UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

Felipe Perraro Sehn

**Avaliação histológica e histométrica da interface osso-parafuso entre
sistemas de fixação interna 2.0 metálico e absorvível.**

Estudo experimental em cães

RIBEIRÃO PRETO

2019

Felipe Perraro Sehn

**Avaliação histológica e histométrica da interface osso-parafuso entre
sistemas de fixação interna 2.0 metálico e absorvível.**

Estudo experimental em cães

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

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

Orientador: Prof. Dr. Cassio Edvard Sverzut
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Tambasco de Oliveira

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Sehn, Felipe Perraro

Avaliação histológica e histométrica da interface osso-parafuso entre sistemas de fixação interna 2.0 metálico e absorvível. Estudo experimental em cães. Ribeirão Preto, 2019.

78 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-faciais.

Orientador: Edvard Sverzut, Cassio;
Coorientador: de Oliveira, Paulo Tambasco.

1. Interface osso parafuso. 2. Sistema metálico.
3. Sistema absorvível. 4. Histologia . 5. Histometria.

Nome: Felipe Perraro Sehn

Título: Avaliação histológica e histométrica da interface osso-parafuso entre sistemas de fixação interna 2.0 metálico e absorvível. Estudo experimental em cães

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Data da defesa: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais **João Carlos Sehn** e **Rosane Perraro Sehn**, os quais de toda forma me apoiaram na minha vida e me mostraram o verdadeiro sentido de amar e educar alguém, pois, segundo minha mãe, a educação é a melhor herança que eles poderiam nos deixar. Como sempre, saudades!

Ao meu querido irmão **Henrique**, que com sua inteligência e bom humor me faz tentar melhorar.

À minha linda irmã **Camila** que, eu ao pedir à minha mãe uma “Camila”, não sabendo ela que já estava grávida, veio ao mundo completar nossa família e nos encher de alegria.

Aos meus parentes e familiares, principalmente aos meus avós **Zelino Olavo Perraro** (*in memoriam*), **Begail Maria Garcia Perraro** e **Joyce Anita Marcatto Sehn** (*in memoriam*), por terem disponibilizado as minhas mais belas lembranças.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador **Professor Doutor Cassio Edvard Sverzut**, o qual me aceitou como orientado no curso de doutorado.

Ao coorientador e visionário amigo **Professor Doutor Paulo Tambasco de Oliveira** pelos debates, conselhos, estímulos e palavras amigas durante os momentos de apreensão. Deixo aqui a certeza que poderá contar sempre comigo.

À **Professora Doutora Larissa Moreira Spinola de Castro Raucci** pela ajuda nas técnicas de cultura celular, pelos diálogos abertos e sorrisos sinceros. Além de ganhar uma professora eu ganhei uma amiga!

Ao querido **Professor Doutor Luiz Antonio Salata**, meu primeiro orientador de doutorado, com seus ensinamentos de ética na pesquisa científica e debates em sua sala, corroboraram para o meu crescimento como pesquisador, além de vê-lo como um exemplo a ser seguido.

Aos **Professores Doutor Adalberto Luiz Rosa, Doutor Alexandre Elias Trivellato, Doutor Márcio Mateus Beloti e Doutor Samuel Porfírio Xavier** pelas disciplinas ministradas e conselhos disponibilizados.

Aos funcionários e técnicos desta Faculdade, especialmente à **Rosângela Aparecida Ferezin** pelas conversas e risadas, além de deixar as atividades na Clínica de Cirurgia viáveis e agradáveis; à **Doutora Fabíola Singaretti de Oliveira** pelas conversas e auxílio nas análises de biologia molecular; e ao grande amigo **Mestre Roger Rodrigo Fernandes** que tirou o medo inicial de trabalhar em um laboratório de cultura celular, auxiliou em tantas técnicas, ajudou a reciclar frustrações e ensinou a sempre olhar o lado bom de qualquer situação vivida.

Aos colegas e amigos de laboratório, especialmente à **Doutora Luciana Oliveira de Almeida**, à **Mestra Rayana Longo Bighetti Trevisan** e ao **Mestre Leonardo Raphael Zuardi** pelos tempos inesquecíveis e prazerosos vivenciados.

Aos colegas de doutorado, **Doutora Helena Bacha Lopes, Mestre Gileade Pereira Freitas, Doutor Evandro Carneiro Martins Neto e Mestre Rafael Rodrigues Dias** pelo tempo de convívio e experiências trocadas.

À **Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP/USP)**, a qual me recebeu de braços abertos para o meu aprimoramento.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão de bolsa de doutorado para a realização desta tese.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

“... Aquele, contudo, que foi *explicado* investirá sua inteligência em um trabalho do luto: compreender significa, para ele, compreender que nada compreenderá, a menos que lhe expliquem. Não é mais à férula que ele se submete, mas à hierarquia do mundo das inteligências.”

(O mestre ignorante – Jacques rancière)

“...Todos, graças à experiência e à força de olhar os fenômenos particulares, chegam a conhecer bem as coisas; mas aquele cuja finalidade é conhecer *in abstracto* não importa que gênero de objetos, só esse visa à ciência.”

(O mundo como vontade e representação – Arthur Schopenhauer)

“... Retribuímos mal um professor se continuamos apenas alunos.”

(Assim falou Zaratustra - Friedrich Nietzsche)

RESUMO

SEHN, F.P. **Avaliação histológica e histométrica da interface osso-parafuso entre sistemas de fixação interna 2.0 metálico e absorvível. Estudo experimental em cães.** 2019. 78 f. Tese Doutorado – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

O uso de sistemas de fixação interna (SFI) para tratar fraturas e osteotomias no esqueleto facial é bem descrito na literatura, no entanto, este é o primeiro estudo a abordar as diferenças entre os lados corticais vestibular e lingual para contato osso parafuso (COP). O objetivo do presente estudo foi comparar, por meio de análise histológica e histométrica, o contato osso parafuso e a interface histológica de ambos os sistemas, absorvível e metálico. Doze cães machos foram submetidos à osteotomia unilateral e divididos em dois grupos (absorvível e metálico). Os fragmentos ósseos foram estabilizados com duas placas de 4 orifícios com fixação semi-rígida. Em 2 e 18 semanas, três cães foram mortos e as placas foram removidas com cada tipo de parafuso analisado (monocortical e bicortical). A análise histométrica mostrou as seguintes diferenças estatisticamente significantes para o contato total osso parafuso: grupo monocortical absorvível experimental de 2 semanas (0,00%; 0-0,036) versus grupo experimental monocortical metálico de 2 semanas (33,30%; 0,252-0,435), $p = 0,0002$, $U = 4$; grupo experimental monocortical absorvível 18 semanas (0,00%; 0-0) versus grupo experimental metálico monocortical 18 semanas (14,50%; 0,077-0,233), $p = 0,0009$, $U = 14$; grupo controle absorvível monocortical de 18 semanas (0,00%; 0-0) versus grupo controle metálico monocortical de 18 semanas (30,53%; 0,270-0,360), $p = 0,0039$, $U = 0$; grupo experimental metálico monocortical de 2 semanas (33,30%; 0,252-0,435) versus grupo experimental metálico monocortical de 18 semanas (14,50%; 0,077-0,233), $p = 0,0042$, d.f. = 1, $F = 10,2121$; grupo experimental bicortical absorvível 18 semanas (6,42%; 0,033-0,109) versus grupo experimental metálico bicortical 18 semanas (14,87%; 0,080-0,202), $p = 0,0357$, d.f. = 1, $F = 5,0722$; e grupo controle absorvel bicortical de 2 semanas (7,09%; 0,054-0,082) versus grupo controle metálico bicortical de 2 semanas (14,49%; 0,139-0,153), $p = 0,0009$, d.f. = 1, $F = 21,3660$. Conclui-se que o sistema Inion não promove osteólise à distância da união placa parafusos, porém isso pode implicar em maior tempo de permanência no osso.

Palavras Chave: Interface osso parafuso; sistema metálico; sistema absorvível; histologia; histometria.

ABSTRACT

SEHN, F. P. **Histometric and histological analysis of bone to screw contact between metallic and absorbable 2.0 fixation system: a pilot study in dogs.** 2019. 78 f. Tese Doutorado – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

The use of internal fixation systems (IFS) to treat fractures and osteotomies in the facial skeleton is well described at literature, however this is the first study to approach differences between buccal and lingual cortical sides for bone to screw contact. The purpose of the present study was to compare by a histological and histometric analysis, the bone to screw contact and histological interface of both absorbable and metallic systems. Twelve mongrel male dogs were subjected to unilateral osteotomy and divided into two groups (absorbable and metallic). Bone fragments were stabilized with two 4-hole plates with semi-rigid fixation. At 2 and 18 weeks, three dogs were killed and plates place were removed with each screw type been analyzed (monocortical and bicortical). Histometric analysis showed the following statistical significant differences for total bone to screw contact: monocortical absorbable experimental 2 weeks group (0.00%; 0-0.036) versus monocortical metallic experimental 2 weeks group (33.30%; 0.252-0.435), $p = 0.0002$, $U = 4$; monocortical absorbable experimental 18 weeks group (0.00%; 0-0) versus monocortical metallic experimental 18 weeks group (14.50%; 0.077-0.233), $p = 0.0009$, $U = 14$; monocortical absorbable control 18 weeks group (0.00%; 0-0) versus monocortical metallic control 18 weeks group (30.53%; 0.270-0.360), $p = 0.0039$, $U = 0$; monocortical metallic experimental side 2 weeks group (33.30%; 0.252-0.435) versus monocortical metallic experimental side 18 weeks group (14.50%; 0.077-0.233), $p = 0.0042$, $d.f. = 1$, $F = 10.2121$; bicortical absorbable experimental 18 weeks group (6.42%; 0.033-0.109) versus bicortical metallic experimental 18 weeks group (14.87%; 0.080-0.202), $p = 0.0357$, $d.f. = 1$, $F = 5.0722$; and bicortical absorbable control 2 weeks group (7.09%; 0.054-0.082) versus bicortical metallic control 2 weeks group (14.49%; 0.139-0.153), $p = 0.0009$, $d.f. = 1$, $F = 21.3660$. It is concluded that Inion system did not promote osteolysis at distance from plate to screw union, however this can implicates a higher permanency time in bone.

Key Words: Bone to screw interface; metallic system; absorbable system; histology; histometric.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Parafuso metálico monocortical em 2 semanas. Algumas trincas ósseas são vistas próximas ao osso lamelar circunjacente ao parafuso, com uma quantidade de detritos ósseos próximos à superfície do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.....	45
Figura 2A - Aglomerado de células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar e tecido ósseo neo-formado próximo à área de detritos ósseos e parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 40x.	46
Figura 2B - Células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar, com osteoblastos formando sistema haversiano. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 40x	46
Figura 2C - Células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar e formando lacunas de Howship próximas ao parafuso metálico monocortical. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x.....	47
Figura 3 - Parafuso absorvível monocortical em 2 semanas. Osso cortical lamelar é visto em 2 semanas. Osso cortical lamelar é ainda conectado na porção superior do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.....	48
Figura 4 - Visualização da cortical vestibular de parafuso metálico bicortical. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.....	49
Figuras 5 e 6 - Formação de trabéculas ósseas circundando parafuso metálico bicortical em 2 semanas. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 10x.	49
Figura 7 - Parafuso metálico bicortical em contato com osso lamelar na cortical lingual. Ausência de osso neo-formado no lado lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.....	50
Figura 8 - Parafuso bicortical absorvível na cortical vestibular. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.	51
Figura 9 - Presença de osso neoformado na cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x	51
Figura 10 - Parafuso monocortical metálico. Neoformação óssea ao redor da porção medular do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x	52

Figura 11 - Algumas partículas ósseas estão em contato com o parafuso, com grande quantidade de tecido conjuntivo ao redor do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x	53
Figura 12 - Calo ósseo na cortical vestibular. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x	54
Figura 13 - Neoformação óssea na superfície cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.....	55
Figura 14 - Neoformação óssea na cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x	55
Figura 15 - Rosca na porção lingual de parafuso metálico bicortical em período de 18 semanas. Detalhe de osteogênese de contato ao redor de parafuso metálico, com osteócitos em contato com a superfície do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x	56
Figura 16 - Calo ósseo detectado ao redor da cabeça de parafuso absorvível. Tecido conjuntivo circundando parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x	57
Figura 17 - Células gigantes multinucleadas absorvendo espiro de parafuso, em contato direto com camadas de fibras colágenas, vasos sanguíneos e células ósseas em função. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x	58
Figura 18 - Quebras e falhas detectadas no centro do parafuso, sem tecido inflamatório. Ausência de tecido conjuntivo circundando o trecho lingual do parafuso absorvível bicortical. Notar presença de osso maduro com espaços ósseos preenchidos por tecidos viáveis. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.....	59

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Grupos monocorticais e bicorticais para contato osso parafuso total (COPt). Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes. 60
- Gráfico 2** - Dados de contato osso parafuso (COP) da cortical vestibular de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes. 61
- Gráfico 3** - Dados de contato osso parafuso (COP) da cortical lingual de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. Não há diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. 61
- Gráfico 4** - Dados comparativos de contato osso parafuso (COP) entre a cortical vestibular e a cortical lingual de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes. 62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FI – Fixação Interna

COP – Contato Osso Parafuso

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
mm	Milímetros
μm	Micrômetro
®	Marca registrada
°C	Grau Celsius
Nº	Número

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	29
2 PROPOSIÇÃO	35
3 MATERIAL E MÉTODO	39
3.1 Lado experimental	39
3.2 Lado controle	40
3.3 Análise estatística	41
4 RESULTADOS	45
4.1 Resultados histológicos	45
4.1.1 Período duas semanas	45
4.1.2 Período dezoito semanas	52
4.2 Resultados histométricos	60
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A utilização de sistemas de fixação interna (FI) no tratamento de fraturas e osteotomias no esqueleto facial é bem descrita na literatura, com suas indicações e limitações para cada caso (KUMAR et al., 1997; YANG et al., 2014). Entretanto, algumas controvérsias ainda existem na literatura científica e são merecedoras de estudos. Entre elas, podemos destacar: o tipo de material a ser utilizado e sua constituição, tipo de formação óssea presente no local fraturado/osteotomizado, o processo de degradação gerado pelos sistemas absorvíveis, e serem estudos clínicos não randomizados e não controlados na maioria dos casos (AGARWAL et al., 2009; DORRI; NASSER; OLIVER, 2009; YANG et al., 2013).

Um dos sistemas de FI utilizados como controle nos estudos comparativos é o sistema metálico confeccionado com titânio e/ou suas ligas. A sua denominação “padrão ouro” ainda permanece, principalmente em comparações com sistemas de FI absorvíveis (PIETRZAK, 2000). Estudos recentes relataram que os resultados alcançados com os dois sistemas de FI são semelhantes quanto ao nível de segurança (BUIJS et al., 2012). Não foram observadas diferenças estatísticas significantes quanto ao desconforto pós-operatório, satisfação do paciente, exposição ou infecção da placa de fixação (FEDOROWICZ et al., 2007), além de a fixação absorvível produzir estabilidade esquelética confiável (YANG et al., 2014).

A utilização do sistema de FI absorvível deve ser avaliada pelo tempo necessário até que o reparo ósseo ocorra no sítio fraturado/osteotomizado desempenhando portanto, suas funções por período limitado (PIETRZAK, 2000). Alguns autores relatam que o tempo de absorção dos polímeros varia de 10 meses a 3 anos, o que supera em muito o período de reparo ósseo (RICALDE et al., 2008). O tempo de absorção de parafusos absorvíveis confeccionados com ácido poli-D,L-lático e poli-lático-co-glicólico ocorreu entre 12 a 14 meses, porém o sítio perfurado para inserção dos parafusos não havia ainda finalizado o remodelamento ósseo em 26 meses de avaliação (HEIDEMANN et al., 2003). Em períodos menores de avaliação, HOCHULI-VIEIRA et al. (2005) encontraram ao redor dos parafusos absorvíveis uma quantidade de tecido conjuntivo fibroso proporcional ao tempo de estudo, ou seja, quanto maior o período de avaliação, menores eram as quantidades de tecido ósseo ao redor dos parafusos e maiores as de tecido conjuntivo.

Muitos polímeros absorvíveis têm sido utilizados no esqueleto facial, como por exemplo: polímeros compostos de ácido polilático e ácido poliglicólico na proporção de 82:18, respectivamente (RICALDE et al., 2008), polímeros que apresentam os isômeros levógiro (ácido poli-L-lático), racêmicos (ácido poli-D,L-lático), além do carbonato de

trimetileno (PIETRZAK, 2009; RICALDE et al., 2008), e um éster carbonado cíclico (PYO et al., 2012). Da mesma maneira com que os sistemas de FI metálicos, os absorvíveis também necessitam ser modelados para a adequada adaptação no sítio cirúrgico. Essa manobra é realizada nos sistemas absorvíveis a partir da imersão em soluções aquecidas em torno de 55 a 60°C. Temperaturas abaixo desse limiar permitem que o material seja duro e quebradiço, e por outro lado, ao ser aquecido a maiores calorias, o material torna-se borrachóide (PIETRZAK, 2009; RICALDE et al., 2008).

Em estudo comparativo entre parafusos absorvíveis e metálicos em ossos longos de coelhos aos 36 e 51 meses de acompanhamento, PIHLAJAMAKI; BOSTMAN; et al. (2006) relataram que não encontraram diferenças significantes quanto à biocompatibilidade e à ausência de reação inflamatória do tipo corpo estranho. Entretanto, o processo de degradação lento foi acompanhado por formação de tecido conjuntivo fibroso, sendo relacionada à atividade de macrófagos. Os mesmos autores relatam também que os parafusos absorvíveis não provocaram qualquer reação osteo-estimulatória ao longo do período de acompanhamento. BERGSMA et al. (1995) estudaram a taxa de degradação de polímeros absorvíveis em pacientes com fraturas em osso zigomático, e constataram que após 5,7 anos as partículas provenientes desses materiais ainda sofriam degradação no local, demonstrando seu caráter absorvível extremamente lento.

Ao avaliarem as diferenças e complicações entre um sistema de FI absorvível para um metálico, (WITTEWER et al., 2006) destacam que não detectaram diferenças significativas entre os sistemas em relação ao reparo da fratura e às complicações pós-operatórias. Os autores desse estudo comentam os tipos de complicações como: infecção e tratamento com antibióticos; remoção das placas e parafusos absorvíveis; deiscência intra-oral; além de edema e dor. Contudo, dos pacientes ditos como sucesso (80%), não foi investigado se houve o reparo ósseo completo dos locais de inserção dos parafusos absorvíveis. BOSTMAN; PIHLAJAMAKI (2000) afirmam que quando o material polimérico atinge seu estágio final, inicia-se uma reação local tipo corpo estranho, podendo provocar lesões osteolíticas extensas.

Segundo GUNATILLAKE; MAYADUNNE; ADHIKARI (2006), a ampla necessidade de polímeros absorvíveis para a utilização em tecnologias atuais incluindo engenharia tecidual e medicina regenerativa, terapia genética, novos sistemas de liberação de drogas, dispositivos implantáveis e nanotecnológicos tem resultado no desenvolvimento de muitos polímeros biodegradáveis. De acordo com o fabricante (Inion, Tampere, Finlândia), os materiais presentes nos parafusos absorvíveis deste trabalho, apresentam uma classe de polímeros de poli- α -hidroxi-ésteres com os seguintes constituintes: ácido L-polilático (LPLA), ácido D,L-polilático (DLPLA), ácido poliglicólico (PGA) e carbonato de trimetileno (TMC). Esses polímeros contêm uma

ligação éster alifática na sua cadeia central, e apenas poliésteres com cadeias alifáticas curtas podem ser utilizadas como polímeros degradáveis para aplicações biomédicas (ULERY; NAIR; LAURENCIN, 2011), sendo eles os polímeros hidrofóbicos mais investigados nas aplicações de engenharia tecidual (PETERSON, 2013). Para estes autores, as propriedades dos polímeros variam de acordo com seu peso molecular, hidrofobia do monômero formador e grau de cristalinidade do produto resultante da reação de polimerização.

O ácido láctico é uma molécula quiral, no qual seu polímero varia de acordo com seu grau de isomeria. Seus monômeros enantioméricos puros (L-lático e D-lático) produzem polímeros de alta cristalinidade, e devido a essa pureza, ele é mais hidrofóbico que o PGA, tendo sua degradação em massa mais lenta e por maior período de tempo, produzindo ácido láctico como resultado (LI, 1999). Outro fator que aumenta a sua hidrofobicidade é a presença de um grupamento metil, o qual também aumenta a estabilidade da molécula em comparação ao PGA. Devido ao seu alto peso molecular e longo tempo de degradação, poucas pesquisas foram conduzidas quanto à possibilidade de liberação de fármacos em sistemas com PLLA (CHEN et al., 2009; LENSEN et al., 2010; LU et al., 2008; SUURONEN et al., 1998; ZIELHUIS et al., 2007).

O monômero glicólico é a menor unidade na série de poli- α -hidroxi-ésteres, sendo o ácido poliglicólico seu polímero cristalino resultante com temperatura de fusão acima de 200°C. Devido à sua alta cristalinidade (46 - 50%), tem um forte módulo de elasticidade, possibilitando assim muitas aplicações em engenharia tecidual (PETERSON, 2013). Todavia o produto de degradação seja um metabólito natural (ácido glicólico) (GUNATILLAKE et al., 2006), a sua instabilidade hidrolítica (GILDING; REED, 1979) e assim a rápida dissolução em muitos solventes orgânicos leva à perda de força mecânica e produção local significativa de ácido glicólico, promovendo um aumento expressivo de acidez e prejuízo do tecido local (ULERY et al., 2011), embora tenha sido muito utilizado como matéria prima na confecção de suturas absorvíveis (GUNATILLAKE et al., 2006). Mesmo que esse aumento de acidez no local seja relatado como prejudicial aos tecidos circunjacentes, MARTIN; WINET; BAO (1996) ao realizarem medições diretas de acidez em tíbias de coelho enxertadas com polímero poli-D,L-lático-co-glicólico, verificaram que o aumento na acidez provocado pela degradação em monômeros resultantes (ácido láctico e glicólico) foi de apenas 0.2 unidades no grau de acidez (pH), o que os autores chamaram de fisiologicamente insignificante, não apresentando diferenças significantes para reparo ósseo e formação vascular ao redor do polímero instalado. Como relatado anteriormente, a degradação do polímero de ácido glicólico dá-se por mecanismo de erosão homogênea (CHU, 1981a;1981b), ocorrendo em dois estágios: a) pela difusão de água para a região amorfa da matriz e cisão simples da cadeia hidrolítica do grupamento éster; b) degradação de amplas áreas cristalinas do polímero. Sua

conversão em dióxido de carbono e água pelo ciclo do ácido cítrico é dita como última etapa do seu processo de degradação (GUNATILLAKE et al., 2006). A hidrólise do PGA promove ativação do sistema complemento por mecanismo alternativo e aumento da inflamação local por geração de proteína C5a (CEONZO et al., 2006), não apresentando capacidade inibidora ou estimuladora óssea (PIHLAJAMAKI; SALMINEN; et al., 2006), com sua reação inflamatória e de formação fibrótica sendo maior com PGA em comparação com outros polímeros (OTTO et al., 2010). Já o monômero carbonato de trimetileno (TMC) tem na sua forma polimérica o seu representante mais comum, o policarbonato de trimetileno (PTMC). O TMC em sua forma polimérica é altamente elástico, não sofre degradação em massa mas sim erosão superficial, tanto por degradação enzimática quanto por simples hidrólise (PETERSON, 2013).

Mesmo que os sistemas metálicos apresentem características como bom comportamento mecânico, biocompatibilidade e promova melhoria do reparo ósseo na área fraturada/osteotomizada (BUIJS et al., 2012), desvantagens como seu longo período de permanência no local, sensibilidade à alterações térmicas, distúrbios no crescimento ósseo, interferências em técnicas imaginológicas e a perda óssea devida à diminuição do estresse mecânico local (“stress shielding”) (BUIJS et al., 2012; SVERZUT et al., 2012), fazem com que outros materiais sejam pesquisados. Os sistemas absorvíveis são relacionados à redução ou eliminação desses problemas, aliado ao conforto do paciente, qualidade de saúde e diminuição das complicações devidas aos procedimentos cirúrgicos adicionais relacionadas aos sistemas metálicos. Todavia, são considerados mecanicamente menos favoráveis, podendo resultar em reparo ósseo insuficiente, em comparação com sistemas não-absorvíveis (BUIJS et al., 2012). Em estudo prévio, SVERZUT et al. (2012) ao compararem a formação óssea em área osteotomizada mandibular em cães, verificaram que após 18 semanas de pós-operatório, os animais do grupo metálico apresentavam formação óssea com osso em camadas paralelas compactas, exibindo tanto áreas de osso imaturo, quanto canais de Haver em diversos diâmetros, demonstrando formação óssea completa. Por outro lado, no grupo absorvível com fixação auxiliar, o local osteotomizado estava completamente preenchido de osso esponjoso, com tecido conjuntivo ricamente vascularizado. Neste estudo, foi avaliado o processo de reparo ósseo de um sistema de FI absorvível nacional em mandíbulas de cães, e observado a formação de 3 camadas ao redor dos parafusos: 1ª) agregados de células inflamatórias com áreas de células gigantes multinucleadas em íntimo contato com a superfície do parafuso absorvível; 2ª) área de tecido conjuntivo fibroso, caracterizado por feixes de fibras colágenas com poucas células e; 3ª) tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado.

2 PROPOSIÇÃO

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi comparar a interface osso / parafuso entre os sistemas de fixação interna metálico e absorvível por meio de análise histológica e histométrica nos períodos de 2 e 18 semanas.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

O protocolo de trabalho deste estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê Institucional de Cuidado e Uso de Animais da Universidade de São Paulo (processo 07.1.188.53.9) e o mesmo veterinário realizou todo o manejo de animais na Unidade Experimental de Cuidados com Animais II. Utilizaram-se 12 cães adultos, machos, sem raça definida, saudáveis e com idades compreendidas entre os 3 e os 8 anos, pesando entre 15 e 20 kg. A randomização foi realizada classificando os cães em dois grupos após um desenho simples de acordo com o qual o sistema IF seria aplicado (grupos absorvível e metálico) e para qual lado seria controle ou lado experimental. A anestesia geral foi realizada administrada por via intravenosa com zolazepam / tiletamina (0,12 ml / kg), que foi mantida com inalação de isoflurano e oxigênio através do tubo orotraqueal.

3.1 Lado experimental

Após a alocação dos animais em grupos, foi realizada uma osteotomia com o uso de uma serra cirúrgica micro-reciprocante entre o terceiro e o quarto pré-molares mandibulares, por meio de acesso intra-oral. A lâmina cirúrgica com 0,2 mm de espessura foi posicionada perpendicularmente à cortical vestibular e um defeito contínuo foi criado no lado experimental. Posteriormente, os fragmentos ósseos foram cuidadosamente reduzidos e estabilizados com o auxílio de uma pinça de redução com auto-fechamento de 155 mm (Synthes, Oberdorf, Suíça). Para o grupo metálico, o sistema de fixação interna foi aplicado de acordo com a recomendação da Association for Osteosynthesis - AO para uma linha de fratura transversal sem luxação (ASSAEL, 1998). O sistema sem bloqueio (Synthes, Oberdorf, Suíça) foi aplicado e duas placas de titânio de 4 furos foram fixadas com parafusos auto-perfurantes de 2,0 milímetros (mm) de liga de titânio. Duas brocas com 1,5 mm de diâmetro foram aplicadas para perfurar os orifícios, uma com comprimento de parada de 6,0 mm foi aplicada para perfurar os orifícios próximos ao processo alveolar e outra com 20,0 mm foi aplicada para perfurar os orifícios próximos à base mandibular. A placa posicionada próximo ao processo alveolar foi fixada monocorticalmente com parafusos auto-perfurantes de 6,0 mm, e a placa próxima à base mandibular foi fixada bicorticalmente. Para garantir o envolvimento bicortical, o comprimento dos parafusos foi selecionado de acordo com a dimensão vestibulo-lingual da mandíbula, que variou de 8,0 a 12,0 mm. Para o grupo absorvível, o sistema de fixação interna aplicado foi fabricado com a combinação de ácido L-

polilático (LPLA), ácido D, L-polilático (DLPLA) e carbonato de trimetileno (TMC) (Inion, Tampere, Finlândia). Duas placas de 4 furos foram fixadas com parafusos de 2,0 mm sem bloqueio seguindo as recomendações do fabricante. Para conseguir adequada adaptação à cortical vestibular, as placas foram imersas em solução salina estéril aquecida a 55°C em banho-maria (Thermo, Inion, Tampere, Finlândia) por 5 minutos e adaptadas à superfície óssea via manipulação digital. Foram aplicadas duas brocas com diâmetro de 1,75 mm e com comprimentos de 6,0 mm e 22,0 mm, sendo a primeira a gerar os furos próximos ao processo alveolar e a segunda aos furos próximos à base mandibular. Depois, uma broca formadora de rosca foi inserida manualmente na profundidade total da perfuradora para fornecer rosqueamento para os parafusos. A placa posicionada ao longo do processo alveolar foi fixada monocorticalmente com parafusos de 7,0 mm de comprimento primeiramente, e então a segunda placa foi fixada bicorticalmente ao longo da base mandibular. Para garantir o envolvimento bicortical, o comprimento dos parafusos foi selecionado de acordo com a dimensão vestibulo-lingual da base mandibular, que variou de 9,0 a 13,0 mm. Em ambos os grupos, após o término da colocação dos sistemas de fixação interna, irrigação abundante com solução salina estéril foi realizada, sendo as feridas cirúrgicas suturadas com fio absorvível 4-0 (Polyglactin 910) de forma contínua. Posteriormente, apenas para o grupo absorvível, uma fixação semi-rígida dentária foi criada aplicando-se um fio ortodôntico de 0,8 mm e resina composta fotopolimerizável envolvendo a face lingual do primeiro molar e as superfícies vestibulares do segundo, terceiro e quarto pré-molares, bem como canino. A configuração final da placa dental não gerou interferências de oclusão durante os movimentos mandibulares.

3.2 Lado controle

Independente do grupo, o lado contralateral foi utilizado como controle e a mesma abordagem cirúrgica e os procedimentos de conexão dos parafusos foram realizados. No entanto, a lâmina cirúrgica foi aplicada apenas para fazer uma linha de demarcação discreta na cortical vestibular para permitir o posicionamento do sistema de fixação interna no mesmo local que o lado experimental. Portanto, nenhuma descontinuidade óssea foi criada no lado do controle. Além disso, apenas metade do sistema IF foi utilizado (uma placa de 2 furos fixada com 2 parafusos monocorticais perto do processo alveolar e outra placa de 2 furos fixada com 2 parafusos bicorticais ao longo da mandíbula).

Independentemente do grupo, nenhuma restrição funcional foi estabelecida e todos os animais foram colocados em dieta regular (ração seca granulada) imediatamente após o procedimento cirúrgico.

No período pós-operatório, os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação às 2 e 18 semanas e 3 cães foram mortos por período de tempo. O corpo mandibular foi ressecado próximo às extremidades das placas e imerso imediatamente em solução de formalina tamponada neutra a 10%. Após o período de fixação, os espécimes de ambos os lados (controle e experimental) foram desidratados em uma série crescente de álcool etílico e, posteriormente, infiltrados com metacrilato de metila. Os blocos endurecidos foram posicionados em um micrótomo (Exakt Apparatebau GmbH & Co, Norderstedt, Alemanha), e seccionados ao longo eixo de cada parafuso, criando fatias de aproximadamente 30 micrometros de espessura. Uma combinação de azul de Stevenel e vermelho de Alizarina foi usada para corar cada fatia para observação de microscopia de luz.

3.3 Análise estatística

Resultados de medianas e intervalos interquartis foram calculados para o osso total (somatório da porção vestibular, lingual e medular) para porcentagem de contato osso parafuso (COP). Após a aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilk para dados histométricos, a análise de variância unidirecional (ANOVA) com teste de correção post hoc de Bonferroni foi escolhida para avaliação intra e intergrupos, com nível de significância de 0,05. Quando os dados se mostraram não paramétricos, o teste U de Mann-Whitney foi aplicado para amostras independentes e o teste de Wilcoxon (T) para amostras relacionadas. Os dados estatísticos foram analisados com o software BioStat, versão 6.2.5.0 (AnalystSoft Inc., Vancouver, Canadá).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Resultados histológicos

4.1.1 Período duas semanas

Parafusos metálicos monocorticais: são detectadas pequenas quantidades de trincas ósseas ao redor dos parafusos principalmente adjacentes às espiras em contato com a cortical vestibular, enquanto o tecido conjuntivo foi observado em torno da ponta do parafuso. Alguns detritos ósseos foram identificados entre as espiras (Figura 1). Observou-se um processo osteolítico próximo aos parafusos, com uma linha de células osteoclásticas reabsorvendo o osso nativo caracterizado por células ósseas osteocíticas conectadas a um osso lamelar com células osteoblásticas formando osso à distância (Figura 2A - 2C).

Figura 1 – Parafuso metálico monocortical em 2 semanas. Algumas trincas ósseas são vistas próximas ao osso lamelar circunjacente ao parafuso, com uma quantidade de detritos ósseos próximos à superfície do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.

Figura 2A – Aglomerado de células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar e tecido ósseo neo-formado próximo à área de detritos ósseos e parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 40x.

Figura 2B – Células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar, com osteoblastos formando sistema haversiano. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 40x

Figura 2C - Células gigantes multinucleadas absorvendo osso lamelar e formando lacunas de Howship próximas ao parafuso metálico monocortical. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x.

Parafusos absorvíveis monocorticais: foi detectado osso cortical e lamelar próximo à porção da cabeça do parafuso, enquanto o tecido conjuntivo foi visto nas outras regiões do parafuso (Figura. 3). Tecido conjuntivo não mineralizado circunda o parafuso absorvível monocortical em 2 semanas. Osso lamelar foi visto com algumas rachaduras e osso neo-formado à distância. As rachaduras são vistas no eixo interno do parafuso, sem lacunas e sem camada de tecido inflamatório nas espiras.

Figura 3 – Parafuso absorvível monocortical em 2 semanas. Osso cortical lamelar é visto em 2 semanas. Osso cortical lamelar é ainda conectado na porção superior do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.

Parafusos metálicos bicorticais: Um osso lamelar cortical espesso na cortical vestibular foi visto em torno da região da cabeça do parafuso. Algumas fissuras ósseas foram observadas, mas principalmente à distância. Fragmentos ósseos estão presentes perto do parafuso, com tecido conjuntivo em direção à porção medular (Figura 4). Áreas ósseas recém-formadas foram detectadas em uma porção medular em contato próximo ao lamelar, com uma intensa atividade óssea detectada pela presença de osteócitos recentemente aprisionados (Figuras 5 e 6). Na cortical lingual, o osso lamelar está em contato com o parafuso, com alguns fragmentos ósseos ainda presentes. A mesma situação de osso neoformado em direção à porção medular foi detectada no lado cortical lingual, mas sem formação óssea periosteal na superfície externa da cortical lingual (Figura 7).

Figura 4 – Visualização da cortical vestibular de parafuso metálico bicortical. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.

Figuras 5 e 6 – Formação de trabéculas ósseas circundando parafuso metálico bicortical em 2 semanas. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 10x.

Figura 7 - Parafuso metálico bicortical em contato com osso lamelar na cortical lingual. Ausência de osso neoformado no lado lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x.

Parafusos absorvíveis bicorticais: Observou-se uma pequena quantidade de tecido conjuntivo entre o osso lamelar da cortical vestibular e a porção da cabeça do parafuso. O osso recém formado é visto à distância. Normalmente, não há rachaduras e lacunas nas roscas, mas quando detectadas, elas ficam entre o corpo do parafuso e a cabeça (Figura 8). O mesmo padrão é visto na cortical lingual próximo à porção da ponta do parafuso, a menos que pela presença de detritos ósseos. É digno de nota uma reação periosteal na cortical lingual com osso neoformado envolvendo a ponta do parafuso (Figura 9).

Figura 8 – Parafuso bicortical absorvível na cortical vestibular. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x.

Figura 9 – Presença de osso neoformado na cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

4.1.2 Período dezoito semanas

Parafuso metálico monocortical: Nenhum processo de osteólise significativo foi observado próximo a parafuso metálico monocortical em 18 semanas, mesmo na porção da cabeça do parafuso. Em vez disso, nova formação óssea foi detectada em contato próximo com o parafuso nas áreas entre as espiras, com uma grande quantidade de trabéculas ósseas na porção medular (Figura 10).

Figura 10 – Parafuso monocortical metálico. Neoformação óssea ao redor da porção medular do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

Parafuso absorvível monocortical: Observou-se tecido conjuntivo circundando quase toda a superfície do parafuso e observaram-se áreas esporádicas de formação óssea. Embora algumas rachaduras tenham sido observadas no corpo do parafuso, elas estavam vazias, sem tecido interno (Figura 11).

Figura 11 – Algumas partículas ósseas estão em contato com o parafuso, com grande quantidade de tecido conjuntivo ao redor do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

Parafuso metálico bicortical: observou-se notável formação óssea conectada à cortical vestibular cobrindo a porção da cabeça do parafuso e a placa (Figura 12). Uma quase ausência de tecido conjuntivo entre o osso e o parafuso era evidente, mas quando presente, estava perto da porção medular. O osso cortical estava intacto, sem qualquer sinal de osteólise. A neoformação óssea estava presente na porção medular e na direção da superfície cortical lingual, com células ósseas viáveis presas dentro de um osso recém formado (Figuras 12 e 13). Na cortical lingual, a ponta do parafuso estava em contato direto com o osso lamelar que foi preenchido com os osteócitos. O osso medular ao redor dos parafusos consistia em espaços em branco e vasos sanguíneos (Figuras 14 e 15). A porção mais externa da cortical lingual consistia em osso lamelar em continuidade com osso entrelaçado preenchido por novos osteócitos em contato direto com a superfície do parafuso. Nova formação óssea com matriz osteóide e osteoblastos foi notada em contato com a superfície do parafuso. Pré-osteoblastos também foram notados perto dos osteoblastos (Figura 15).

Figura 12 – Calo ósseo na cortical vestibular. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

Figura 13 – Neoformação óssea na superfície cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

Figura 14 – Neoformação óssea na cortical lingual. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 2.5x

Figura 15 – Rosca na porção lingual de parafuso metálico bicortical em período de 18 semanas. Detalhe de osteogênese de contato ao redor de parafuso metálico, com osteócitos em contato com a superfície do parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x

Parafuso absorvível bicortical: Na cortical vestibular observou-se uma notável formação óssea cobrindo parte da cabeça e placa do parafuso, porém esta formação óssea estava em contato com o sistema de fixação apenas em algumas áreas. O restante da superfície do sistema de fixação foi coberto por um tecido conjuntivo, observando-se, assim, uma espécie de câmara preenchida por tecido conjuntivo, delimitada pelo sistema de fixação e nova formação óssea (Figura 16).

Figura 16 – Calo ósseo detectado ao redor da cabeça de parafuso absorvível. Tecido conjuntivo circundando parafuso. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

Uma camada azul escura foi notada na superfície do parafuso contendo células gigantes multinucleadas. Tecido conjuntivo frouxo, envolvendo uma quantidade densa de aglomerados de vasos sanguíneos, algumas células esparsas e fibras colágenas de forma multidirecional, conectando a primeira camada de colágeno à superfície óssea, ou de forma coronária, com feixes de fibras colágenas perpendiculares ao longo eixo do parafuso sendo identificados. Osteoblastos podem ser detectados secretando matriz osteóide perto de osso neoformado, caracterizado por recentes osteócitos aprisionados (Figura 17).

Figura 17 – Células gigantes multinucleadas absorvendo espiro de parafuso, em contato direto com camadas de fibras colágenas, vasos sanguíneos e células ósseas em função. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 20x

No lado cortical lingual, o osso estava em contato com a superfície do parafuso e não havia tecido conjuntivo ao redor do parafuso. Uma camada óssea madura foi detectada perto do periósteo consistindo de uma trabécula óssea feita de uma nova formação óssea. Este osso maduro estava preenchido com tecido viável. Embora muitas rachaduras no corpo do parafuso fossem notadas, elas estavam vazias, sem tecido interno (Figura 18).

Figura 18 – Quebras e falhas detectadas no centro do parafuso, sem tecido inflamatório. Ausência de tecido conjuntivo circundando o trecho lingual do parafuso absorvível bicortical. Notar presença de osso maduro com espaços ósseos preenchidos por tecidos viáveis. Coloração de azul de Stevenel e vermelho de alizarina. Magnificação de 1.6x

4.2 Resultados histométricos

As diferenças entre contato osso parafuso total (COPt) (somatório das áreas vestibular, medular e lingual) estão resumidas no gráfico 1, com as diferenças entre as corticais vestibulares e linguais nos gráficos 2, 3 e 4. A análise histométrica mostrou as seguintes diferenças estatisticamente significantes para o contato total osso parafuso: grupo monocortical absorvível experimental de 2 semanas (0,00%; 0-0,036) versus grupo experimental monocortical metálico de 2 semanas (33,30%; 0,252-0,435), $p = 0,0002$, $U = 4$; grupo experimental monocortical absorvível 18 semanas (0,00%; 0-0) versus grupo experimental metálico monocortical 18 semanas (14,50%; 0,077-0,233), $p = 0,0009$, $U = 14$; grupo controle absorvível monocortical de 18 semanas (0,00%; 0-0) versus grupo controle metálico monocortical de 18 semanas (30,53%; 0,270-0,360), $p = 0,0039$, $U = 0$; grupo experimental metálico monocortical de 2 semanas (33,30%; 0,252-0,435) versus grupo experimental metálico monocortical de 18 semanas (14,50%; 0,077-0,233), $p = 0,0042$, d.f. = 1, $F = 10,2121$; grupo experimental bicortical absorvível 18 semanas (6,42%; 0,033-0,109) versus grupo experimental metálico bicortical 18 semanas (14,87%; 0,080-0,202), $p = 0,0357$, d.f. = 1, $F = 5,0722$; e grupo controle absorvível bicortical de 2 semanas (7,09%; 0,054-0,082) versus grupo controle metálico bicortical de 2 semanas (14,49%; 0,139-0,153), $p = 0,0009$, d.f. = 1, $F = 21,3660$.

Gráfico 1 – Grupos monocorticais e bicorticais para contato osso parafuso total (COPt). Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes.

Gráfico 2 – Dados de contato osso parafuso (COP) da cortical vestibular de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes.

Gráfico 3 - Dados de contato osso parafuso (COP) da cortical lingual de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. Não há diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Gráfico 4 – Dados comparativos de contato osso parafuso (COP) entre a cortical vestibular e a cortical lingual de ambos sistemas bicorticais. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis. As letras indicam diferenças estatisticamente significantes.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Em uma sequência de análises prévias *in vivo* (SVERZUT et al., 2012; SVERZUT et al., 2008), sistemas metálicos e absorvíveis foram aplicados para fixar fraturas mandibulares em cães quando os sítios de osteotomias foram avaliados para formação de osso novo em diferentes momentos. No presente estudo, os sistemas metálico e absorvível foram avaliados no contato osso-parafuso para parafusos monocorticais e bicorticais, com diferenças corticais detectadas para ambos os materiais investigados. Apesar das diferenças observadas em regiões de estudo e materiais aplicados, SVERZUT et al. (2012) e SVERZUT et al. (2015) mostraram que na zona de estresse (terços de tensão) dos locais de osteotomias, há maior quantidade de tecido conjuntivo quando comparado à compressão. terceiro como consequência do comportamento biomecânico. O mesmo pode ser relacionado ao sistema IF absorvível quando os parafusos monocorticais e o lado cortical vestibular dos parafusos bicorticais revelaram menor contato osso-parafuso como resultado da biomecânica. Segundo BUJTAR et al. (2014), altos níveis de estresse próximo à placa foram detectados no sistema metálico monocortical e bicortical sem travamento, o que poderia promover a necrose óssea ao redor dos parafusos. Enquanto o sistema absorvível brasileiro promoveu maior quantidade de tecido conectivo ao redor de toda a superfície do parafuso absorvível e, conseqüentemente, osteólise mais intensa mesmo no lado cortical lingual (SVERZUT et al., 2015), o sistema Inion apresentou maior contato osso-parafuso no lado lingual nos mesmos períodos de avaliação, sem processo de osteólise detectado no lado cortical lingual. Os autores reconheceram alguma infiltração tecidual inflamatória por meio de trincas nos fios dos parafusos, e esse foi o motivo para explicar a reabsorção volumosa quando iniciada no mesmo período avaliado. Entretanto, nosso estudo mostrou que o sistema absorvível de Inion começou a ser reabsorvido por algumas células gigantes multinucleadas na superfície do parafuso, não por uma reabsorção com fios da superfície intacta, mesmo quando o eixo interno estava cheio de trincas, mas sem infiltração inflamatória na maioria dos casos. , quando detectado, foi feito por processamento histológico visto por espaços vazios. Quando presentes, essas fraturas não foram conectadas às fissuras internas dos eixos. Por outro lado, a presença de fissuras ósseas não foi relevante para instalar um processo osteolítico, mesmo para o sistema metálico ou absorvível, devido à presença de fissuras ósseas no lado cortical lingual do sistema absorvível, sem nenhum processo significativo de osteólise, o mesmo acontecendo Corticals do sistema metálico, foi o processo osteolytic no lado cortical bucal do sistema absorvível causado pela instabilidade da placa à união de parafuso. Um processo tardio de absorção óssea esteve presente em locais com menor estresse ósseo, quando raramente casos de osteólise foram detectados (JEON et al., 2016),

sendo os parafusos monocorticais não-bloqueantes responsáveis por reação de corpo estranho feita pela mesma instabilidade vista no lado bucal com uma processo de osteólise instalado de forma muito fechada.

O tempo explica a redução do COP, mas a quantidade de osso para o contato do parafuso no lado cortical lingual manteve os valores de COP para parafusos absorvíveis bicorticais. Ao mesmo tempo em que micro-movimentos e descolamento periosteal podem induzir uma nova formação óssea (RASUBALA et al., 2004; REITZIK; SCHOORL, 1983), como visto no lado cortical lingual do grupo de teste, esses estímulos não foram capazes de gerar valores mais altos de COP no lado cortical em grupos metálicos. SVERZUT et al. (2015) mostraram que o COP do lado cortical lingual foi fundamental para alcançar uma melhor estabilidade da fixação interna quando o sistema absorvível foi usado em 2 semanas, com um menor COP detectado em 18 semanas para ambos os lados corticais. Nossos resultados mostraram que não há diminuição estatisticamente significativa no COP no lado cortical lingual para parafusos absorvíveis bicorticais. Isso sendo detectado, por outro lado, a estabilidade criada pelo lado cortical lingual em 2 semanas não foi suficiente para criar e manter um osso maduro na linha de osteotomia até o último período de 18 semanas, sendo a ocorrência de osteólise em torno do lado cortical vestibular antes da absorção do parafuso, o responsável pela instabilidade no sistema de fixação, que pode ser uma das razões para a nova formação de osso esponjoso no lugar osteotomizado em pesquisas de SVERZUT et al. (2012), utilizando o mesmo sistema de fixação interna e animais.

Embora a formação de osso novo pudesse ser vista como uma defesa do corpo contra o parafuso (HIRAI et al., 2001), em nosso estudo a neoformação óssea foi em direção ao parafuso metálico evidenciado pela formação de novo osso em contato próximo ao osso lamelar, com células osteoblásticas e osteocíticas em contato o parafuso metálico não como uma defesa, mas como uma interação corporal. Curiosamente, detectamos células gigantes multinucleadas que absorvem a superfície do parafuso absorvível no período de 18 semanas, principalmente no lado monocortical absorvível e na cortical vestibular a partir de parafusos absorvíveis bicorticais. Alguns autores revelaram que viram esse tipo de célula até um ano de acompanhamento (BAHR et al., 1999; RASSE et al., 2007). Como alguns estudos anteriores relataram (DOS SANTOS et al., 2007; SVERZUT et al., 2015), nosso estudo não mostrou presença de vasos sanguíneos ingurgitados ao redor de parafusos metálicos. A razão para isto ainda permanece em dúvida se é de um efeito estimulador do material absorvível (AGUIRRE et al., 2012) ou se é de uma estabilidade mais baixa comparada ao sistema metálico (BELL; KINDSFATER, 2006; BUIJS et al., 2007).

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Assumimos que a proximidade da placa à união dos parafusos no sistema absorvível promoveu maior quantidade de osteólise do que a própria degradação do material reabsorvível. Conclui-se que o sistema Inion não promove a osteólise à distância da placa até a união dos parafusos, porém isso pode implicar em maior tempo de permanência no osso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AGARWAL, S. et al. Use of resorbable implants for mandibular fixation: a systematic review. **J Craniofac Surg**, v. 20, n. 2, p. 331-9, Mar 2009. ISSN 1536-3732 (Electronic) 1049-2275 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242367> >.

AGUIRRE, A. et al. Control of microenvironmental cues with a smart biomaterial composite promotes endothelial progenitor cell angiogenesis. **Eur Cell Mater**, v. 24, p. 90-106; discussion 106, 2012. ISSN 1473-2262 (Electronic) 1473-2262 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828988> >.

ASSAEL, L. A. **Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton Techniques Recommended by the AO/ASIF Maxillofacial Group**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998. ISBN 9783642587894. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-58789-4?nosfx=y> >.

BAHR, W. et al. Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 27, n. 1, p. 51-7, Feb 1999. ISSN 1010-5182 (Print) 1010-5182 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188128> >.

BELL, R. B.; KINDSFATER, C. S. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 64, n. 1, p. 31-9, Jan 2006. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360854> >.

BERGSMA, J. E. et al. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. **Biomaterials**, v. 16, n. 1, p. 25-31, Jan 1995. ISSN 0142-9612 (Print) 0142-9612 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718688> >.

BOSTMAN, O.; PIHLAJAMAKI, H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. **Biomaterials**, v. 21, n. 24, p. 2615-21, Dec 2000. ISSN 0142-9612 (Print) 0142-9612 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071611> >.

BUIJS, G. J. et al. A randomized clinical trial of biodegradable and titanium fixation systems in maxillofacial surgery. **J Dent Res**, v. 91, n. 3, p. 299-304, Mar 2012. ISSN 1544-0591 (Electronic) 0022-0345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269272> >.

BUIJS, G. J. et al. Mechanical strength and stiffness of biodegradable and titanium osteofixation systems. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 11, p. 2148-58, Nov 2007. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954307> >.

* De acordo com a norma técnica da abnt nbr 6023 – informação e documentação – referências – elaboração (ago./2000). abreviatura de periódicos segundo norma técnica da abnt nbr 6032 – abreviação de título de periódicos e publicações seriadas (ago./1989).

BUJTAR, P. et al. The biomechanical aspects of reconstruction for segmental defects of the mandible: a finite element study to assess the optimisation of plate and screw factors. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, n. 6, p. 855-62, Sep 2014. ISSN 1878-4119 (Electronic) 1010-5182 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467871> >.

CEONZO, K. et al. Polyglycolic acid-induced inflammation: role of hydrolysis and resulting complement activation. **Tissue Eng**, v. 12, n. 2, p. 301-8, Feb 2006. ISSN 1076-3279 (Print) 1076-3279 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548688> >.

CHEN, A. Z. et al. Microencapsulation of puerarin nanoparticles by poly(l-lactide) in a supercritical CO(2) process. **Acta Biomater**, v. 5, n. 8, p. 2913-9, Oct 2009. ISSN 1878-7568 (Electronic) 1742-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463980> >.

CHU, C. C. The in-vitro degradation of poly(glycolic acid) sutures--effect of pH. **J Biomed Mater Res**, v. 15, n. 6, p. 795-804, Nov 1981a. ISSN 0021-9304 (Print) 0021-9304 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6273445> >.

_____. An in-vitro study of the effect of buffer on the degradation of poly(glycolic acid) sutures. **J Biomed Mater Res**, v. 15, n. 1, p. 19-27, Jan 1981b. ISSN 0021-9304 (Print) 0021-9304 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6294120> >.

DORRI, M.; NASSER, M.; OLIVER, R. Resorbable versus titanium plates for facial fractures. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD007158, 2009. ISSN 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160326> >.

DOS SANTOS, T. I. et al. Histological and histomorphometric analysis of the bone-screw interface in the mandibular body after using a 2.0-mm miniplate system: an experimental study in dogs. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 11, p. 2169-75, Nov 2007. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954310> >.

FEDOROWICZ, Z. et al. Resorbable versus titanium plates for orthognathic surgery. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. CD006204, 2007. ISSN 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443617> >.

GILDING, D. K.; REED, A. M. Biodegradable Polymers for Use in Surgery - Polyglycolic-Poly(Actic Acid) Homopolymers and Copolymers .1. **Polymer**, v. 20, n. 12, p. 1459-1464, 1979. ISSN 0032-3861. Disponível em: < <Go to ISI>://A1979HX80100009 >.

GUNATILLAKE, P.; MAYADUNNE, R.; ADHIKARI, R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. **Biotechnol Annu Rev**, v. 12, p. 301-47, 2006. ISSN 1387-2656 (Print) 1387-2656 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045198> >.

HEIDEMANN, W. et al. [In vivo study of degradation of poly-(D,L-) lactide and poly-(L-lactide-co-glycolide) osteosynthesis material]. **Mund Kiefer Gesichtschir**, v. 7, n. 5, p. 283-8, Sep 2003. ISSN 1432-9417 (Print) 1432-9417 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551804> >.

HIRAI, H. et al. Histologic study of the bone adjacent to titanium bone screws used for mandibular fracture treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 59, n. 5, p. 531-7; discussion 537-8, May 2001. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11326378> >.

HOCHULI-VIEIRA, E. et al. Rigid internal fixation with titanium versus bioresorbable miniplates in the repair of mandibular fractures in rabbits. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 34, n. 2, p. 167-73, Mar 2005. ISSN 0901-5027 (Print) 0901-5027 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695046> >.

JEON, H. B. et al. Delayed Foreign Body Reaction Caused by Bioabsorbable Plates Used for Maxillofacial Fractures. **Arch Plast Surg**, v. 43, n. 1, p. 40-5, Jan 2016. ISSN 2234-6163 (Print) 2234-6163 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848444> >.

KUMAR, A. V. et al. Bioabsorbable plates and screws in pediatric craniofacial surgery: a review of 22 cases. **J Craniofac Surg**, v. 8, n. 2, p. 97-9, Mar 1997. ISSN 1049-2275 (Print) 1049-2275 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332274> >.

LENSEN, D. et al. Preparation of biodegradable liquid core PLLA microcapsules and hollow PLLA microcapsules using microfluidics. **Macromol Biosci**, v. 10, n. 5, p. 475-80, May 14 2010. ISSN 1616-5195 (Electronic) 1616-5187 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336699> >.

LI, S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. **J Biomed Mater Res**, v. 48, n. 3, p. 342-53, 1999. ISSN 0021-9304 (Print) 0021-9304 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398040> >.

LU, J. et al. The preparation and characterization of anti-VEGFR2 conjugated, paclitaxel-loaded PLLA or PLGA microspheres for the systemic targeting of human prostate tumors. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 61, n. 6, p. 997-1005, May 2008. ISSN 0344-5704 (Print) 0344-5704 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701176> >.

MARTIN, C.; WINET, H.; BAO, J. Y. Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers. **Biomaterials**, v. 17, n. 24, p. 2373-80, Dec 1996. ISSN 0142-9612 (Print) 0142-9612 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8982478> >.

OTTO, J. et al. Large-pore PDS mesh compared to small-pore PG mesh. **J Invest Surg**, v. 23, n. 4, p. 190-6, Aug 2010. ISSN 1521-0553 (Electronic) 0894-1939 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690843> >.

PETERSON, J. P. F. A. G. M. J. D. B. D. R. Tissue Engineering Principles and Practices. v. 1, n. 5, p. 769, 2013. Disponível em: < <http://www.crcnetbase.com/doi/pdf/10.1201/b13978-7> >.

PIETRZAK, W. S. Principles of development and use of absorbable internal fixation. **Tissue Eng**, v. 6, n. 4, p. 425-33, Aug 2000. ISSN 1076-3279 (Print) 1076-3279 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992437> >.

_____. Heat adaptation of bioabsorbable craniofacial plates: a critical review of science and technology. **J Craniofac Surg**, v. 20, n. 6, p. 2180-4, Nov 2009. ISSN 1536-3732 (Electronic) 1049-2275 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934672> >.

PIHLAJAMAKI, H. et al. Long-term tissue response to bioabsorbable poly-L-lactide and metallic screws: an experimental study. **Bone**, v. 39, n. 4, p. 932-7, Oct 2006. ISSN 8756-3282 (Print) 1873-2763 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750438> >.

PIHLAJAMAKI, H. et al. Tissue response to polyglycolide, polydioxanone, polylevolactide, and metallic pins in cancellous bone: An experimental study on rabbits. **J Orthop Res**, v. 24, n. 8, p. 1597-606, Aug 2006. ISSN 0736-0266 (Print) 0736-0266 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779815> >.

PYO, S. H. et al. Cyclic carbonates as monomers for phosgene- and isocyanate-free polyurethanes and polycarbonates. **Pure and Applied Chemistry**, v. 84, n. 3, p. 637-661, 2012. ISSN 0033-4545. Disponível em: < <Go to ISI>://000301282100017 >.

RASSE, M. et al. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 1, p. 35-40, Jan 2007. ISSN 0266-4356 (Print) 0266-4356 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483698> >.

RASUBALA, L. et al. Comparison of the healing process in plated and non-plated fractures of the mandible in rats. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n. 4, p. 315-22, Aug 2004. ISSN 0266-4356 (Print) 0266-4356 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225949> >.

REITZIK, M.; SCHOORL, W. Bone repair in the mandible: a histologic and biometric comparison between rigid and semirigid fixation. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 41, n. 4, p. 215-8, Apr 1983. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572691> >.

RICALDE, P. et al. Strength analysis of 6 resorbable implant systems: does heating affect the stress-strain curve? **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, n. 12, p. 2493-7, Dec 2008. ISSN 1531-5053 (Electronic) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022129> >.

SUURONEN, R. et al. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 56, n. 5, p. 604-14; discussion 614-5, May 1998. ISSN 0278-2391 (Print) 0278-2391 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590343> >.

SVERZUT, C. E. et al. Histologic and Histometric Analysis of Bone Repair at the Site of Mandibular Body Osteotomy and at the Bone-Screw Interface After Using a Biodegradable 2.0-mm Internal Fixation System. **J Craniofac Surg**, v. 26, n. 4, p. 1214-9, Jun 2015. ISSN 1536-3732 (Electronic) 1049-2275 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26080160> >.

SVERZUT, C. E. et al. Comparative study of bone repair in mandibular body osteotomy between metallic and absorbable 2.0 mm internal fixation systems. Histological and histometric analysis in dogs: a pilot study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 41, n. 11, p. 1361-8, Nov 2012. ISSN 1399-0020 (Electronic) 0901-5027 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633468> >.

SVERZUT, C. E. et al. Bone repair in mandibular body osteotomy after using 2.0 miniplate system--histological and histometric analysis in dogs. **Int J Exp Pathol**, v. 89, n. 2, p. 91-7, Apr 2008. ISSN 1365-2613 (Electronic) 0959-9673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336526> >.

ULERY, B. D.; NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. **J Polym Sci B Polym Phys**, v. 49, n. 12, p. 832-864, Jun 15 2011. ISSN 0887-6266 (Print) 0887-6266 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769165> >.

WITTWER, G. et al. Complications after zygoma fracture fixation: is there a difference between biodegradable materials and how do they compare with titanium osteosynthesis? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 101, n. 4, p. 419-25, Apr 2006. ISSN 1528-395X (Electronic) 1079-2104 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545702> >.

YANG, L. et al. Skeletal stability of bioresorbable fixation in orthognathic surgery: a systemic review. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, n. 5, p. e176-81, Jul 2014. ISSN 1878-4119 (Electronic) 1010-5182 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210896> >.

YANG, L. et al. Complications of absorbable fixation in maxillofacial surgery: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e67449, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840705> >.

ZIELHUIS, S. W. et al. Long-term toxicity of holmium-loaded poly(L-lactic acid) microspheres in rats. **Biomaterials**, v. 28, n. 31, p. 4591-9, Nov 2007. ISSN 0142-9612 (Print) 0142-9612 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655925> >.