

Julierme Ferreira Rocha

**Fixação do enxerto ósseo autógeno em
bloco com adesivos a base de
cianoacrilato ou parafuso de titânio:
Estudo histológico em coelhos**

Araçatuba-São Paulo

2015

Julierme Ferreira Rocha

**Fixação do enxerto ósseo autógeno em
bloco com adesivos a base de
cianoacrilato ou parafuso de titânio:
Estudo histológico em coelhos**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia do Campus de Araçatuba –
UNESP, para obtenção do grau de
Doutor em Odontologia – Área de
Concentração: Cirurgia e Traumatologia
Buco-Maxilo-Facial

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Hochuli-Vieira

Araçatuba-São Paulo

2015

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

R672f Rocha, Julierme Ferreira.
Fixação do enxerto ósseo autógeno em bloco com adesivos a base de cianoacrilato ou parafuso de titânio: Estudo histológico em coelhos / Julierme Ferreira Rocha. - Araçatuba, 2015
50 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Eduardo Hochuli-Vieira

1. Adesivos teciduais 2. Remodelação óssea 3. Transplante ósseo I. T.

Black D7
CDD 617.64

Dedicatória

Aos meus filhos, **Pedro Henrique** e **Maria Clara**, que dentro da sua inocência e do amor puro foram o maior incentivo para a concretização deste sonho!

Agradecimentos

À DEUS e a VIRGEM SANTÍSSIMA, fonte inesgotável de amor e essenciais durante toda a minha caminhada

Aos meus pais, Judileuza de Souza Ferreira Rocha e Severino de Souza Rocha (*In memoriam*), que sempre buscaram uma vida digna para nossa família e que estiveram ao nosso lado em todos os momentos

Aos meus filhos Pedro Henrique Cavalcante Rocha e Maria Clara Cavalcante Rocha, pela concretização deste objetivo, muitas vezes, estive ausente. Mas, foi por e para vocês que sempre busquei realizá-lo

Aos meus irmãos (Juliano Ferreira, Jaislane Ferreira e Janilene Ferreira) e a todos os meus familiares que torceram e contribuíram com a concretização desta jornada

À minha esposa, Jussara Cavalcante Rocha, que sempre me concedeu força e coragem para buscar realizar meus projetos de vida

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, na pessoa da sua diretora Profa. Dra. Ana Maria Pires Soubhia

À Comissão do Programa de Pós-graduação em Odontologia, na pessoa da sua coordenadora Profa. Dra. Maria José H. Nagata

Ao Prof. Dr. Eduardo Hochuli-Vieira, pela sua atenção, presteza e infundável disponibilidade em sempre contribuir com o meu engradecimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior, pessoa simples e que sempre buscou passar orientações fundamentais para o meu desenvolvimento profissional e pessoal

Aos Prof. Dr. Fabiano Gonzaga Rodrigues, Profa. Dra. Tânia Lemos Coelhos Rodrigues, Profa. Dra. Luciana Barbosa Sousa de Lucena, Prof. Dr. Eduardo Sanches Gonçalves, pilares fundamentais para a consolidação deste projeto acadêmico

Ao Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos, por sua presteza na análise estatística dos dados da pesquisa

Aos Prof. José Wilson Noletto e Prof. José Cadmo Wanderley Peregrino de Araújo Filho, que sempre me deram apoio para o desenvolvimento e concretização deste projeto

Aos meus alunos pelos ensinamentos de cada dia e aos colegas da Universidade Federal de Campina Grande, Campus-Patos

A todos os professores do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior, Prof. Dr. Oswaldo Magro Filho, Prof. Dr. Francisley de Sousa Ávila, Profa. Dra. Daniela Ponzoni, Profa. Dra. Alessandra Aranega, Profa. Dra. Ana Paula Bassi

Aos colegas de pós-graduação: Júlio Maciel, Igor Beneti, Elisa Sartori, Gustavo Grossi, Júlio César Silva, Willian Caetano, Rafael Santiago, Ana Paula Simões, Juliana Zorzi, Fernanda Boos, Carulina Ferreira, Mônica Palacios, Tarik Polo, Cristian Statikievickz, Eduardo Dias, Sabrina Ferreira, André Fabris, Maria del Pilar, Heldo César, Rodrigo Pereira, Leonardo Faverani

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada: Renato, Paulo e Marcos

As secretárias da seção de Pós-graduação: Lilian, Valéria e Cristiane

Aos amigos, pós-graduandos e graduandos da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Dai-nos tenacidade no esforço, calma no insucesso e humildade no êxito feliz

Rocha JF. Fixação do enxerto ósseo autógeno em bloco com adesivos a base de cianoacrilato ou parafuso de titânio: Estudo histológico em coelhos [Tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2015.

Resumo

Os adesivos a base de cianoacrilato são utilizados em cirurgia oral e maxilofacial para fechamento de feridas cirúrgicas, comunicação buco-sinusal, reparo de fissura labial e osteosíntese do esqueleto craniofacial. O objetivo deste trabalho foi comparar três métodos de fixação (etil-cianoacrilato, n-butil-cianoacrilato ou parafuso de titânio) do enxerto ósseo autógeno (EOA) em bloco. Foram realizadas ostectomias bilaterais na região parietal em trinta coelhos com uma trefina de 6mm para obtenção do EOA. Os EOA em bloco obtidos foram fixados com etil-cianoacrilato (Grupo I), n-butil-cianoacrilato (Grupo II) ou parafuso de titânio (Grupo III). Os animais foram sacrificados nos períodos de cinco, quinze, trinta, sessenta e cento e vinte dias, sendo obtidas amostras da região do EOA. As peças foram processadas em laboratório de acordo com o método histotécnico de rotina e coradas com hematoxilina e eosina. Os eventos histológicos avaliados foram: infiltrado inflamatório, reabsorção do adesivo e neoformação e reabsorção óssea. Os resultados dos eventos celulares foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para determinar as diferenças entre os grupos ($p < 0.05$). A análise qualitativa ordinal mostrou a presença de infiltrado inflamatório e reabsorção óssea mais significativos nos grupos I e II, principalmente nos períodos iniciais. O infiltrado inflamatório observado no grupo controle foi discreto ($p < 0.05$). O processo de reabsorção do adesivo foi semelhante, não havendo diferença estatística ($p > 0.05$). No período de 120 dias, foi possível observar adesivo na interface EOA-leito receptor. A neoformação óssea foi mais intensa no grupo controle e no período de 120 dias, o EOA em bloco estava totalmente incorporado ao leito receptor. Nos grupos I e II, observou-se neoformação óssea menos intensa em relação ao grupo III ($p < 0.05$). O parafuso de titânio foi o melhor método de fixação do EOA em bloco. Entretanto, os adesivos etil e n-butil-cianoacrilato são alternativas viáveis para fixação do EOA em bloco.

Palavras-chave: Adesivos teciduais; Remodelação óssea; Transplante ósseo.

Rocha JF. Fixation onlay bone graft with cyanoacrylate adhesives or titanium screw: Histological study in rabbits [Thesis]. Araçatuba: UNESP - São Paulo State University; 2015.

Abstract

Cyanoacrylates are used in oral and maxillofacial surgery for closure of surgical wounds, oroantral communication, cleft lip repair, and osteosynthesis of the craniofacial skeleton. The aim of this study was compare three fixation methods (ethyl-cyanoacrylate, n-butyl cyanoacrylate or titanium screw) of autogenous onlay bone graft (AOBG). Bilateral osteotomies were made in the parietal region in thirty rabbits using a 6-mm-diameter trephine. The AOBG was fixed with ethyl-cyanoacrylate (Group I), n-butyl cyanoacrylate (Group II) or titanium screw (Group III – control). The animals were sacrificed at five, fifteen, thirty, sixty, and one hundred and twenty days, and the samples were obtained from AOBG region. The processing was done in accordance with the method histotechnical and stained with hematoxylin and eosin. The evaluated histological events were: inflammatory infiltrate, adhesive resorption and bone formation and bone resorption. The results of cellular events were subjected to the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test to determine differences between groups ($p < 0.05$). The qualitative numerical analysis showed the presence of inflammatory infiltrate and significant bone resorption in groups I and II, especially in the early periods. The inflammatory infiltrate seen in the control group was discrete ($p < 0.05$). The adhesive reabsorption process was similar, with no statistical difference ($p > 0.05$). After 120 days, we observed residual adhesive between AOBG and host bed. Newly formed bone was more intense in the control group and, at period 120 days the AOBG was completely incorporated into the host bed. In groups I and II, bone formation was less intense in group III ($p < 0.05$). The titanium screw was the best method of fixation of the AOBG. However, adhesives ethyl and n-butyl cyanoacrylate are viable alternative to fixation from AOBG.

Keywords: Tissue adhesive; Bone remodeling; Bone transplantation

Lista de Figuras

- Figura 1 5 dias: A (Grupo I) - Observa-se discreta reação inflamatória (★), presença de adesivo (■) e macrófagos (seta). Enxerto ósseo autógeno (E). HE 100x. B (Grupo II) - Observa-se intensa reação inflamatória (*), presença de adesivo (●). Enxerto ósseo autógeno (E). HE 100x. C (Grupo III) – Discreta reação inflamatória adjacente ao enxerto ósseo (seta) HE 40x. Página 23/24
- Figura 2 15 dias: A (Grupo I) - Observa-se presença de adesivo (setas), macrófagos adjacente ao adesivo e discreta reação inflamatória no tecido próximo ao adesivo (*). HE 40x. B (Grupo II) - Nota-se neoformação óssea na extremidade do enxerto ósseo, osteócitos (*), osteoblastos (setas) em atividade e formação de matriz óssea (m). Presença do espaço ocupado pelo adesivo (●). Enxerto ósseo (E) e leito receptor (R) HE 100x. C (Grupo III) – Ausência de processo inflamatório e neoformação óssea no enxerto ósseo e no leito receptor. Espaço ocupado pelo parafuso (●). HE 40x Página 25
- Figura 3 30 dias: A (Grupo I) - Adesivo remanescente (●). Nota-se presença de angiogênese (setas). Neoformação óssea com diferentes graus de maturação e se observa, também, tecido ósseo neoformado entre o enxerto ósseo e o leito receptor (*) HE 40x. B (Grupo II) - Nota-se neoformação óssea na interface enxerto ósseo-leito receptor (□). Observa-se maior quantidade de adesivo (●) com células gigantes multinucleadas adjacentes (seta) HE 40x. C (Grupo III) – Ausência de processo inflamatório e neoformação óssea com vários graus de maturação. HE40x Página 26/27
- Figura 4 60 dias: A (Grupo I) - Neoformação óssea com diferentes graus de maturação (*) e se observa, também, tecido ósseo neoformado entre o enxerto ósseo e o leito receptor, porém em maior quantidade que o período anterior. HE 40x. B (Grupo II) – Nota-se invasão do tecido conjuntivo denso (seta) na extremidade do enxerto não incorporada ao leito receptor e diferenciação em matriz óssea com pontos de calcificação (seta larga).

Adesivo ainda está presente (□) HE 40x. C (Grupo III) – Enxerto ósseo parcialmente incorporado ao leito receptor e angiogênese (seta). A remodelação óssea é mais intensa que nos períodos anteriores. HE40x.

Página 28

Figura 5 120 dias: A (Grupo I) – Enxerto ósseo encontra-se parcialmente integrado ao leito receptor (*). Restos de adesivo podem ser observados. HE 40x. B (Grupo II) – Nota-se uma maior quantidade de adesivo na interface enxerto ósseo-leito receptor (●) em relação ao grupo I. Áreas difusas de neoformação óssea são visíveis na região entre o enxerto ósseo e a calota craniana. HE 40x. C (Grupo III) – Enxerto ósseo totalmente incorporado ao leito receptor HE40x.

Página 29/30

Lista de Tabelas

Tabela 1 Média dos escores atribuídos aos grupos I (etil-c), II (n-butil-c) e III (parafuso de titânio) após os intervalos de tempo de 5, 15, 30, 60, e 120 dias, para os quatro eventos histológicos avaliados.

Lista de Abreviaturas

EOA

Enxerto Ósseo Autógeno

CA

Adesivos cirúrgicos à base de cianoacrilato

Sumário

1	Introdução	14
2	Proposição	17
3	Material e Método	19
4	Resultados	23
5	Discussão	33
6	Conclusão	38
	Referências	40
	Anexo A – Termo do Comitê de Ética em Experimentação Animal	44
	Anexo B – Normas da Revista International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	45

Introdução

1 Introdução

A atrofia do rebordo alveolar decorrente da perda dos dentes, limita ou impede a instalação de implantes dentários em uma posição adequada do ponto de vista estético e funcional¹. O emprego dos enxertos ósseos autógenos, utilizado em bloco ou particulado, constitui o padrão-ouro na reconstrução de maxilares atróficos, sendo sua associação com implantes dentários, primeiramente, reportada por Branemark et al². A taxa de sobrevivência de implantes instalados em sítios reconstruídos com enxerto ósseo autógeno em bloco varia de 75%³ a 100%^{4,5}.

A incorporação do enxerto ósseo autógeno (EOA) é decorrente de uma complexa interação molecular e celular entre o tecido enxertado e o leito receptor. O fator mais crítico durante esse processo é o reconhecimento do material enxertado. Além disso, deve-se considerar para o sucesso do procedimento: o adequado contato entre o enxerto ósseo e o leito receptor, o método de fixação e a vascularização do local⁵⁻⁷.

A fixação com placas e parafusos de titânio indicada para estabilizar os EOA em bloco possibilita um controle maior na posição tridimensional do mesmo, eliminando a ocorrência de micromovimentos que podem contribuir para uma maior reabsorção do tecido enxertado. Valentini et al.,⁸ avaliaram 233 pacientes submetidos a reconstrução de áreas do esqueleto craniofacial. Os autores observaram que a ocorrência de infecção e reabsorção do enxerto ósseo é, aproximadamente, 1,5 vezes maior quando o método de fixação utilizado foi o fio metálico quando comparada a fixação com placas e parafusos.

Apesar disso, algumas desvantagens são apresentadas quando se faz uma fixação com placas e parafusos de titânio, como reações inflamatórias, infecção, extrusão, exposição ou fratura do dispositivo de fixação, reabsorção do enxerto ósseo, interferência no processo de crescimento, formação de artefatos nos exames por imagem e a necessidade da realização de procedimento cirúrgico para remoção do parafuso antes da instalação dos implantes dentários^{9,10}. Assim, a procura de outros métodos de fixação que venham promover a mesma estabilidade quando comparado à fixação com placas e parafusos de titânio e elimine ou diminua os problemas inerentes causados pelo metal, têm estimulado a busca por novos métodos de fixação dos EOA em bloco.

Os adesivos cirúrgicos a base de resina acrílica, poliuretano, polimetilmetacrilato, fibrina e cianoacrilato têm sido empregados com frequência em medicina e odontologia. De acordo com Buckley & Beckman¹¹, as propriedades ideais de um adesivo cirúrgico são: biocompatível (baixa histotoxicidade), adequado tempo de trabalho, biodegradável, passivo de esterilização, resistência, adesividade, hidrofílico, fluidez e fácil aplicação, não existindo, atualmente, nenhum material que preencha todos esses requisitos.

Os adesivos a base de cianoacrilatos (CA) foram sintetizados em 1949 por Ardis, sendo suas propriedades adesivas descritas por Coover¹², dez anos mais tarde. Duas décadas após sua descoberta, foram utilizados para aplicação clínica (fechamento de feridas cirúrgicas). A fórmula química dos CA é $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})-\text{COOR}$, onde o R pode ser substituído por qualquer grupo alquil, variando do metil ao decil¹³. As substâncias de primeira geração eram associadas a elevada histotoxicidade, sendo o metil-cianoacrilato a substância mais estudada¹⁴. O tamanho do radical está correlacionado à resistência e toxicidade, sendo que quanto menor é a cadeia, maior é a resistência de união e maior é a histotoxicidade¹⁵. As substâncias da segunda geração são as mais utilizadas em medicina e odontologia: n-butil-cianoacrilato, octil-cianoacrilato e etil-cianoacrilato¹⁶.

O uso dos CA como método de fixação do esqueleto craniofacial foi, primeiramente, reportada por Avery e Ord¹⁷ em uma série de casos de reconstrução do osso frontal. Em estudo desenvolvido por nossa equipe, o emprego dos adesivos à base de CA (etil-cianoacrilato) para fixação do EOA em bloco foi descrito¹⁸. Os CA são empregados em cirurgia oral e maxilofacial na osteosíntese das fraturas faciais¹⁹, fechamento de incisões intraorais²⁰, hemostasia durante exodontia²¹, fechamento de comunicação buco-sinusal²², esplintagem de dentes traumatizados²³, reparo de fissura labial²⁴ e reparo de dentes fraturados²⁵.

Proposição

2 Proposição

O objetivo deste trabalho foi comparar três métodos de fixação (etil-cianoacrilato, n-butil-cianoacrilato ou parafuso de titânio) do enxerto ósseo autógeno (EOA) em bloco.

Material e Método

3 Material e Método

Experimento animal

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em experimentação com animais da Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” (Protocolo 09/2003). No presente estudo foram utilizados 30 (trinta) coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), adultos, machos, os quais receberam anestesia geral através de administração intramuscular de cloridrato de ketamina (30 mg/kg), midazolam (0,4 mg/kg) e acepromazina 1% (0,1 mg/kg), dosagem esta suficiente para 30 minutos de anestesia. A manutenção anestésica foi feita com halotano (inalatória). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob rigoroso protocolo asséptico.

Após a anestesia e tricotomia da região fronto-parietal, os coelhos foram acomodados em posição ventral, onde receberam incisão de aproximadamente 20 mm sobre a sutura inter-parietal, seguida de descolamento e rebatimento dos tecidos contendo epiderme, tecido muscular e periósteo, até a exposição dos ossos parietais. Com o auxílio de uma trefina de 6 mm de diâmetro (3 I *Innovation Implants*) para baixa rotação foram realizadas ostectomias parietais bilaterais sob irrigação constante com soro fisiológico 0,9%. Os segmentos ósseos foram delicadamente removidos com deslocador de Freer (Schobell Industrial Ltda.), mantendo-se a integridade da dura-máter e encéfalo.

Os segmentos ósseos circulares foram fixados na região craniana, sob superfície óssea íntegra, superior às cavidades realizadas. No grupo I, o enxerto ósseo foi fixado com o adesivo etil-cianoacrilato (Super Bonder[®] - Loctite - Brasil); no grupo II, o enxerto ósseo foi fixado com cola cirúrgica (Histoacryl[®] - B Braun - Alemanha) e no grupo III (controle), o enxerto ósseo foi fixado com um parafuso de titânio de 4mm do sistema 1.5mm.

A sutura do retalho foi realizada através de pontos contínuos com Mononylon 4-0 (Ethicon – Johnson & Johnson). No pós-operatório imediato, os animais receberam administração subcutânea de 100 mg de Ampicilina Benzatina (30 mg/Kg) e Dipirona sódica 0,1 ml de 6 em 6 horas durante 3 dias, via intramuscular.

O sacrifício dos animais ocorreu nos períodos de 5, 15, 30, 60 e 120 dias de pós-operatório, com 4 amostras para cada período, correspondente às repetições de cada condição experimental.

As peças foram reduzidas de forma que a calota craniana foi removida, preservando-se os tecidos moles supraparietais, bem como a dura-máter e parte do encéfalo, sendo encaminhadas para processamento histotécnico de rotina. As peças foram fixadas em solução de Formol a 10%, e, posteriormente, lavadas em água corrente para depois serem descalcificadas em solução de Morse (partes iguais de citrato de sódio a 20% e ácido fórmico a 50%), seguido por várias lavagens em solução tampão fosfato de sódio (pH 7.0) e todo o material foi processado segundo técnica rotineira para inclusão em parafina. Cortes de 6µm foram feitos e corados com hematoxilina e eosina para análise com microscópio de luz (Olympus X51) acoplado com câmera digital (Olympus DP71 – 12.5 Mpixels).

Os parâmetros histológicos avaliados foram: intensidade de infiltrado inflamatório, presença de adesivo na interface enxerto ósseo-leito receptor, reabsorção do enxerto ósseo e neoformação óssea. De acordo com a metodologia descrita por Baş et al.,²⁶, dos Santos et al.,²⁷ foram atribuídos os seguintes escores:

	Ausente	Baixo	Moderado	Intenso
Intensidade de infiltrado inflamatório	0	1	2	3
Presença de adesivo ou espaço	0	1	2	3
Reabsorção do enxerto	0	1	2	3
Neoformação óssea	0	1	2	3

A área central mais representativa do espécime foi considerada para atribuição do escore, obtendo-se uma média para os períodos de 5, 15, 30, 60 e 120 dias. Um avaliador previamente calibrado (Kappa=0.8) realizou a análise.

Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados no programa BioEstat versão 5.0 (Mamirauá, Manaus, Brasil). O método estatístico foi escolhido com base no modelo de distribuição e variância dos dados, utilizando-se, respectivamente, o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Levene. Desta forma, os resultados dos eventos celulares foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para determinar as diferenças entre os grupos ($p < 0.05$). O teste t de Student foi empregado para comparar a velocidade de reabsorção dos adesivos.

Resultados

4 Resultados

Grupo I - Super Bonder® (etil-cianoacrilato)

Grupo II – Histoacryl® (n-butil-cianoacrilato)

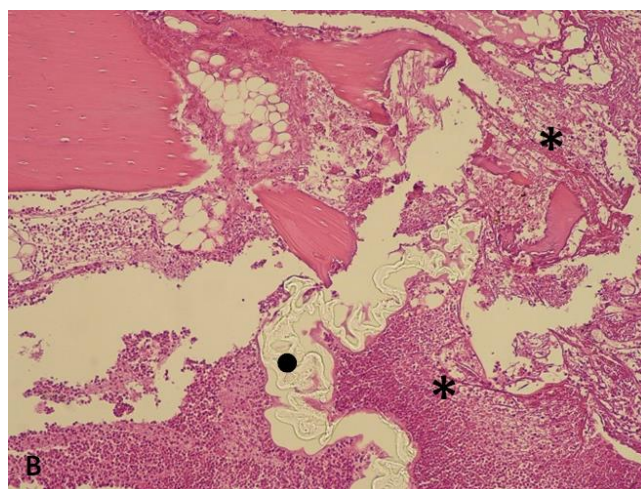
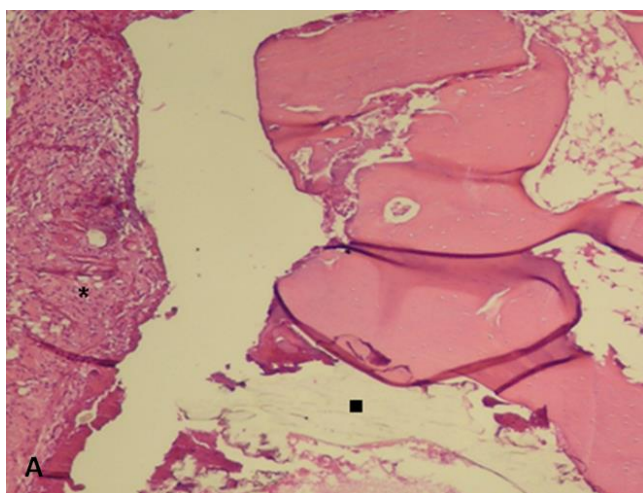
Grupo III – Parafuso de titânio

Período de 5 dias

Grupo I – Neste grupo, observou-se o enxerto ósseo não integrado ao leito receptor, presença de adesivo interposto entre o enxerto ósseo e o leito receptor com vários macrófagos adjacentes e discreta reação inflamatória com células mononucleares e polimorfonucleares nos tecidos adjacentes ao enxerto ósseo. Perióstio com características de normalidade. Os osteócitos nas superfícies do enxerto ósseo e do leito receptor adjacentes ao adesivo também apresentaram características de normalidade (Fig. 1A).

Grupo II – Ao quinto dia após o experimento, observou-se que o enxerto ósseo não estava integrado ao leito receptor. Nota-se presença de adesivo interposto entre o enxerto ósseo e o leito receptor, intenso infiltrado inflamatório com células mononucleares e polimorfonucleares nos tecidos adjacentes e osteócitos nas superfícies do enxerto ósseo e do leito receptor com vitalidade. Ao redor do adesivo observaram-se vários macrófagos (Fig. 1B).

Grupo III – Observa-se o enxerto ósseo, adequadamente, posicionado e uma discreta reação inflamatória (Fig. 1C).



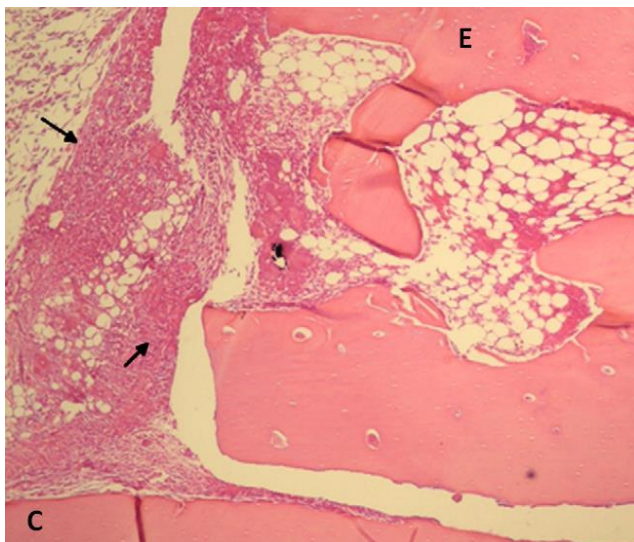


Figura 1: 5 dias: A (Grupo I) - Observa-se discreta reação inflamatória (★), presença de adesivo (■) e macrófagos (seta). Enxerto ósseo autógeno (E). HE 100x. B (Grupo II) - Observa-se intensa reação inflamatória (*), presença de adesivo (●). Enxerto ósseo autógeno (E). HE 100x. C (Grupo III) – Discreta reação inflamatória adjacente ao enxerto ósseo (seta) HE 40x.

Período de 15 dias

Grupo I – O enxerto ósseo não estava integrado ao leito receptor com presença de adesivo na interface enxerto ósseo-hospedeiro e macrófagos adjacentes. Os osteócitos do enxerto ósseo e do leito receptor, em algumas regiões, apresentaram-se sem vitalidade. Observa-se discreta reação inflamatória no tecido conjuntivo próximo ao adesivo com células mono e polimorfonucleares (Fig. 2A).

Grupo II – Decorrido os 15 dias, observa-se que o enxerto ósseo ainda não estava integrado ao leito receptor, mas já apresentava neoformação óssea a partir das bordas. Neoformação óssea ricamente vascularizada com presença de osteócitos e osteoblastos em atividade. Presença do adesivo na interface enxerto ósseo e hospedeiro com macrófagos (células gigantes multinucleares) adjacentes ao adesivo. Neste período nota-se que os osteócitos adjacentes ao adesivo tanto do enxerto ósseo quanto do leito receptor apresentaram-se sem vitalidade. Apenas no tecido conjuntivo próximo ao adesivo, observa-se moderada a discreta reação inflamatória contendo células mono e polimorfonucleares (Fig. 2B).

Grupo III – O processo inflamatório estava ausente. Áreas de neoformação óssea foram nítidas no enxerto ósseo e no leito receptor. Osteoblastos e osteócitos foram localizados adjacentes a área do parafuso. Nas extremidades do enxerto ósseo existia osteoclastos (área de remodelação – lacunas de Howship) (Fig. 2C).

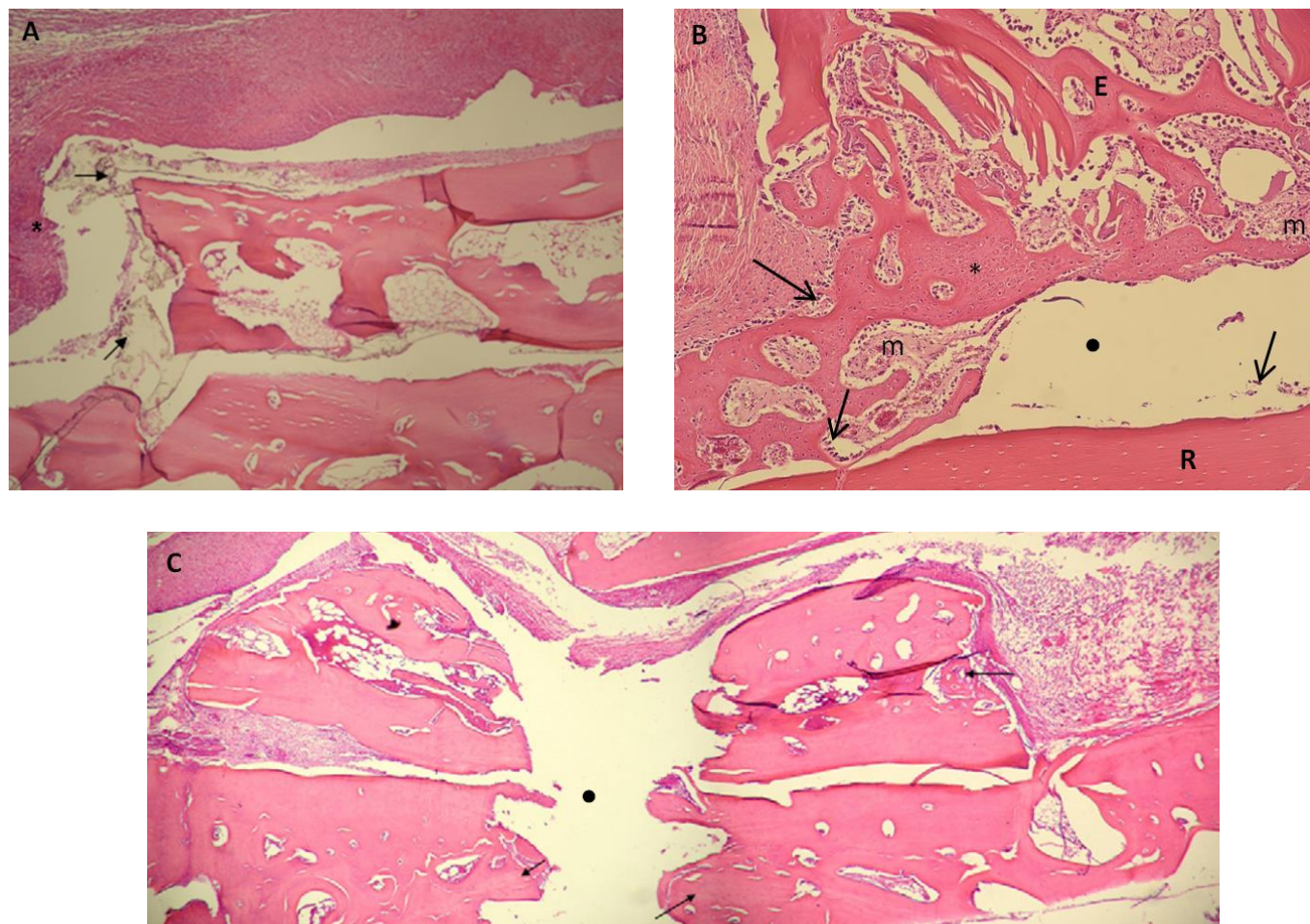


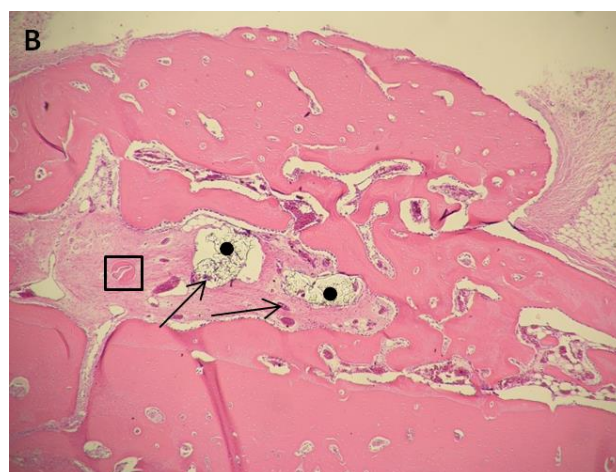
Figura 2: 15 dias: A (Grupo I) - Observa-se presença de adesivo (setas), macrófagos adjacente ao adesivo e discreta reação infamatória no tecido próximo ao adesivo (*). HE 40x. B (Grupo II) - Nota-se neoformação óssea na extremidade do enxerto ósseo, osteócitos (*), osteoblastos (setas) em atividade e formação de matriz óssea (m). Presença do espaço ocupado pelo adesivo (●). Enxerto ósseo (E) e leito receptor (R) HE 100x. C (Grupo III) – Ausência de processo inflamatório e neoformação óssea no enxerto ósseo e no leito receptor. Espaço ocupado pelo parafuso (●). HE 40x

Período de 30 dias

Grupo I – Observa-se neoformação óssea no fragmento enxertado e no osso subjacente ao enxerto com vários graus de maturação e, também, áreas de tecido ósseo neoformado e espaços medulares indefinidos no sentido do centro da região enxertada para bordas do fragmento ósseo enxertado. Presença de adesivo remanescente e macrófagos adjacentes ao adesivo. Ausência de infiltrado inflamatório. Remodelação óssea presente nas extremidades do enxerto e na superfície adjacente ao periósteo em menor intensidade em relação ao G II. Nota-se osteócitos e angiogênese nas margens interpostas do enxerto e do osso da calota (Fig. 3A).

Grupo II – Após os 30 dias, observa-se neoformação óssea nas extremidades do enxerto ósseo em maior intensidade em relação ao período anterior. A presença do adesivo se concentrando no centro da interface enxerto ósseo-hospedeiro e ao redor deste, presença de células gigantes multinucleares. A quantidade de adesivo presente é maior em relação ao G I. Nos espécimes que uma das extremidades ainda não estava incorporada ao leito receptor o tecido conjuntivo adjacente ao adesivo apresentou-se ricamente vascularizado com os vasos sanguíneos em estase vascular, além deste tecido induzindo na diferenciação para matriz óssea. “Ilhas” de neoformação óssea podem ser observadas e ausência de células mono e polimorfonucleares (Fig. 3B)

Grupo III – Áreas de osso neoformado com maturação não-uniforme estava presente. O enxerto ósseo está integrado ao leito receptor em algumas áreas (Fig. 3C).



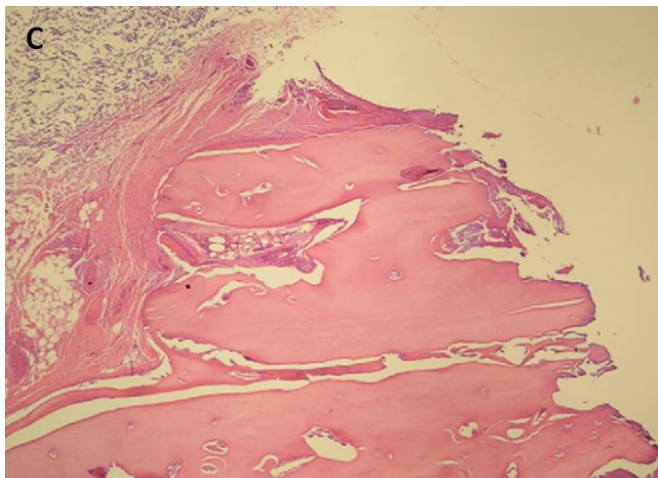


Figura 3: 30 dias: A (Grupo I) - Adesivo remanescente (●). Nota-se presença de angiogênese (setas). Neoformação óssea com diferentes graus de maturação e se observa, também, tecido ósseo neoformado entre o enxerto ósseo e o leito receptor (*). HE 40x. B (Grupo II) - Nota-se neoformação óssea na interface enxerto ósseo-leito receptor (□). Observa-se maior quantidade de adesivo (●) com células gigantes multinucleadas adjacentes (seta) HE 40x. C (Grupo III) – Ausência de processo inflamatório e neoformação óssea com vários graus de maturação. HE40x

Período de 60 dias

Grupo I – Nota-se a presença de restos de adesivo, ausência de reação inflamatória, tecido ósseo neoformado nas superfícies adjacentes ao periósteo e nas superfícies entre o enxerto ósseo e o leito receptor, não havendo ainda a integração do enxerto ósseo. O osso neoformado apresentou-se mais maduro em algumas regiões e em outras há presença de angiogênese e osteócitos nas superfícies interpostas do enxerto ósseo e do leito receptor. (Fig. 4A).

Grupo II – No período de 60 dias não há muita diferença em relação ao período anterior, pois o enxerto ósseo, o leito receptor e a neoformação óssea nas extremidades do enxerto ósseo apresentam características semelhantes. A quantidade de adesivo na interface enxerto ósseo-hospedeiro também se apresentou semelhante. Tecido conjuntivo denso fibroso com angiogênese e vasos sanguíneos em estase vascular, invadindo o espaço da interface nas extremidades do enxerto ósseo não incorporadas ao leito receptor e, em algumas regiões, se diferenciando em

matriz óssea e com alguns pontos de calcificação da matriz. Adjacente ao adesivo há presença de macrófagos e ausência de reação inflamatória (Fig. 4B).

Grupo III – A remodelação e neoformação ósseas são mais intensas. Espaços medulares contendo osteócitos são observados, assim como a presença de vasos sanguíneos. O enxerto ósseo se encontra bastante integrado ao leito receptor e não há componentes associados ao quadro inflamatório agudo ou crônico (Fig. 4C)

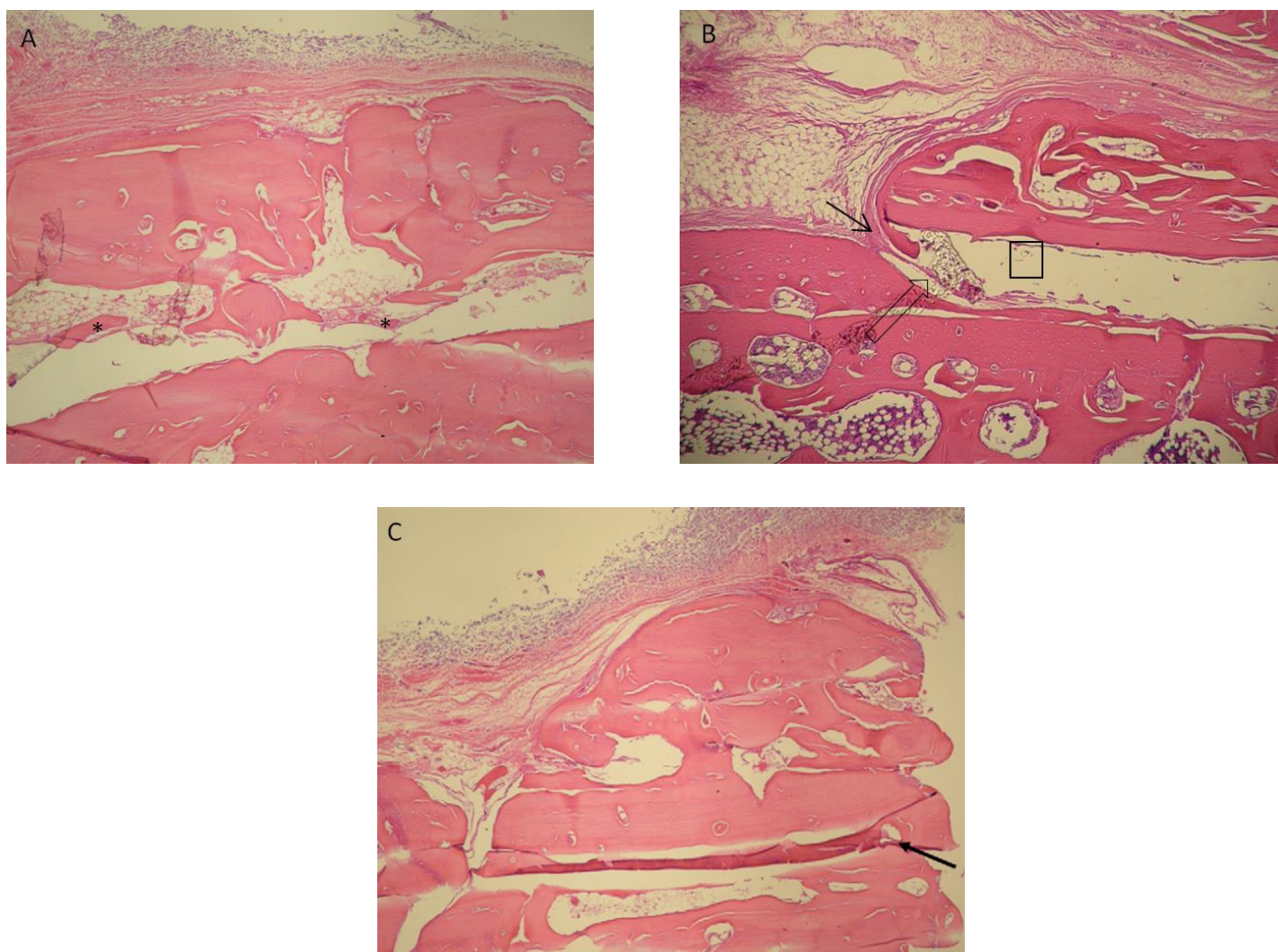


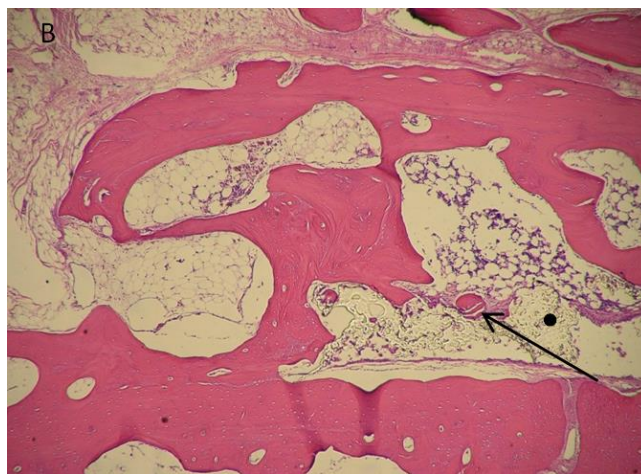
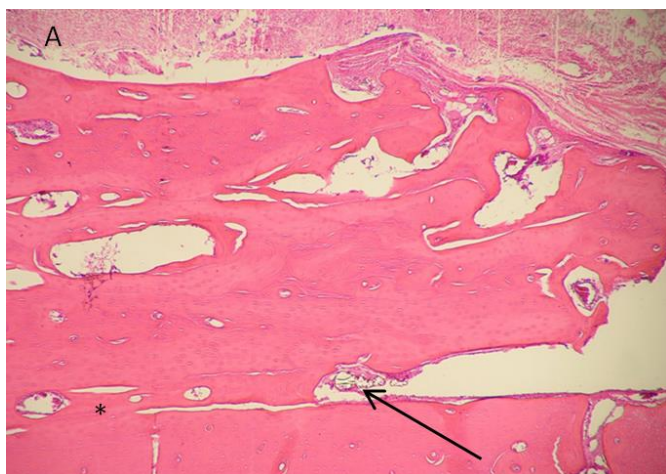
Figura 4: 60 dias: A (Grupo I) - Neoformação óssea com diferentes graus de maturação (*) e se observa, também, tecido ósseo neoformado entre o enxerto ósseo e o leito receptor, porém em maior quantidade que o período anterior. HE 40x. B (Grupo II) – Nota-se invasão do tecido conjuntivo denso (seta) na extremidade do enxerto não incorporada ao leito receptor e diferenciação em matriz óssea com pontos de calcificação (seta larga). Adesivo ainda está presente (□) HE 40x. C (Grupo III) – Enxerto ósseo parcialmente incorporado ao leito receptor e angiogênese (seta). A remodelação óssea é mais intensa que nos períodos anteriores. HE40x.

Período de 120 dias

Grupo I – O enxerto ósseo neste período não se apresentou integrado por completo ao leito receptor, havendo presença de neoformação óssea do centro da área enxertada para as extremidades. No enxerto ósseo tecido ósseo com vários grau de maturação ode ser observado. Neste período a remodelação óssea é semelhante, comparado ao G II, também preservando um maior volume do enxerto ósseo. Presença de angiogênese no enxerto ósseo e no leito receptor, osteoclastos e de adesivo nas extremidades da região enxertada com macrófagos ao redor do adesivo, não apresentando reação inflamatória (Fig. 5A). Em um espécime, no qual provavelmente foi colocada uma quantia a mais de adesivo, ainda se observou um grande espaço na interface enxerto ósseo-leito receptor semelhante ao G II.

Grupo II – Aos 120 dias, observa-se em todos os espécimes que o enxerto ósseo estava integrado ao leito receptor por uma das extremidades, sendo que na outra ainda continha razoável quantidade de adesivo remanescente. Além disso, a interface enxerto ósseo-leito receptor apresentou um grande espaço, no qual ainda estava ocupado por adesivo. Presença de macrófagos adjacentes ao adesivo também foi observado. A neoformação óssea foi notada na interface enxerto ósseo-leito receptor em forma de “ilhas” e nas extremidades. Os osteócitos do enxerto ósseo e do leito receptor apresentaram-se com vitalidade (Fig. 5B).

Grupo III – O enxerto ósseo está completamente integrado ao leito receptor, sendo que o processo de angiogênese e a maturação do osso neoformado estavam presentes em toda a área. No espaço ocupado pelo parafuso foi possível observar osteoclastos (Fig. 5C).



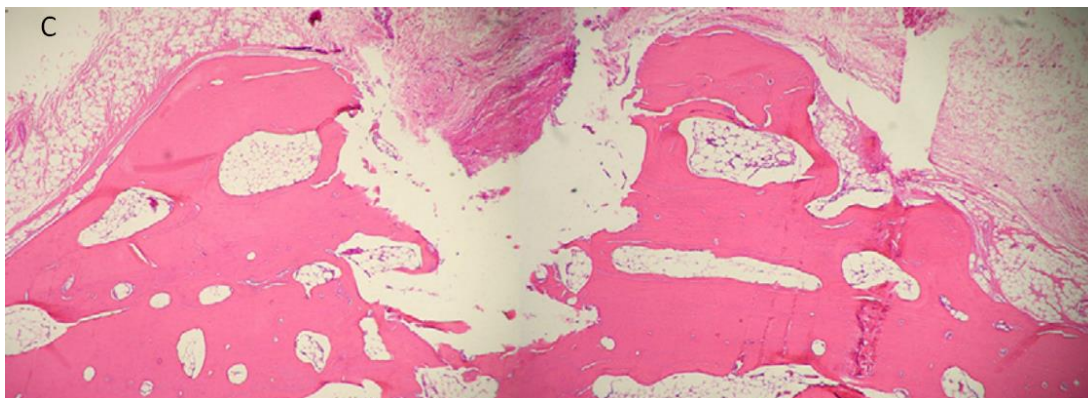


Figura 5: 120 dias: A (Grupo I) – Enxerto ósseo encontra-se parcialmente integrado ao leito receptor (*). Restos de adesivo podem ser observados. HE 40x. B (Grupo II) – Nota-se uma maior quantidade de adesivo na interface enxerto ósseo-leito receptor (●) em relação ao grupo I. Áreas difusas de neoformação óssea são visíveis na região entre o enxerto ósseo e a calota craniana. HE 40x. C (Grupo III) – Enxerto ósseo totalmente incorporado ao leito receptor HE40x.

Análise estatística

No período de quinze dias, o infiltrado inflamatório foi mais intenso no Grupo II em relação aos outros grupos ($p < 0.05$). Nos períodos subsequentes, não houve diferença significativa quando esse evento foi avaliado em todos os grupos.

Quanto ao processo de reabsorção do adesivo, apesar da degradação no Grupo II ocorrer de forma mais lenta, não houve diferença entre os grupos teste (I e II).

Em relação à reabsorção do enxerto ósseo, houve diferença estatisticamente significativa, nos três grupos avaliados ($p < 0,05$). Entretanto, o processo de reabsorção do enxerto ósseo, a partir do trigésimo dia, parece ser mais intenso nos grupos onde se utilizou o adesivo a base de cianoacrilato comparado ao grupo controle ($p < 0.05$).

A neoformação óssea foi mais evidente a partir do período de trinta dias, havendo diferença do volume ósseo neoformado quando os grupos teste (I e II) foram comparados ao grupo controle, principalmente no período de cento e vinte dias ($p < 0.05$).

A tabela 01 sumariza todos esses resultados.

Tabela 1: Média dos escores atribuídos aos grupos I (etil-c), II (n-butil-c) e III (parafuso) após os intervalos de tempo de 5, 15, 30, 60, e 120 dias, para os quatro eventos avaliados.

Eventos	Tempos	Grupos			P valor
		I	II	III	
Infiltrado Inflamatório	5 dias	1.0 ^A	3.0 ^B	0.8 ^A	0.001
	15 dias	1.0 ^{AB}	2.0 ^A	0.0 ^B	0.001
	30 dias	0.0	0.0	0.0	1.000
	60 dias	0.0	0.0	0.0	1.000
	120 dias	0.0	0.4	0.0	0.116
Presença de Adesivo	5 dias	3.0	3.0	---	0.373†
	15 dias	2.6	3.0	---	0.177†
	30 dias	2.2	2.6	---	0.177†
	60 dias	1.6	2.0	---	0.177†
	120 dias	1.2	1.6	---	0.177†
Reabsorção Enxerto	5 dias	1.6 ^{AB}	1.8 ^A	0.4 ^B	0.013
	15 dias	1.2 ^{AB}	1.6 ^A	0.2 ^B	0.010
	30 dias	1.2 ^A	1.6 ^A	0.0 ^B	0.003
	60 dias	1.2 ^A	1.6 ^A	0.0 ^B	0.003
	120 dias	1.0 ^A	1.0 ^A	0.0 ^B	0.001
Neoformação Óssea	5 dias	0.0	0.0	0.0	1.000
	15 dias	0.4 ^A	1.0 ^A	1.6 ^B	0.015
	30 dias	1.4 ^A	1.8 ^{AB}	2.4 ^B	0.047
	60 dias	1.8 ^A	2.0 ^{AB}	2.8 ^B	0.009
	120 dias	2.0 ^A	2.2 ^A	3.0 ^B	0.004

Estes valores representam a média dos escores da soma de cinco secções histológicas representativas do tecido avaliado de cada amostra (n=4 animais, por grupo). ^{A,B} Médias seguidas por letras diferentes expressam diferença estatisticamente significativa ($p<0.05$) com base no teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. † – teste *t* de Student para comparar a velocidade de reabsorção dos adesivos.

Discussão

5 Discussão

Os CA têm sido utilizados em odontologia para o tratamento de fraturas faciais, fechamento de comunicação buco-sinusal e feridas em pele, reposicionamento de retalhos, selamento apical e trauma dento-alveolar. Sua utilização para fixação do EOA em bloco tem se restringido a experimentos animais, não havendo relatos sobre o seu uso para fixação do EOA em bloco em procedimentos reconstrutivos dos maxilares em humanos. Os adesivos mais empregados são: Histoacryl®, Indermil® (n-butil-cianoacrilato), Dermabond® (2-octil-2-cianoacrilato), Omnex® (n-octil-2-cianoacrilato/butyl lactoil-2-cianoacrilato), Glubran® e Glubran 2® (n-butil-2-cianoacrilato/metacriloxisulfolane) e IFABond® (n-hexil-2-cianoacrilato)¹⁶.

O presente estudo demonstrou a aplicabilidade dos adesivos à base de cianoacrilato para fixação do EOA em bloco *in vivo*. Nosso grupo publicou, inicialmente, os dados acerca da efetividade do etil-cianoacrilato com essa finalidade. O adesivo etil-cianoacrilato é encontrado no mercado brasileiro com grande facilidade. Entretanto, a agência regulamentadora do uso de substância e medicamentos na área médica e odontológica não tem autorizado a sua utilização para procedimentos clínicos em humanos. A investigação sobre o comportamento histológico do adesivo n-butil-cianoacrilato, como método de fixação em procedimentos reconstrutivos, decorre da sua utilização na área médica e odontológica nos países europeus, apesar de não ser mais utilizado nos Estados Unidos da América²⁸.

O processo de polimerização do CA ocorre quando o monômero é exposto aos íons ou bases fracas presentes no sangue e na água. A reação é exotérmica e produz danos as células adjacentes. Registraram-se uma elevação de 4°C para metil-2-cianoacrilato e de 1,5°C para butil-2-cianoacrilato¹⁵. Toriumi et al.,¹⁵ afirmam que quanto menor a cadeia alquil do cianoacrilato, maior é a histotoxicidade. O calor liberado é dependente do tamanho da cadeia do radical, taxa de polimerização e da quantidade de adesivo utilizada²⁹. Apesar disso, o efeito citotóxico do adesivo é relacionado aos produtos da degradação, principalmente o cianoacetato e o formaldeído. Neste estudo, nos períodos de 5 e 15 dias, foi possível observar um infiltrado inflamatório moderado e intenso, respectivamente, nos grupos I e II, sendo pouco significativo no grupo III (associado ao trauma cirúrgico). No grupo II, observou-se um infiltrado inflamatório mais intenso, apesar do n-butil-cianoacrilato apresentar maior radical que o etil-cianoacrilato (grupo I). Thumwanit e Kedjarune³⁰ (1999) afirmam que os produtos da degradação

decorrentes da polimerização dos adesivos são liberados gradualmente por um período de pelo menos duas semanas. Em um modelo de estudo *in vivo* desenvolvido por Esteves et al.,³¹ os autores observaram um processo inflamatório mais intenso quando o enxerto ósseo foi fixado com 2-octil-cianoacrilato em relação ao adesivo de radical mais curto (etil-cianoacrilato). Landergren et al.,²⁹ avaliaram o efeito citotóxico do etil e n-butil-cianoacrilato em um meio de cultura contendo células nervosas humanas e expostas ao contato direto. Os autores observaram que o n-butil-cianoacrilato apresenta efeito citotóxico mais intenso quando comparado ao etil-cianoacrilato, sendo que esse efeito se prolonga por todo o período analisado no estudo (28 dias). No período de cento e vinte dias, foi possível observar a presença de reação inflamatória na região adjacente ao n-butil-cianoacrilato. Esse processo inflamatório é fundamental para a reabsorção do adesivo.

Apesar da histotoxicidade do CA ser comumente relacionada ao tamanho do radical (quanto menor o radical, mais histotóxico) e aos produtos de degradação, fatores ambientes e locais interferem nesse processo. Stein e Hamacher³² procuraram determinar a influência do pH e da temperatura na velocidade de degradação do cianoacrilato. Os autores observaram que quanto maior o pH e a temperatura, mais rapidamente ocorre a degradação do adesivo. Em nosso estudo, provavelmente o pH, temperatura ambiente e umidade relativa do ar tenham interferido nos resultados obtidos, apesar desses dados não terem sido determinados. Em um estudo animal, Inal et al.,³³ avaliaram os efeitos sistêmicos do n-butil-cianoacrilato. Os autores concluíram não haver diferença nos parâmetros bioquímicos investigados para determinar a existência de alterações no fígado e rins quando o adesivo foi utilizado para o fechamento de incisões feitas na mucosa oral de ratos. Os mesmos resultados foram observados, em humanos, por Mehta et al.,¹⁹ onde os autores observaram que o cianoacrilato não produziu nenhuma mudança nos cromossomos celulares e nenhuma alteração bioquímica.

Quando o EOA em bloco é fixado ao leito receptor ocorre uma sucessão de eventos moleculares e celulares. Um item fundamental, nesse processo, é a revascularização imediata do tecido transplantado. Além disso, a microarquitetura do EOA e o preparo do leito receptor têm papel fundamental nesse contexto³⁴⁻³⁵. No período de 120 dias, o EOA em bloco no grupo III estava totalmente incorporado ao leito receptor, fato não observado nos grupos teste (I e II). Provavelmente, o adesivo à base de cianoacrilato funciona como uma barreira impedindo ou limitando o processo de angiogênese para o tecido enxertado, contribuindo para um retardo no processo de incorporação do EOA em bloco ao leito receptor. Esse fato se torna mais significativo quando o tecido ósseo enxertado é, predominantemente, cortical. Bas et al.,²⁶ avaliaram o processo de incorporação do enxerto ósseo

autógeno de tíbia de coelhos. Áreas de necrose foram mais evidentes quando a fixação do enxerto ósseo foi realizada com adesivos (cianoacrilatos), independente do período avaliado. Em outro estudo, de Oliveira-Neto et al.,³⁶ observaram que o processo de incorporação do EOA em bloco retirado da calota craniana de coelhos e fixado na região mandibular com parafuso de titânio ou adesivo a base de cianoacrilato foi semelhante. Os autores acreditam que a aplicação do adesivo na periferia do enxerto é fundamental para manutenção do volume ósseo. Além disso, houve a preparação do leito receptor onde o EOA em bloco foi fixado. Esses dois fatores explicam a diferença do período de incorporação do EOA em bloco, independente do método empregado para fixação, com relação ao nosso estudo. A preparação do leito receptor (decorticalização ou perfuração óssea) torna-se inviável neste modelo de estudo, em virtude da espessura do osso na região da calota craniana em coelhos.

O processo de incorporação do enxerto ósseo fixado com adesivo à base de cianoacrilato ocorreu de maneira mais lenta quando comparado ao método convencional. Quanto mais incorporado ao leito receptor, menor é a possibilidade do EOA em bloco ser deslocado. No período de cento e vinte dias, o EOA em bloco não estava totalmente incorporado ao leito receptor em nenhum dos grupos teste (I e II). A neoformação óssea foi mais intensa no grupo II quando comparada ao grupo I. A incorporação do EOA no grupo I se deu do centro para as margens do enxerto ósseo e no grupo II ocorreu de maneira inversa. Esse fato pode ser relacionado ao escoamento do adesivo durante o posicionamento do enxerto ósseo no leito receptor. O etil-cianoacrilato possui menor viscosidade que o n-butil-cianoacrilato e isso pode explicar uma menor concentração do adesivo no centro da área enxertada. Um item que deve ser considerado é a espessura e uniformidade da película do adesivo na superfície do EOA em bloco. Visualmente, toda a extensão do EOA em bloco foi preenchida com uma fina película de adesivo. Entretanto, micro-espacos podem existir na interface EOA-leito receptor ou o adesivo foi mais rapidamente absorvido nos locais onde a película apresentava espessura reduzida. Neste modelo de estudo, torna-se inviável determinar a uniformidade e espessura da película do adesivo. Assim, o processo de reabsorção do adesivo ocorre de maneira lenta, contribuindo para promover fixação adequada do EOA em bloco, apesar do adesivo retardar o processo de incorporação. No período de sacrificio dos animais, os EOA em bloco estavam bem aderidos ao leito receptor. Um item não avaliado e que precisa ser determinado é se a estabilidade do EOA fixado com CA é suficiente para não sofrer deslocamentos durante o processo de instalação de implantes dentários. Kandalam et al.,³⁷ observaram que o n-butil-cianoacrilato oferece resistência de união superior ao octil-cianoacrilato. Os autores observaram que o n-butil-cianoacrilato possui propriedades de união

superior quando os blocos ósseos foram fixados com placas e parafusos reabsorvíveis. Acredita-se que os produtos de degradação dos polímeros que compõem as placas e parafusos reabsorvíveis interferem no processo de polimerização do adesivo, contribuindo para a redução da força de união. A maior resistência de união é observada quando se utiliza o n-butil-cianoacrilato em relação ao octil-cianoacrilato, em decorrência da menor cadeia do radical.

Quando o EOA em bloco é utilizado para reconstrução dos maxilares atroficos é fundamental que seja preservado o volume ósseo. Esse fato é mais importante quando a área reconstruída for reabilitada com implantes dentários. O método de fixação, infecção local, micromovimentos e a microarquitetura do tecido ósseo enxertado são fatores associados ao processo de reabsorção do enxerto ósseo. A reabsorção do EOA foi observada em todos os períodos avaliados para os grupos teste (I e II), sendo que no grupo controle ocorre de maneira mais significativa nos períodos iniciais de cinco e quinze dias. A presença do adesivo contribui para que células multinucleadas sejam abundantes na região adjacente ao enxerto. Além disso, o processo de revascularização do enxerto nos grupos teste (I e II) se deu de maneira mais lenta. Conseqüentemente, uma maior quantidade de osso não-vital está presente, o que favorece o processo de reabsorção. No grupo controle (III) o parafuso de fixação utilizado para estabilizar o EOA em bloco é fundamental para eliminar a possibilidade de micromovimentos, minimizando o processo de reabsorção óssea. Entretanto, o parafuso comprime o EOA contra o leito receptor e esse fato parece contribuir para aumentar a reabsorção na interface EOA-leito receptor, principalmente nos períodos iniciais. Burger et al.,³⁸ avaliaram o ganho médio do volume ósseo obtido em reconstruções dos maxilares atroficos onde o EOA em bloco da área retromolar foi utilizado e fixado com o uso de um ou dois parafusos. Os autores concluíram que o volume médio na área onde se utilizou um ou dois parafusos foi de, respectivamente, 51,1% e 40,8%. Além desse fator, a microarquitetura do tecido ósseo tem influência na quantidade de reabsorção. Johansson et al.,³⁹ observaram que o volume ósseo em áreas reconstruídas com enxerto da crista ilíaca sofre uma redução de cerca de 47-50%, em um período de seis meses, enquanto a reabsorção do enxerto ósseo retirado da mandíbula é, aproximadamente, 13-25%^{4,40,41} ..

Conclusão

6 Conclusão

Com a metodologia utilizada neste estudo, pode-se concluir que o parafuso de titânio é o melhor método para fixação do EOA em bloco. Entretanto, os adesivos etil e n-butilcianoacrilato são alternativas viáveis como método de fixação do EOA em bloco.

Referências

Referências

1. Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(4):486-94.
2. Bränemark PI, Lindstrom J, Hallen O, Breine U, Jeppson PH, Ohman A. Reconstruction of the defective mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1975;9:116-128.
3. Schliephake H, Neukam FW, Wichmann M. Survival analysis of endosseous implants in bone grafts used for the treatment of severe alveolar ridge atrophy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1227-33.
4. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(6):767-76.
5. Soehardi A, Meijer GJ, Strooband VF, de Koning M, Soelinga PJ. The potential of the horizontal ramus of the mandible as a donor site for block and particulate grafts in pre-implant surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38(11):1173-8.
6. Phillips JH, Rahn BA. Fixation effects on membranous and endochondral onlay bone-graft resorption. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 82(5):872-7.
7. Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999;30(4):543-52.
8. Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM, Romano F, Terenzi V, Iannetti G. Reconstruction of craniofacial bony defects using autogenous bone grafts: a retrospective study on 233 patients. *J Craniofac Surg.* 2007;18(4):953-8.
9. Hirai H, Okumura A, Goto M, Katsuki T. Histologic study of the bone adjacent to titanium bone screws used for mandibular fracture treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(5):531-7.
10. Pinto CM, Asprino L, de Moraes M. Chemical and structural analyses of titanium plates retrieved from patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015.
11. Buckley MJ, Beckman EJ. Adhesive use in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2010;22(1):195-9.
12. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *J Soc Plast Eng* 1959;15:413– 7.
13. Verma D, Ahluwalia T. Cyanoacrylate tissue adhesives in oral and maxillofacial surgery. *J Indian Dent Assoc* 2002;73:171-5.
14. Melo WM, Maximiano WMA, Antunes AA, Beloti MM, Rosa AL, Oliveira PT. Cytotoxicity testing of methyl and ethyl 2-cyanoacrylate using direct contact assay on osteoblast cell cultures. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:35-41.
15. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:546–50.
16. Bouten PJM, Zonjee M, Bender J, Yauw STK, van Goor H, van Hest JCM, Hoogenboom R. The chemistry of tissue adhesive materials. *Progress in Polymer Science* 2014; 39(7): 1375-1405.
17. Avery BS, Ord RA. The use of butyl cyanoacrylate as a tissue adhesive in maxillo-facial and cranio-facial surgery. *Br J Oral Surg.* 1982 Jun;20(2):84-95.
18. Saska S, Hochuli-Vieira E, Minarelli-Gaspar AM, Gabrielli MFR, Capela MV, Gabrielli MAC. Fixation of autogenous bone grafts with ethyl-cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 180–186.
19. Mehta MJ, Shah KH, Bhatt RG. Osteosynthesis of mandibular fractures with n-butyl cyanoacrylate: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:393-396.

20. Vastani A, Maria A. Healing of intraoral wounds closed using silk sutures and isoamyl 2-cyanoacrylate glue: A comparative clinical and histological study. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:241-248.
21. Howard D, Whitehurst VE, Bingham R, Stanback J. The use of bucrylate to achieve hemostasis in tooth extraction sites. *Oral Surg* 1973;35(6):762-5.
22. Buric N. Use of N-butyl cyanoacrylate with etacryloxisulfolane (Glubran 2) surgical flapless closure of oroantral communication. *Implant Dent* 2013;22(3):238-43.
23. Cobb AR, Ahmad S, Kumar M. Use of n-butyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive to splint traumatised teeth in the emergency department. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(6):483-5.
24. Wilson AD, Mercer N. Use of Dermabond in cleft lip repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(6):1064-5.
25. Hile LM, Linklater DR. Use of 2-octyl cyanoacrylate for the repair of a fractured molar tooth. *Ann Emerg Med* 2006;47(5):424-6.
26. Bas B, Ozden B, Bekçioglu B, Sanal KO, Gülbahar MY, Kabak YB. Screw fixation is superior to N-butyl-2-cyanoacrylate in onlay grafting procedure: a histomorphologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(4):537-43.
27. dos Santos RL, Sampaio GA, Carvalho FG, Pithon MM, Guenes GM, Alves PM. Influence of degree of conversion on the biocompatibility of different composites in vivo. *J Adhes Dent* 2014;16(1):15-20.
28. Toriumi DM, Bagal AA. Cyanoacrylate tissue adhesives for skin closure in the outpatient setting. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(1):103-18.
29. Landegren T, Risling M, Persson JKE, Sondén A. Cyanoacrylate in nerve repair: Transient cytotoxic effect. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:705-12.
30. Thumwanit V, Kedjarune U. Cytotoxicity of polymerized commercial cyanoacrylate adhesive on cultured human oral fibroblasts. *Aust Dent J* 1999;44:248-52.
31. Esteves JC, Monteiro JM, Aranega AM, Betoni-Júnior W, Sonoda CK. Utilization of ethyl cyanoacrylate and 2-octyl cyanoacrylate adhesives for autogenous bone graft fixation: Histomorphometric study in rats. *J Oral Implantol* 2014;40(4):411-17.
32. Stein M, Hamacher R. Degradation of polybutyl 2-cyanoacrylate microparticles. *Int J Pharmaceutics* 1992;80:R11-13.
33. Inal S, Yilmaz N, Nisbet C, Güvenç T. Biochemical and histopathological findings of N-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(6):e14-7.
34. Pedrosa WF Jr, Okamoto R, Faria PE, Arnez MF, Xavier SP, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay bone graft remodeling. Part II: calvarial bone. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(11):1254-64.
35. Faria PE, Okamoto R, Bonilha-Neto RM, Xavier SP, Santos AC, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay iliac grafts remodeling. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(4):393-401.
36. de Oliveira-Neto PJ, Cricchio G, Hawthorne AC, Okamoto R, Sennerby L, Lungren S, Salata LA. Tomographic, histological, and immunohistochemical evidences on the use of n-butyl-2-cyanoacrylate for onlay graft fixation in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14(6):861-71.

37. Kandalam U, Bouvier AJ, Casas SB, Smith RL, Gallego AM, Rothrock JK, Thompson JY, Huang CYC, Stelnicki EJ. Novel bone adhesives: A comparison of bond strengths in vitro. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:1054-59.
38. Burger EA, Meshkini H, Lindeboom JA. One versus two titanium screw fixation of autologous onlay bone grafts in the anterior maxilla: A randomised histological pilot study. *Eur J Oral Implantol* 2011;4(3):219-25.
39. Johansson B, Grepe A, Wannfors K, Hirsch JM. A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 2001;30:157-61
40. Jensen J, Sindet-Petersen S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(12):1277-87.
41. Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M, Sacco R. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniofac Surg*. 2010;38:222-230.

Anexo A: Certidão do Comitê de Ética em Experimentação Animal



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
Faculdade de Odontologia
Campus de Araraquara

Comitê de Ética em Experimentação Animal-CEEA


CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nr. *09/2003* referente à pesquisa "*Etil-cianoacrilato (Super Bonder) em fixação de enxerto ósseo autógeno*" sob a responsabilidade de *Eduardo Hochuli Vieira* está de acordo com os Princípios Éticos em Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP em reunião de *06/03/2006*.

CERTIFICATE

We certify that the protocol *09/2003* referring to the research "*Ethyl-cyanoacrylate (Super Bonder) in autogenous bone graft fixation*" under responsibility of *Eduardo Hochuli Vieira* is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the Araraquara Dental School-UNESP Ethical Committee for Animal Research (CEEA) in *March 06, 2006*.

Araraquara, 06 de março de 2006


Prof. Dra. Maria Rita Brancini de Oliveira
Coordenadora do CEEA/FOAr/UNESP

Anexo B: Normas da Revista (International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery)

Guide for Authors

Would authors please note that the reference style for the journal has now changed. Please pay special attention to the guidelines under the heading "References" below

Authors wishing to submit their work to the journal are urged to read this detailed guide for authors and comply with all the requirements, particularly those relating to manuscript length and format. This will speed up the reviewing process and reduce the time taken to publish a paper following acceptance.

Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms> A comprehensive Author Support service is available to answer additional enquiries at authorsupport@elsevier.com. Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (ijoms@elsevier.com) and the corresponding author will be by e-mail.

Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page ([pdf version](#) or [word version](#)) to declare funding, conflict of interest and to indicate whether ethical approval was sought. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form ([pdf version](#) or [word version](#)) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were sought. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data
(2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content
(3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form. This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. ([pdf version](#) or [word version](#)) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Open access

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Ethics

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Patient confidentiality

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

Language Editing Services

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit http://www.elsevier.com/wps/find/authorhome_authors/languagepolishing or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions.

Article Types

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength

articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 5000 words and 30 references
- research papers: no more than 6000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 2000 words, 10 references and 4 figures
- case reports - no more than 2000 words, 10 references and 2 figures
- book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
- IAOMS announcements
- general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment. Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

Criteria for Publication

Papers that will be considered for publication should be:

- focused
- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
- well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
- Note the comment above relating to case reports.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

Presentation of Manuscripts

General points

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

Format

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: www.strobe-statement.org

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: www.consort-statement.org

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: www.prisma-statement.org

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- title page
- abstract
- text
- acknowledgements
- references
- tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

Title page

The title page should give the following information:

- title of the article
- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
- name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author

responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent

- sources of support in the form of grants
- key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in the running heads.

Abstract

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

Text

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section. There should be no mention of the institution where the work was carried out, especially in the Materials and Methods section.

Introduction

- Present first the nature and scope of the problem investigated
- Review briefly the pertinent literature
- State the rationale for the study
- Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
- Should be written in the present tense

Materials and Methods

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

Results

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

Discussion

- Discuss - do not recapitulate results
- Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data
- Show how results agree/contrast with previous work
- Discuss the implications of your findings
- State your conclusions very clearly

Headings: Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

Quantitative analysis: If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA, $F=2.34$; $df=3,46$; $P<0.001$). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

Abbreviations, symbols, and nomenclature: Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK).

The minus sign should be -.

If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of organisms should be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript. Microorganisms should be named according to the latest edition of the Manual of Clinical Microbiology, American Society of Microbiology.

Drugs: use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

References

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen¹⁴ showed..."; "each technique has advantages and disadvantages⁵⁻¹³." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al³⁷ identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see www.nlm.nih.gov.uk). When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476.

When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005

Book/monograph: Costich ER, White RP. Fundamentals of oral surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220.

Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: Fluorine chemistry. New York: Academic Press, 1965: 135.

Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> [Accessibility verified March 21, 2008]

Tables

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

Figures

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

Line illustrations: All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

Photographs and radiographs: Photomicrographs should show magnification and details of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

Size of photographs: The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free

from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.

Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will be provided, at no cost, with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html>. There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Instructions for Letters to the Editor

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary research or large clinical studies rather than a case report.
4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.
5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.
6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author for final approval of the edited version.
7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.
8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.