers: biodegradation and tissue reactions. *Biomaterials*. 2006.

Raghoobar GM, Liem RSB, Bos RRM, Wal JE, Vissink A. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts. *Clin Oral Impl Res*. 2006 17: 288-293.

Rasse M, Moser D, Zahl C, Gerlach KL, Eckelt U, Loukota R. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007 45(1):35-40.

Roed-Petersen B. Absorbable synthetic suture material for internal fixation of fractures of the mandible. *Int J Oral Surg*. 1974; 3(3):133-6.

Rokkanen PU, Bostman O, Hirvensalo E, Makela EA, Partio EK, Patiala H, Vainionpaa SI, Vihtonen K, Tormala P. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials*. 2000 21(24):2607-13.

Rosenberg A, Gratz KW, Sailer HF. Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993 22(3):185-8.

Rozema, FR. Resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, 1989.

Rozema FR, Levendag PC, Bos RR, Boering G, Pennings AJ. Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose distributions of radiotherapy beams. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990 Dec; 19(6):374-6.

Rozema FR, Bos RR, Boering G, van Asten JA, Nijenhuis AJ, Pennings AJ. The effects of different steam-sterilization programs on material properties of poly(L-lactide). *J Appl Biomater*. 1991 2(1): 23-8.

Saxe AW, Doppman JL, Brennan MF. Use of titanium surgical clips to avoid artifacts seen on computed tomography. *Arch Surg*. 1982 117(7):978-9.

Scher N, Poe D, Kuchnir F, Reft C, Weichselbaum R, Panje WR. Radiotherapy of the resected mandible following stainless steel plate fixation. *Laryngoscope*. 1988 98(5):561-3.

Schilli W. Facial deformities and their treatment. *Int Dent J*. 1982 32(2):168-74.

Seibert JS. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Technique and wound healing. *Compend. Contin. Educ. Dent*. 1983 4: 437-453.

Serra e Silva FM Avaliação mecânica in vitro da resistência de parafusos reabsorvíveis utilizados como fixação rígida de osteotomias sagitais em hemimandíbulas de poliuretano. [tese] Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2006.

Shand JM, Heggie AA. Use of a resorbable fixation system in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 38(4):335-7.

Shetty V, Caputo AA, Kelso I. Torsion-axial force characteristics of SR-PLLA screws. *J Craniomaxillofac Surg.* 1997 Feb;25(1):19-23.

Silversthorh DU. *Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada.* 2ed. São Paulo: Manole, 2003. Pg 92.

Spiessl B. Osteosynthesis in sagittal osteotomy using the Obwegeser-Dal Pont method. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1974; 18:145-8.

Suuronen R, Laine P, Sarkiala E, Pohjonen T, Lindqvist C. Sagittal split osteotomy fixed with biodegradable, self-reinforced poly-L-lactide screws. A pilot study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992 21(5):303-8.

Suuronen R. Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1993 22(1):50-7.

Suuronen R, Laine P, Pohjonen T, Lindqvist C. Sagittal ramus osteotomies fixed with biodegradable screws: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 52(7):715-20.

Suuronen R, Pohjonen T, Hietanen J, Lindqvist C. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998 56(5):604-14.

Suzuki T, Kawamura H, Kasahara T, Nagasaka H. Resorbable poly-L-lactide plates and screws for the treatment of mandibular condylar process fractures: a clinical and radiologic follow-up study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 62(8):919-24.

Sverzut AT, Stabile GA, de Moraes M, Mazzonetto R, Moreira RW. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 66(5):1004-09.

Tong L, Buchman SR. Facial bone grafts: contemporary science and thought. *J Craniomaxillofac Trauma.* 2000 6(1): 31-41.

Triplett G, Schow S. Autologous bone grafts and endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 54:486.

Tulasne JF, Schendel SA. Transoral placement of rigid fixation following sagittal ramus split osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989 47(6):651-2.

Turvey TA, Bell RB, Phillips C, Proffit WR. Self-reinforced biodegradable screw fixation compared with titanium screw fixation in mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 64(1):40-6.

van Sickels JE, Larsen AJ, Thrash WJ. Relapse after rigid fixation of mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 44(9):698-702.

Vert M, Li S, Garreau H. New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids. *Clin Mater.* 1992;10(1-2):3-8.

Viljanen J, Kinnunen J, Bondestam S, Majola A, Rokkanen P, Tormala P. Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Biomaterials.* 1995 16(17):1353-8.

Weber FE, Eyrich G, Grätz KW, Maly FE, Sailer HF. Slow and continuous application of human recombinant bone morphogenetic protein via biodegradable poly(lactide-co-glycolide) foamspheres. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Feb;31(1):60-5.

Williamson RA. Rehabilitation of the resorbed maxilla and mandible using autogenous bone grafts and osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996 11: 476.

Yerit KC, Hainich S, Enislidis G, Turhani D, Klug C, Wittwer G, Ockher M, Undt G, Kermer C, Watzinger F, Ewers R. Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: stability and early results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 100(1):17-24.

Zhang X, Wyss UP, Pichora D, Goosen MF. Biodegradable controlled antibiotic release devices for osteomyelitis: optimization of release properties. *J Pharm Pharmacol.* 1994 Sep; 46(9):718-24.

ANEXO



UNICAMP



CEEA/Unicamp

**Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA/Unicamp**

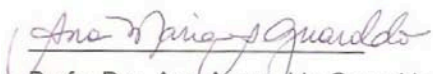
CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 1538-1, sobre "Estudo sobre a utilização de parafusos absorvíveis para fixação de enxertos autógenos posicionais: análise histológica em coelhos", sob a responsabilidade de Prof. Dr. Renato Mazzonetto / Leandro Eduardo Klüppel, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal – CEEA/Unicamp em 10 de junho de 2008.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 1538-1, entitled "Study about the application of resorbable screws for fixation of autogenous onlay bone grafts: histological analysis on rabbits", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - Unicamp) on June 10, 2008.

Campinas, 10 de junho de 2008.


Prof. Dra. Ana Aparecida Guaraldo
Presidente


Fátima Alonso
Secretária Executiva