

**Bianca Bravim Bomfim**

***Regeneração óssea guiada com o uso de membrana de  
copolímero PLA/PGA em levantamento da membrana do seio  
maxilar. Estudo experimental com análises  
histomorfométrica e imunoistoquímica***

**Araçatuba - SP**

**2015**



**Bianca Bravim Bomfim**

***Regeneração óssea guiada com o uso de membrana de  
copolímero PLA/PGA em levantamento da membrana do seio  
maxilar. Estudo experimental com análises  
histomorfométrica e imunoistoquímica***

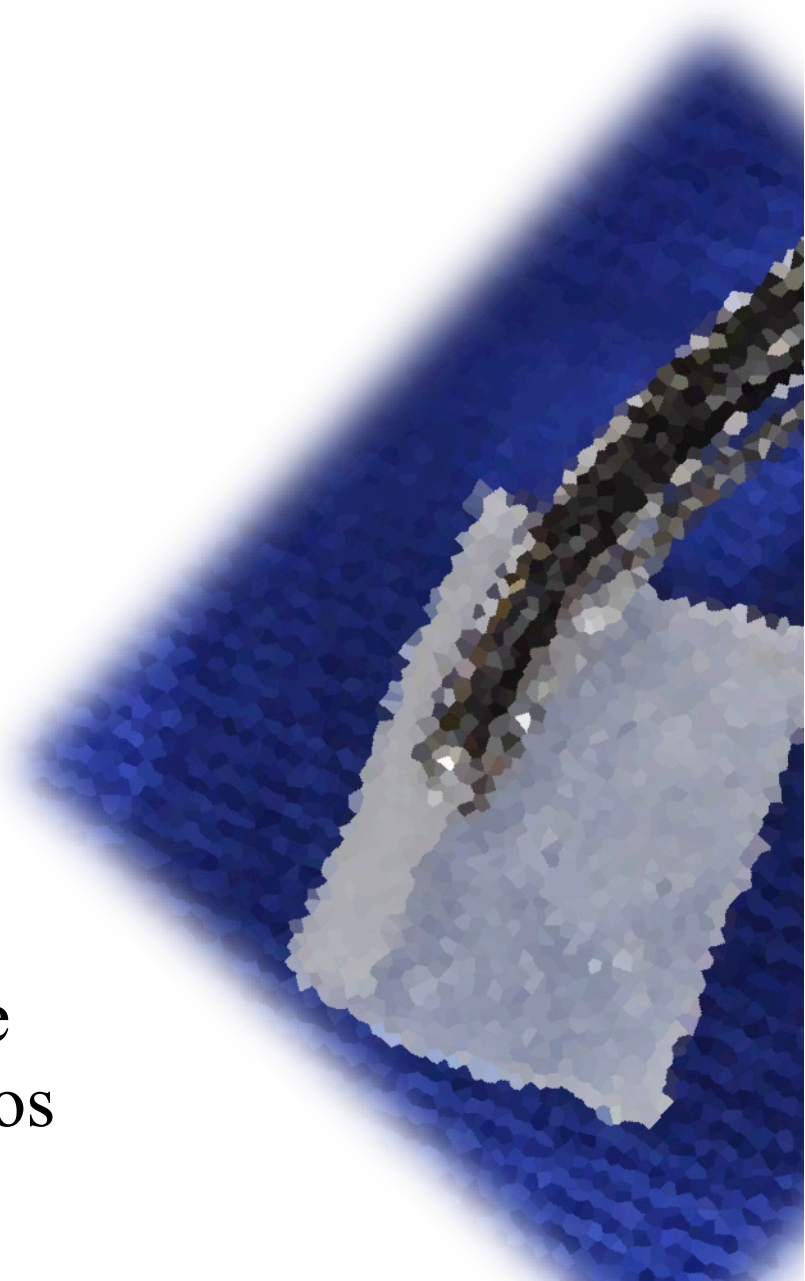
Tese apresentada à Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - FOA, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como pré-requisito para obtenção do título de “Doutor em Odontologia” - área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

**Orientador:** Prof. Adj. Idelmo Rangel Garcia Júnior.

**Araçatuba - SP**

**2015**

Dedicatória e  
Agradecimentos



## DEDICATÓRIA

Ao meu marido Rafael dos Santos Bomfim por todo apoio e amor e a minha filha Ana Bravim Bomfim por apenas existir.

## AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me proporcionado a oportunidade de estar realizando um sonho;

À minha querida mãe Ana Maria Bravim Souza por ser a mulher mais maravilhosa, batalhadora e guerreira que já conheci. Não tenha dúvida que todas as vitórias que já obtive foram inspiradas no seu sucesso e na pessoa que você representa para mim. Te amo !

Ao meu querido pai Dauster Souza, a você apenas resta dizer muito obrigada por sempre acreditar em mim e ter me proporcionado ao longo da minha vida não só um grande amor como também um belo exemplo de ser humano. Te amo e te amarei para sempre! Tenho certeza que ainda nos encontraremos.

À minha querida irmã Patrícia Bravim Souza, se eu pudesse pedir à Deus mais uma irmã pediria uma cópia sua pois acredito que não exista no mundo uma irmã melhor que a minha. Te amo!

Ao meu marido Rafael dos Santos Bomfim obrigado por me amar nos momentos mais difíceis e tenho certeza que toda essa minha jornada teria sido muito mais difícil sem você ao meu lado. Te amo!

A minha filha Ana Bravim Bomfim que apesar de tão pequena, compreende a minha ausência com muito amor e carinho. Te amo para sempre!!!!

Ao meu orientador Dr. Idelmo Rangel Gracia Junior, obrigado por tanta paciência e carinho. Saiba que fiz de tudo para ser sua melhor aluna e sou eternamente grata pelos seus ensinamentos!!

Aos Professores Sérgio Gonçalves e Martha Salim que se deslocaram de suas casas para abrilhantarem a minha defesa com tanto carinho e amor. Muito obrigada pela sua confiança e dedicação. Nunca esquecerei o que fizeram por mim!!!

Aos Professores Roberta Okamoto e Wilson Roberto Poi pelo aceite do emu convite e o carinho e confiança que demonstraram. Agradeço toda a ajuda e acreditem que minha admiração por vcs só aumentou.

A meu querida amiga Sabrina Ferreira não tenho palavras para te agradecer por tudo o que você me ajudou e ainda me ajuda. Te amo muito!!!!

Ao Prof. Roberto Prado, meu eterno professor!!! Obrigada pelo carinho e confiança em todos esses anos!!!!

Ao meu sócio e principalmente amigo Thiago Almada! Saiba que você é muito importante na minha vida!!!!

A professora Silvia Alencar!!!! Obrigada por aceitar o meu convite!!! Você não tem ideia de como me ajudou!!! Muito obrigada!!!

Aos meus colegas de doutorado e de mestrado pois sem vocês tudo teria sido mais difícil!!!

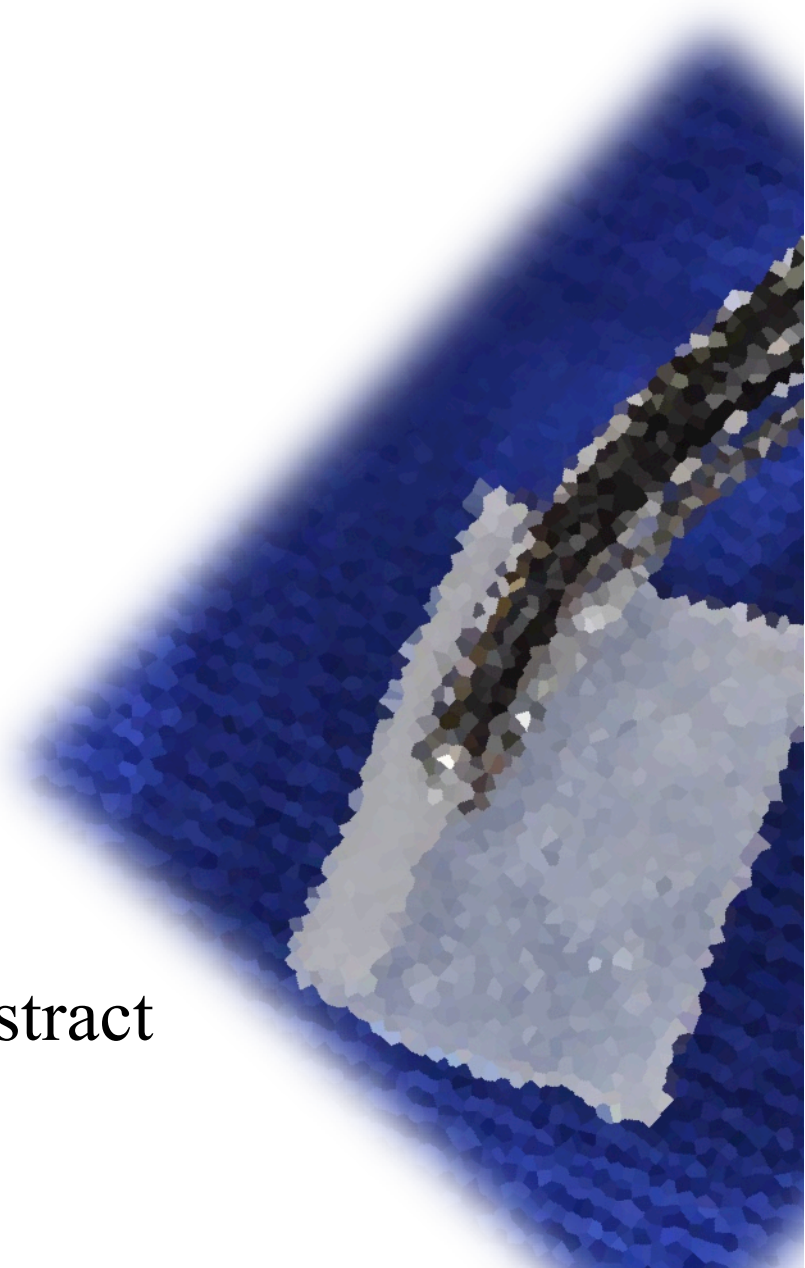
A todos os professores e professoras da pós-graduação pela paciência e pelo conhecimento transmitidos!! Muito obrigada!!!

As funcionária da pós-graduação, Lilian, Valéria e Cristiane por estarem sempre solícitas e carinhosas com meus pedidos e prazos!!! Vocês são muito especiais para mim!!!!

Agradeço aos funcionários do biotério e do laboratório o carinho e a ajuda imprescindível para a obtenção do meu sucesso.

Agradeço a todos que apesar de não terem sido citados, contribuíram direta ou indiretamente para a realização dessa tese. Muito obrigada!

Resumo e Abstract



Bomfim BB. Regeneração óssea guiada com o uso de membrana de copolímero PLA/PGA em levantamento da membrana do seio maxilar. Estudo experimental com análises histomorfométrica e imunoistoquímica [tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2015.

## RESUMO

A utilização de biomateriais em implantodontia, principalmente em casos em que o leito receptor do implante apresenta quantidade e qualidade ósseas inadequadas, se torna importante. Diversos estudos mostram a possibilidade do usar copolímeros de PLA/PGA, no entanto, estes mesmos estudos mostram que a proporção de PLA e PGA irá influenciar a taxa de degradação do copolímero. Portanto, objetivo desse estudo foi avaliar o comportamento biológico do copolímero de PLA/PGA como substitutos ósseos para técnica de levantamento da membrana do seio maxilar por meio de análises histomorfométrica e imunoistoquímica. Vinte coelhos machos, branco, da raça Nova Zelândia, cada um pesando cerca de 3,0 kg, foram utilizados e foram divididos em dois grupos de acordo com o material de preenchimento do seio: grupo coágulo (GC) e grupo copolímero (GP). Foi realizado descolamento bilateral da membrana sinusal com períodos de eutanásia aso 3, 10, 20 e 40 dias para as análises histomorfométricas e imunoistoquímica para a expressão de osteocalcina (OC). De uma forma geral, para todas as variáveis avaliadas, a diferença estatisticamente significativa mostrou-se entre 3 e 10 dias pós-operatórios ( $p < 0,05$ ), como pode ser demonstrado também na expressão de OC. Foi possível concluir que o copolímero PLA/PGA mostrou-se capaz de conduzir o processo de formação óssea, mantendo o volume inicial, impedindo o colapamento da membrana com a parede do seio, como pode ser observado em GC.



Palavras chaves: Seio Maxilar, Enxertos Ósseos, Polímero, Coelho.

Bomfim BB. Guided bone regeneration by using membrane copolymer PLA / PGA lifting the maxillary sinus membrane. Experimental study with histomorphometric analysis and immunohistochemistry [thesis]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2015.

## **ABSTRACT**

The use of biomaterials in dental implantology, especially in cases where the receptor region of implant has inadequate bone quantity and quality, becomes important. Several studies have shown the possibility to use copolymers of PLA / PGA, however these same studies show that the proportion of PLA and PGA copolymer will influence the degradation rate. So the aim of this study was to evaluate the biological behavior of PLA / PGA copolymer as bone substitutes for lifting technique of the maxillary sinus membrane through histomorphometric and immunohistochemical analyzes. Twenty male rabbits, white, New Zealand race, each weighing about 3.0 kg, were used and were divided into two groups in accordance with within the filling material: Clot group (CG) and a copolymer group (PG) . Were realized the bilateral sinus lift of rabbits and inserted the respective materials with euthanasia periods as 3, 10, 20 and 40 days for histomorphometric and immunohistochemical analysis for the expression of osteocalcin (OC). In general, for all variables, a statistically significant difference was shown between 3 and 10 days postoperatively ( $p < 0.05$ ), as can be demonstrated also in OC expression. It was concluded that the PLA / PGA copolymer was shown to be able to conduct the process of bone formation, maintaining the initial volume, preventing the collapse of the membrane with the sinus wall, as can be observed in GC.

Key words: Maxillary sinus , Bone Grafts , Polymer , Rabbit

Listas e Sumário



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Procedimento cirúrgico de divulsão da membrana sinusal e enxerto. A: tricotomia, B: anti-sepsia com PVPI, C: incisão linear sobre o dorso nasal, descolamento e exposição da área, D: delimitação das janelas ósseas, E: osteotomia, divulsão da membrana sinusal e preenchimento estontendo com coágulo, F e G: membrana de PLA/PGA, H: enxertos de membrana de PLA/PGA, e I: sutura da ferida cirúrgica..... 47
- Figura 2 - Cortes coronais em HE, 1,25X dos seios maxilares; à direita o grupo GC e à esquerda GP aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias..... 48
- Figura 3 – A, B, e C: GC aos 3 dias evidenciando a presença de coágulo no interior do seio maxilar, descolamento da membrana do seio e lâmina óssea da parede anterior do seio osteotomizada e descolada. Tricrômio Masson, 63X..... 49
- Figura 4 – A, B, C e D: GP aos 3 dias evidenciando a presença de polímero no interior do seio maxilar. Tricrômio Masson, 63X..... 49
- Figura 5 - A e B: GP aos 3 dias evidenciando a presença de polímero no interior do seio maxilar, a membrana descolada e processo inflamatório crônico. Tricrômio Masson 63X..... 50
- Figura 6 - A, B e C: GC aos 10 dias evidenciando trabéculas ósseas mais espessas, a manutenção do volume no seio maxilar com grande atividade de formação óssea com quase toda a área já formada por osso. Tricrômio Masson, 63X..... 50

Figura 7 -	A, B e C: GP aos 10 dias evidenciando a manutenção do volume do seio maxilar com intensa atividade de formação óssea, ossificação endocondral devido a pouca atividade vascular com poucas células enfileiradas. Tricrômio Masson 63X.....	51
Figura 8 -	A, B, C e D: GP aos 10 dias evidenciando trabéculas ósseas mais finas que em GC, presença de tecido cartilaginoso e polímero sendo absorvido por células gigantes. Tricrômio Mason, 63X.....	51
Figura 9 -	A e B: GC aos 20 dias evidenciando uma remodelação óssea mais rápida, com a presença de trabéculas ósseas espessas configurando processo final de ossificação e a manutenção do volume. Tricrômio Masson, 63X.....	51
Figura 10 -	A, B e C: GP aos 20 dias evidenciando um processo de reparo mais lento, com volume do seio maxilar mantido, um processo inflamatório crônico com polímero parcialmente fagocitado. Observamos diferença entre o processo de ossificação entre o polímero e o coágulo, alguns seios maxilares apresentavam um processo mais lento com presença de tecido conjuntivo fibrótico no vigésimo dia. Tricrômio Masson, 63X.....	52
Figura 11 -	A, B e C: GC aos 40 dias evidenciando formação óssea presente e finalização do processo de formação óssea. Tricrômio Masson, 63X.....	53
Figura 12 -	A, B, C e D: GP aos 40 dias evidenciando formação óssea e presença de tecido fibrótico. Tricrômio Masson, 63X.....	53

Figura 13 -	Gráfico das médias das variáveis analisadas em GC e GP.....	54
Figura 14 -	GC aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias do grupo GC, evidenciando a marcação de OC (250X).....	55
Figura 15 -	GP aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias do grupo GP, evidenciando a marcação de OC (250X).....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Valores mensurados percentuais das variantes analisadas em GC e GP.....	56
------------	---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

**PLA- Ácido polilático**

**PGA- Ácido poliglicólico**

**GC- Grupo coágulo**

**GP- Grupo polímero**

**OC- Osteocalcina**

**PVPI- Polivinil pirrolidona iodo**

**SA- Subantral**

**COBEA- Comitê Brasileiro de Experimentação Animal**

**n- Número**

**EDTA- Ácido Etileno Diamino Tetracético**

**JPEG- Joint Photographics Experts Group**

**NIH- National Institutes of Health**

**DBA- Diaminobenzidina**

**ANOVA- Análise de Variância**

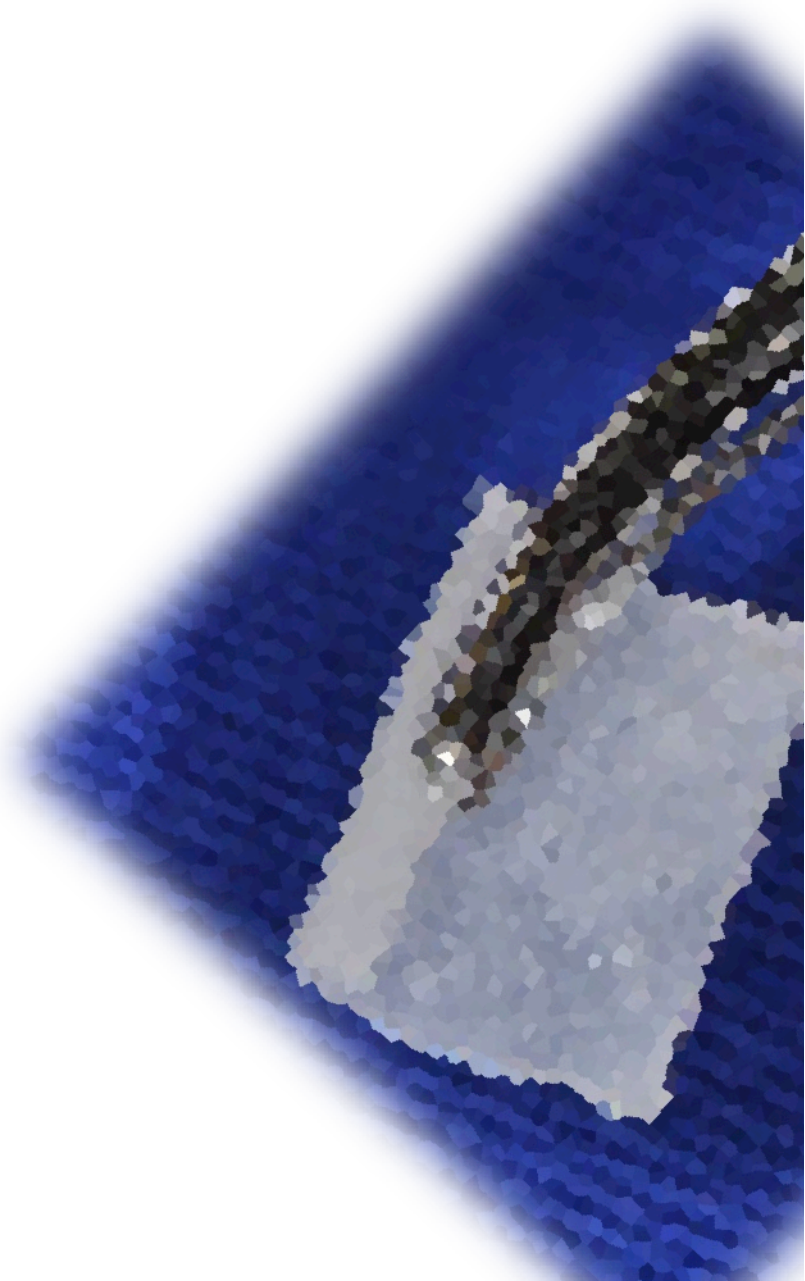


## SUMÁRIO

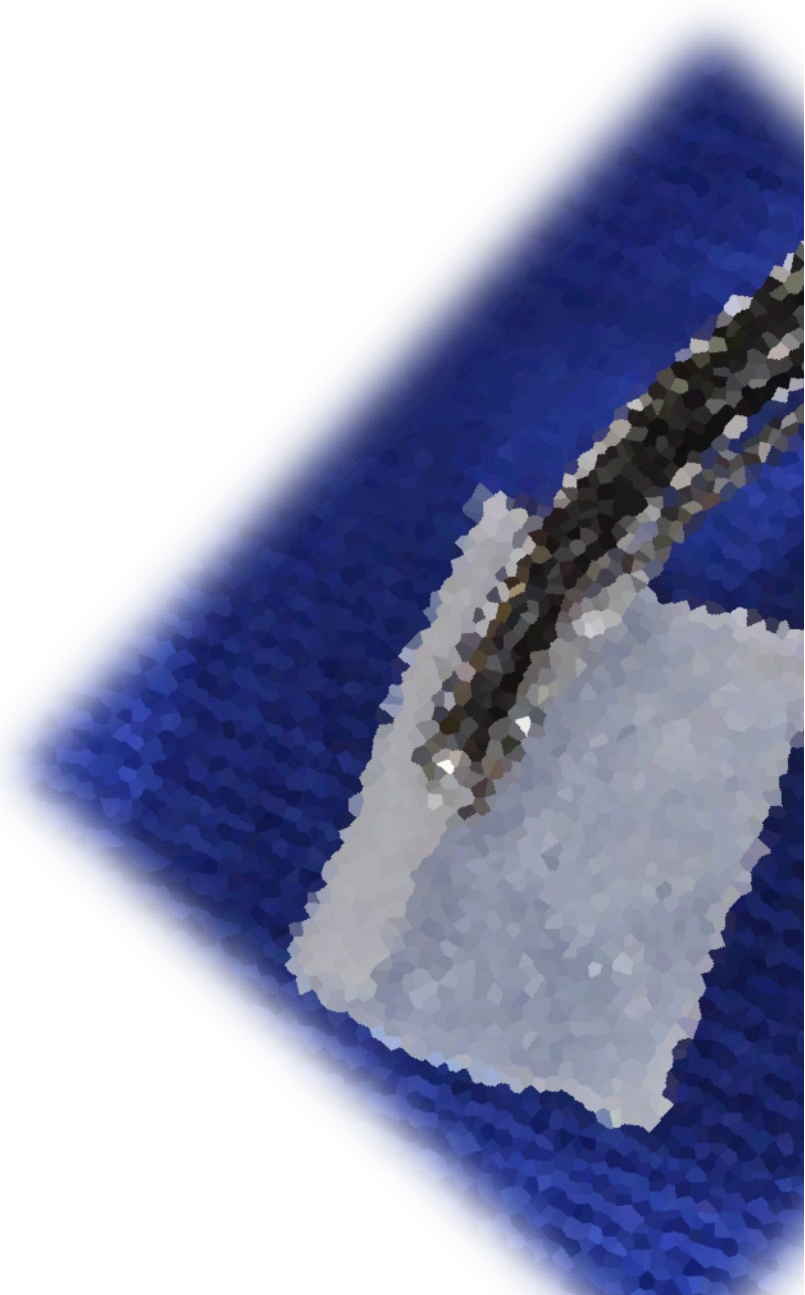
I	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
II	<b>PROPOSIÇÃO</b> .....	23
III	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
	Delineamento Experimental.....	25
	Copolímero PLA-PGA.....	25
	Procedimento cirúrgico.....	26
	Elevação da membrana do seio maxilar.....	26
	Eutanásia e Coleta do Material.....	28
	Análise Histomorfométrica.....	28
	Análise Imunohistoquímica.....	29
	Análise Estatística.....	30
IV	<b>RESULTADOS</b> .....	32
	Análise Histológica.....	32
	Análise Histométrica.....	33
	Análise Imunoistoquímica.....	34
V	<b>DISCUSSÃO</b> .....	36
VI	<b>CONCLUSÃO</b> .....	39
VII	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
	<b>FIGURAS E TABELAS</b> .....	47
	<b>ANEXO I –COMITE DE ÉTICA</b> .....	57
	<b>ANEXO II – Normas IJOMS</b> .....	58

Regeneração óssea guiada com o uso de membrana de copolímero PLA/PGA em levantamento da membrana do seio maxilar.

Estudo experimental com análises histomorfométrica e imunoistoquímica



# Introdução



## I. INTRODUÇÃO

Os implantes dentários surgiram como uma forma de reabilitação estético-funcional de pacientes que tiveram perdas dentárias 1-3. No entanto a reabilitação da região posterior da maxila tornou-se um grande desafio ao longo dos anos 4. Isso ocorre pois com a perda dentária temos a pneumatização do seio maxilar causando a atrofia desse osso 5. Este fato tem como consequência a impossibilidade de instalação de implantes osseointegráveis pois estes não apresentarão estabilidade suficiente para ancoragem protética de forma adequada. Dessa forma, ao longo de muitos anos, diversos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de reabilitar o seio maxilar através da inserção de diferentes tipos de materiais para enxerto, permitindo a elevação dessa mucosa e aumento da espessura óssea no local favorecendo a instalação de implantes 6-9. Estes estudos permitem até hoje a reabilitação mastigatória de pacientes que tiveram perdas dentárias na região posterior da maxila.

Misch<sup>10</sup> relatou diversos métodos cirúrgicos para a abordagem do seio maxilar incluindo enxertos sinusais para aumentar essa altura óssea. Dentre essas técnicas podemos ressaltar a realização de enxertos através da abertura da parede lateral do seio e colocação simultânea ou tardia de implantes 11-13. Essa abordagem do seio maxilar em 1987 foi organizada por Mich baseada na quantidade de osso abaixo do antro separando-os em quatro categorias diferentes: SA1-abordagem tradicional de implantes; SA2-levantamento da membrana do seio maxilar através da osteotomia e SA3 e SA4-enxerto no soalho do seio maxilar previamente ao implante. Tatum<sup>11,14</sup> introduziu o levantamento de seio maxilar com osso de costela autógeno em bloco para suportar a instalação de implantes. Desenvolveu também um procedimento de “Caldwell-Luc” modificado para levantamento da membrana sinusal e elevação subantral.

No período de 1974 e 1979 o principal material de enxerto para o procedimento sinusal era osso autógeno. Estes estudos foram comprovados tanto por Tatum<sup>14</sup> como também por Boyne e James<sup>6</sup> relatando o uso de enxerto autógeno em seios maxilares. Dessa forma ao longo dos anos o enxerto autógeno foi muito estudado e como conclusão temos esse enxerto sendo considerado como padrão ideal para técnicas de enxertia <sup>15</sup>. Goldberg e Stevenson<sup>16</sup> relataram o enxerto autógeno como sendo o único com osteoblastos e com capacidade de formação óssea através da presença de proteína morfogênicas ósseas. Diversas regiões são utilizadas para remoção de enxerto autógeno dentre elas temos: crista ilíaca anterior, calvária, tibia, mento, região retromolar da mandíbula, tuberosidade. No entanto Hench<sup>17</sup> e Sbordone<sup>18</sup> verificaram que como desvantagem na obtenção desses enxertos temos a necessidade de mais um sítio cirúrgico e em alguns casos limitada disponibilidade e aumento de morbidade.

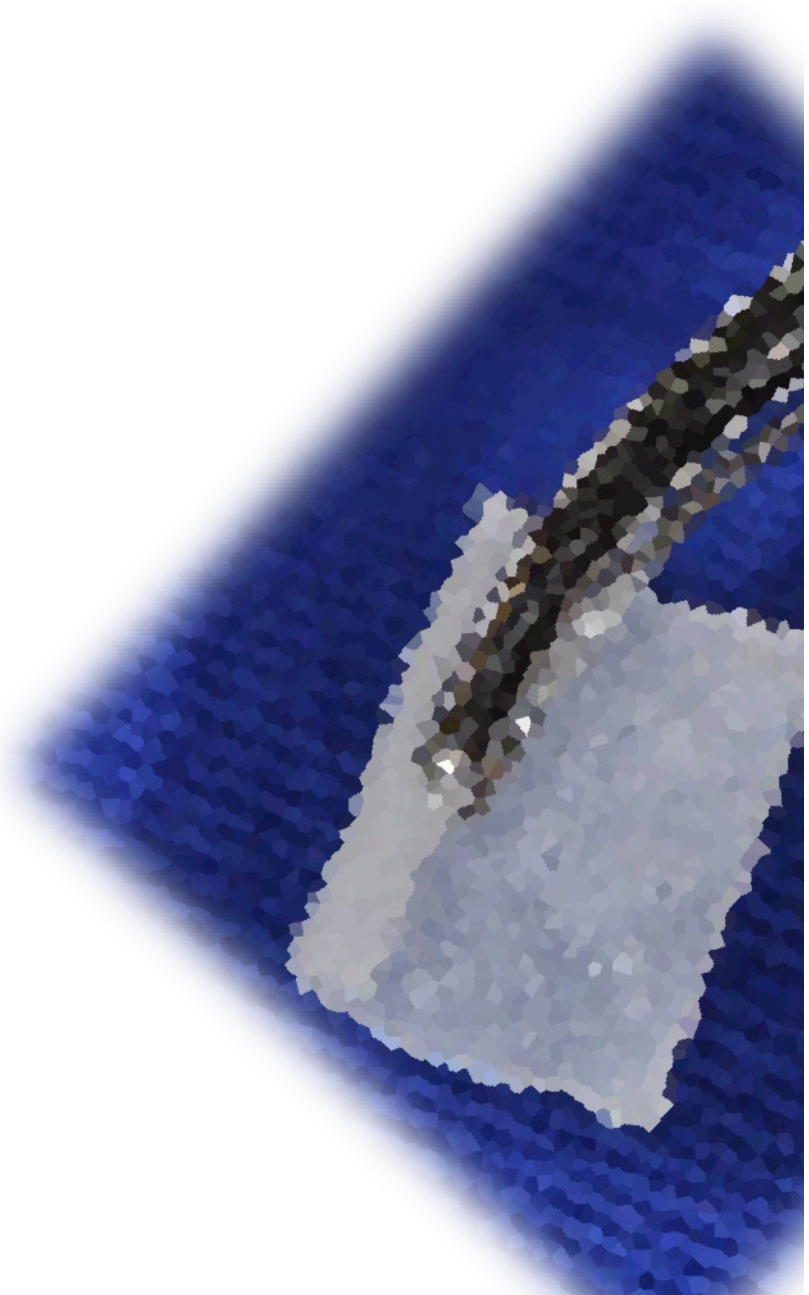
Jensen<sup>13</sup> através de sua publicação relata consenso obtido em uma conferência para estudo do levantamento do seio maxilar e observa que diferentes materiais estavam sendo estudados para enxertia do seio maxilar. Potter e Ellis<sup>19</sup> descreveram como propriedades de um material para enxerto ósseo as seguintes características: ser inerte, biocompatível, não alergênico, não cancerígeno, de custo razoável, possibilidade de esterilização, fácil manipulação, boa estabilidade e ser radiopaco. Park e Lakes<sup>20</sup> descrevem uma divisão dos biomateriais em: metais (titânio, aço inoxidável, ligas de cromo e cobalto e ouro), polímeros (nylon, siliconas, Teflon®, Dacron®), cerâmicas (óxido de alumínio e hidroxiapatita) e compósitos.

Pietrzak<sup>21</sup> destacou o uso de polímeros bioabsorvíveis, compostos por macromoléculas e com boa biocompatibilidade e ótimas propriedades biomecânicas e fácil manipulação. Alguns autores têm relatado como o polímero biodegradável mais comum os poli hidroxí-ésteres, destacando-se o ácido polilático, poliglicólico e seus copolímeros (PLA/PGA) <sup>22-26</sup>. Matsumoto<sup>27</sup> observou como maior vantagem do uso

desses materiais a não necessidade de remoção após a sua implantação, evitando o segundo procedimento cirúrgico. A literatura vem demonstrando a apresentação desse material de diferentes formas, tais como dispositivos de fixação 28,29, membranas 30,31, substitutos ósseos, carregadores para alterar fatores de crescimento, proteínas morfogenéticas ósseas ou proteínas de adesão 32,33.

Imbronito et al<sup>34</sup> e Rimondini et al<sup>35</sup> enumeram algumas propriedades desses materiais bem como o benefício do uso em humanos e animais, podemos ressaltar a sua biocompatibilidade, biodegradação e propriedades osteocondutoras, funcionando como arcabouço para substituição da matriz extracelular. Gatti et al<sup>36</sup> determinou através de estudos que o PGA apresenta uma degradação muito mais rápida (cerca de 2 meses) do que o PLA (até 12 meses), em estudos com coelhos. Diversos fatores influenciam as alterações no período de degradação dos polímeros, Blanco-Pietro<sup>37</sup> enumerou esses fatores da seguinte forma: estrutura química e composição do sistema; distribuição da massa molecular dos polímeros; presença de monômeros e oligômeros; tamanho e forma da superfície do sistema e morfologia dos componentes do sistema. Dentro desse contexto é que a utilização de biomateriais em implantodontia, principalmente em casos em que o leito receptor do implante apresenta quantidade e qualidade ósseas inadequadas, se torna importante. Dessa forma podemos determinar que a proporção de PLA e PGA irá influenciar a taxa de degradação. Alguns autores como Piattelli et al<sup>38</sup>, Holy et al<sup>39</sup> e Nair e Schug<sup>40</sup> descreveram o uso benéfico desses copolímeros em animais e humanos mas restam muitas dúvidas ainda quanto ao processo de formação óssea. Estudos vêm sendo realizados através do preenchimento de alvéolos pós-exodontia com esses biomateriais 41.

Proposição

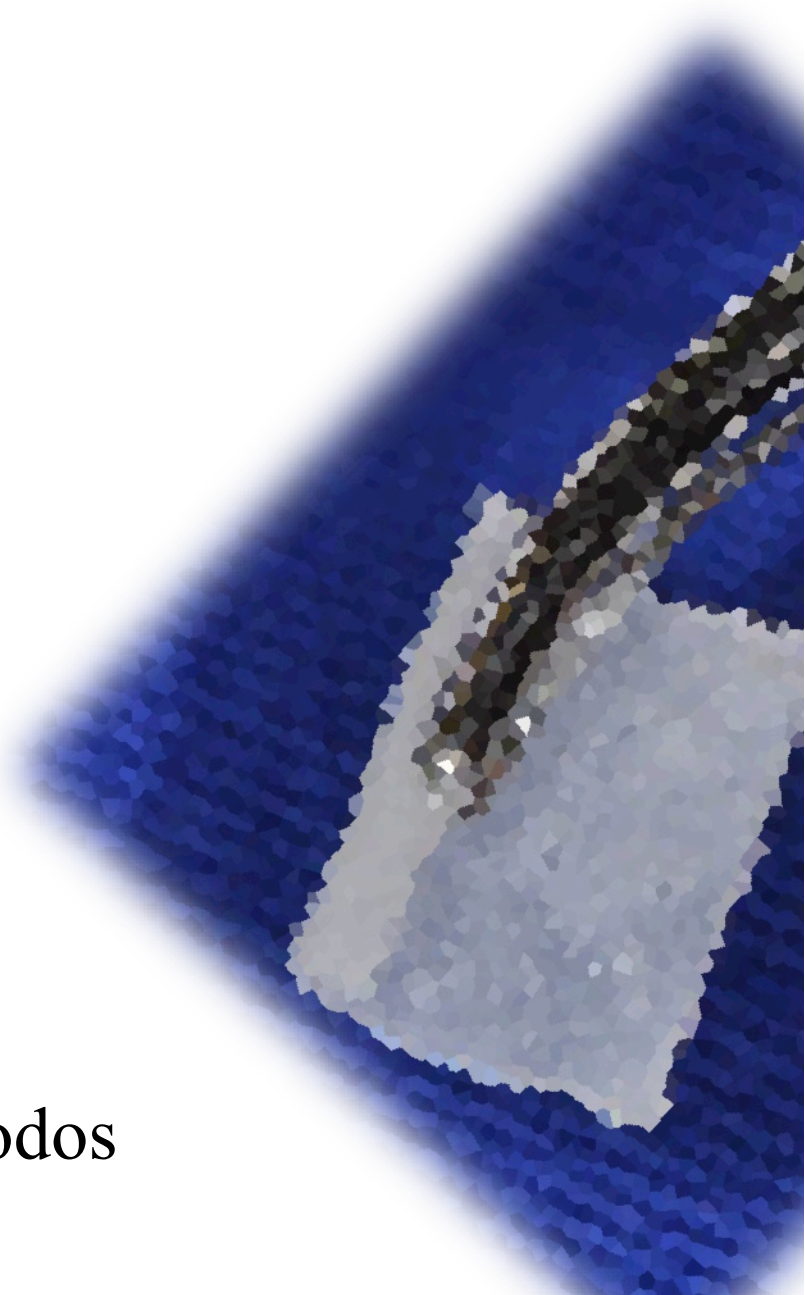


## **II. PROPOSIÇÃO**

O objetivo desse estudo foi avaliar o comportamento biológico do copolímero de PLA/PGA na forma de uma membrana como substitutos ósseos para técnica de levantamento da membrana do seio maxilar por meio de análises histomorfométrica e imunoistoquímica.



## Materiais e Métodos



### III. MATERIAIS E MÉTODOS

#### *Delineamento Experimental*

Foram utilizados para a realização deste estudo 20 (vinte) coelhos da raça Nova Zelândia, variação “*albinus*”, machos, adultos, com idade aproximada de 5 meses e peso corporal entre 3 a 4Kg. Os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, UNESP em gaiolas individuais, em ambiente climatizado, e alimentados com ração sólida padrão (Ração Procoelho, Primor®, Jaguaré, São Paulo, Brasil) e água “*ad Libitum*”, durante todo o experimento. Este estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos para a Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOA-UNESP (2012-01100) (Anexo 1).

Os animais tiveram os seios maxilares acessados bilateralmente e foram divididos nos seguintes grupos experimentais:

- **Grupo Controle (GC):** após o procedimento de elevação da membrana sinusal o seio maxilar foi preenchido espontaneamente por coágulo sanguíneo (n=5 seios maxilares).
- **Grupo Copolímero (GP):** após o procedimento de elevação da membrana sinusal o seio maxilar foi preenchido com a membrana de copolímero PLA/PGA (n=5 seios maxilares)

#### *Copolímero PLA-PGA*

O copolímero consistiu em uma mistura de ácido láctico e ácido glicólico. O pH da solução foi controlado adicionando solução tampão. O método utilizado foi o dos precursores poliméricos ou mais conhecido como método Pechini, uma técnica que

pode ser aplicada no desenvolvimento de materiais avançados 42. O processo é baseado na capacidade que certos ácidos orgânicos, como os ácidos cítrico, láctico e o glicólico, possuem de formarem quelatos. Estes quelatos podem esterificar quando aquecidos com um polialcool e polimerizar a temperaturas mais elevadas formando uma resina.

### *Procedimento Cirúrgico*

Inicialmente os animais foram mantidos em jejum pré-operatório de 8 horas. A anestesia realizada por administração via intramuscular de cloridrato de ketamina a 1% (Vetaset® – Fort Dodge, Saúde Animal LTDA, Campinas, São Paulo, Brasil), na dose de 10mg/Kg, e do cloridrato de xilazina a 2% (Dopaser® – Laboratório Calier do Brasil Ltda, São Paulo, Brasil), 5mg/Kg. Foi realizada uma complementação anestésica com a infiltração de solução de cloridrato de mepivacaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre 100®, DFL LTDA, Rio de Janeiro, Brasil) na dosagem de 0,3 ml/Kg na linha mediana do dorso nasal.

### *Elevação da membrana do seio maxilar*

Após prévia tricotomia e anti-sepsia pré-operatória no dorso nasal por fricção de gaze embebida em polivinil pirrolidona iodo degermante a 10%, com 1% de iodo ativo (PVP-I 10%, Riodeine®, Rioquímica, São José do Rio Preto) associado ao polivinil pirrolidona iodo tópico a 10%, com 1% de iodo ativo (PVP-I 10%, Riodeine®, Rioquímica, São José do Rio Preto), o osso nasal foi acessado (Fig 1A e 1B). O protocolo cirúrgico utilizado para o acesso a cavidade sinusal do animal foi o estabelecido por Asai, Shimizu e Ooya<sup>43</sup>. Uma incisão linear de 5 cm foi feita na linha mediana do dorso nasal. A pele e o periósteo foram cuidadosamente descolados e

devidamente afastados o suficiente para a exposição do osso nasal e a da sutura nasoincisa (Fig 1C). Após exposição, uma janela circular de 5 mm de diâmetro foi confeccionada bilateralmente a linha mediana do dorso nasal, aproximadamente a 2 cm anterior a sutura nasofrontal e a 1 cm lateralmente a linha média. Este procedimento foi realizado sobre abundante irrigação com solução salina fisiológica estéril a 0.9% (Darrow, Rio de Janeiro, Brasil), com a utilização de uma broca trefina de 5 mm de diâmetro (Neodent®, Curitiba, Paraná, Brasil) para a demarcação da área e uma broca diamantada esférica nº 1011 (KG Sorensen®, Cotia, São Paulo, Brasil) para a finalização das osteotomias, ambas montada em contra-ângulo redutor de 20:1 (Kavo® do Brasil, Joinville, Brasil), que por sua vez estava conectado a um motor elétrico rotação controlada (modelo BLM 600 plus, Driller®, Jaguaré, São Paulo, Brasil) a uma velocidade de 1500 rpm. A membrana sinusal foi cuidadosamente divulsionada com curetas especiais (Neodent®, Curitiba, Paraná, Brasil) para garantir que sua integridade física fosse mantida (Fig 1D). Com o auxílio das mesmas curetas, o seio maxilar foi preenchido com coágulo sanguíneo (Fig 1E) ou membrana de PLA/PGA (Fig 1F, 1G e 1H). Finalizado o enxerto, o retalho total foi reposicionado, a sutura realizada com fio Poliglactina 910 5-0 (Vicryl 5-0®, Ethicon, Johnson&Johnson, São José dos Campos, Brasil) por pontos interrompidos simples (Fig 1I). No pós-operatório imediato os animais receberam a administração intramuscular de pentabiótico (Fort Dodge Saúde Animal Ltda, São Paulo, Brasil) na dosagem de 0,1ml/Kg e de dipirona sódica (Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda, São Paulo, Brasil) na dosagem de 1mg/Kg/dia, sendo a primeira dose no pós-operatório imediato e as demais nos 2 dias consecutivos. Os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, UNESP em gaiolas individuais, em ambiente climatizado, e alimentados com ração sólida padrão (Ração Procoelho, Primor®, Jaguaré, São Paulo,

Brasil) e água “*ad Libitum*”, até a eutanásia animal nos períodos de 3, 10, 20 e 40 dias pós-operatórios.

#### *Eutanásia e Coleta do Material*

Os animais foram sacrificados por excesso de anestésico aos 3, 10, 20 e 40 dias pós-operatórios do procedimento de elevação da membrana do seio maxilar. Após a eutanásia, o complexo nasal incluindo as cavidades sinusais foi removido em bloco e o tecido mole superficial eliminado, deixando apenas o perióstio. As peças foram fixadas em formol neutro 10% tamponado (Reagentes Analíticos®, Dinâmica Odonto-Hospitalar Ltda, Catanduva, SP, Brasil) por 48 horas.

#### *Análise Histomorfométrica*

Após fixação em formol, as peças foram descalcificadas em EDTA 20% (Ácido Etileno Diamino Tetracético, Merck, dissolvido em água MilliQ) com trocas semanais por um período de 10 semanas, à temperatura ambiente. Após o período de descalcificação o material foi desidratado utilizando uma sequência crescente e gradativa de alcoóis 70, 80, 90, 95 e 100, com troca de solução a cada 1 hora, em agitador orbital (KLine CT – 150®, Cientec – Equipamentos para Laboratório, Piracicaba, SP, Brasil). Após estas etapas, realizou-se a diafanização com xilol para posterior inclusão em parafina. Após a inclusão, as peças foram cortadas em cortes com 6 µm de espessura montados em lâminas de vidro. Foram obtidos cortes seriados no sentido coronal da porção central do defeito cirúrgico. As lâminas então foram coradas com hematoxilina e eosina (HE Merck & Co., Inc., NJ, EUA) e Tricrômio Masson (HE Merck & Co., Inc., NJ, EUA). As amostras foram codificadas e, após calibração, um único examinador realizou as análises e o mesmo desconhecia o

respectivo grupo da secção. As lâminas coradas foram fotografadas em lupa óptica (LeicaR® DMLB, Heerbrugg, Suíça) em aumento de 1,25X e microscópio óptico (LeicaR® DMLB, Heerbrugg, Suíça) em aumento de 250X, acoplada a uma câmara de captação de imagem (LeicaR® DC 300F microsystems ltd, Heerbrugg, Suíça) e conectado a um microcomputador Core i3 com um software analisador de imagens digitalizadas, Axio Vision 4.7.1® (Software de Processamento e Análise de Imagens, Carl Zeiss by Imaging Associates Ltd, Jena, Deutschland). As imagens digitalizadas foram gravadas em arquivos JPEG para serem analisadas. As imagens capturadas em 1,25X foram utilizadas na avaliação da área aumentada, definida como o espaço bruto conquistado pelo descolamento da membrana sinusal, este, portanto, circundado pelas paredes óssea do seio maxilar e pela membrana sinusal. Para isso, foi utilizado o software de manipulação de imagens *ImageJ*® (*National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, EUA*) e por meio de uma ferramenta de desenho livre, a área foi delimitada e calculada em mm<sup>2</sup>. Os dados obtidos foram tabulados no Excel® para análise estatística. As imagens capturadas em 250X foram utilizadas para analisar a porcentagem de tecido ósseo. Para isso, três áreas de cada seio maxilar foram sistematicamente selecionadas da região da janela cirúrgica, da região central da área aumentada e da região adjacente à membrana sinusal. O cálculo da porcentagem óssea foi realizado utilizando a Grade de Merz. Uma grade de 100 pontos foi sobreposta a cada imagem e a diferenciação entre tecido ósseo foi realizada para cada ponto da grade. Os dados obtidos foram tabulados no Excel® para análise estatística.

### *Análise Imunoistoquímica*

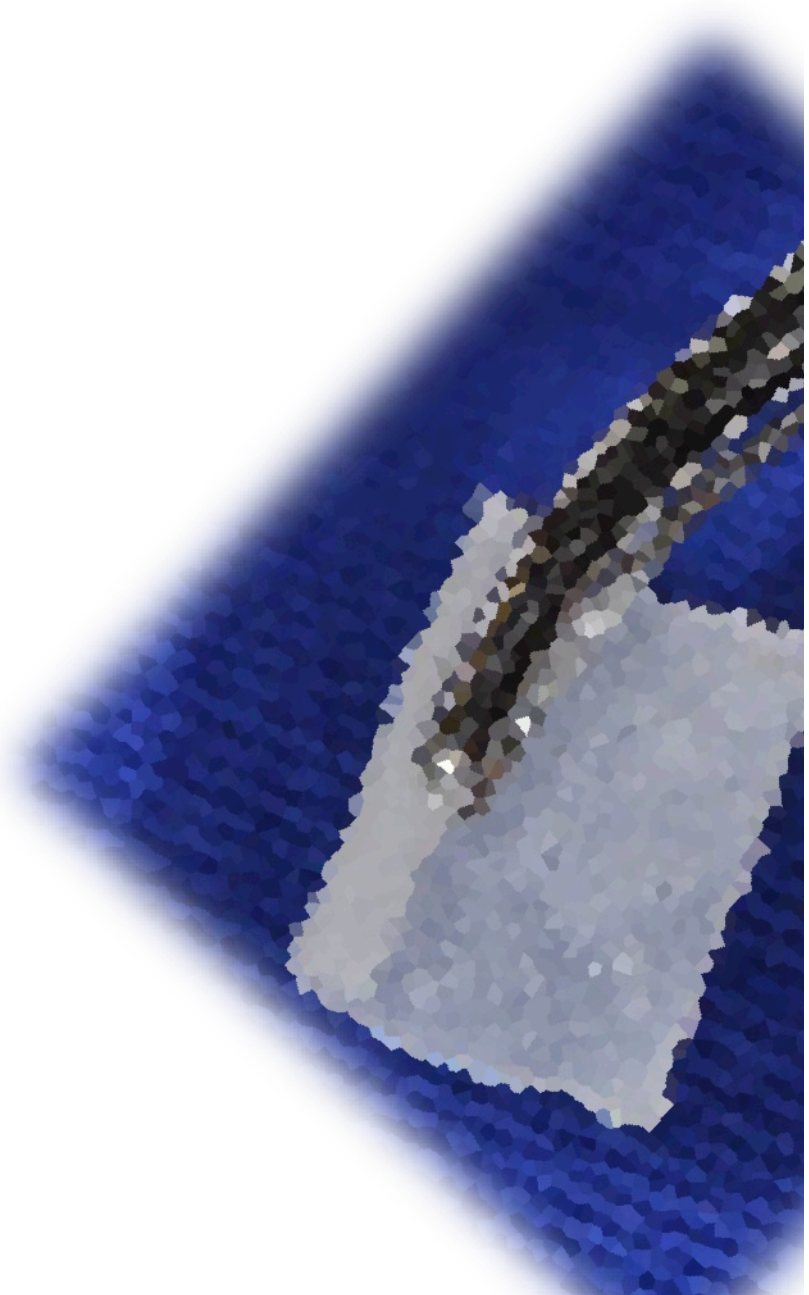
O anticorpo primário utilizado foi osteocalcina (OC, Goat anti-oc – Santa Cruz Biotechnology). O método de detecção usado foi por imunoperoxidase, utilizando como cromógeno a 3,3 diaminobenzidina (DAB – Sigma, St. Louis, MO, USA). O anticorpo

secundário biotilado foi o anti-cabra (goat) produzido em burro (donkey) (Biotin-SP-AffiniPure, donkey anti-goat IgG – Jackson Immunoresearch Laboratories). Os cortes foram analisados em microscópio óptico (LeicaR® DMLB, Heerbrugg, Switzerland) bem como a expressão da proteína OC, acoplado a uma câmera de captura de imagem (Leica® DFC 300FX, Leica microsystems, Heerbrugg, Switzerland) e conectado a um microcomputador Core i3 com um software analisador de imagens digitalizadas (Leica Câmera Software Box®, Leica Imaging Manager -IM50 Demo Software). Foram utilizados escores para as células marcadas em áreas determinadas, que sabidamente estão envolvidas na dinâmica do tecido ósseo.

### *Análise Estatística*

Os dados tabulados foram submetidos ao teste de homocedasticidade de Shapiro-Wilk, mostrando dados cuja distribuição seguem a curva de normalidade ( $p < 0,05$ ). Para as variantes de tecido conjuntivo, coágulo, e tecido ósseo foi aplicado o teste de Análise de Variância (ANOVA) com dois fatores (tempo e tipo de tecido) e para a variante polímero foi usado ANOVA 1 fator, e como pós teste para os dados que precisaram foi aplicado Tukey. Foi considerado nível de significância de 5% para todos os testes.

Resultados





## IV. RESULTADOS

### *Análise Histológica*

Aos 3 dias em GC, foi observada a presença do coágulo sanguíneo, o descolamento da membrana do seio e presença de pequena lâmina óssea da parede anterior do seio osteotomizada e descolada. (Fig. 2A, 3A, 3B e 3C) Aos 3 dias em GP, presença de coágulo, podendo ser observada a membrana do seio maxilar descolada e dobrada e processo inflamatório crônico controlado (Fig 2A, 4A, 4B, 4C, 4D, 5A e 5B).

Aos 10 dias em GC, podemos observar trabéculas ósseas mais espessas, a manutenção do volume no seio maxilar com grande atividade de formação óssea com quase toda a área já formada por osso (Fig 2B, 6A, 6B e 6C). Aos 10 dias em GP, podemos observar trabéculas ósseas mais finas que em GC, a manutenção do volume no seio maxilar com intensa atividade de formação óssea, ossificação endocondral devido a pouca atividade vascular com poucas células enfileiradas, presença de tecido cartilaginoso (Fig.2B, 7A, 7B , 7C, 8A, 8B, 8C e 8D).

Aos 20 dias em GC, podemos observar uma remodelação óssea mais rápida, com a presença de trabéculas ósseas espessas configurando processo final de ossificação e a manutenção do volume (Fig. 2C, 9A e 9B). Aos 20 dias em GP, observamos um processo de reparo mais lento, com volume do seio maxilar mantido, um processo inflamatório crônico. Observamos diferença no processo de ossificação entre o polímero e o coágulo, alguns seios maxilares apresentavam um processo mais lento com presença de tecido conjuntivo fibrótico no vigésimo dia (Fig. 2C, 10A, 10B e 10C).

Aos 40 dias, podemos observar a formação óssea presente tanto em GC quanto em GP. Em GC, formação óssea mais rápida que em GP. Presença de tecido fibrótico

em GP ainda aos 40 dias, diferente do grupo GC que já observamos a finalização do processo de formação óssea (Fig. 2D, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C e 12D).

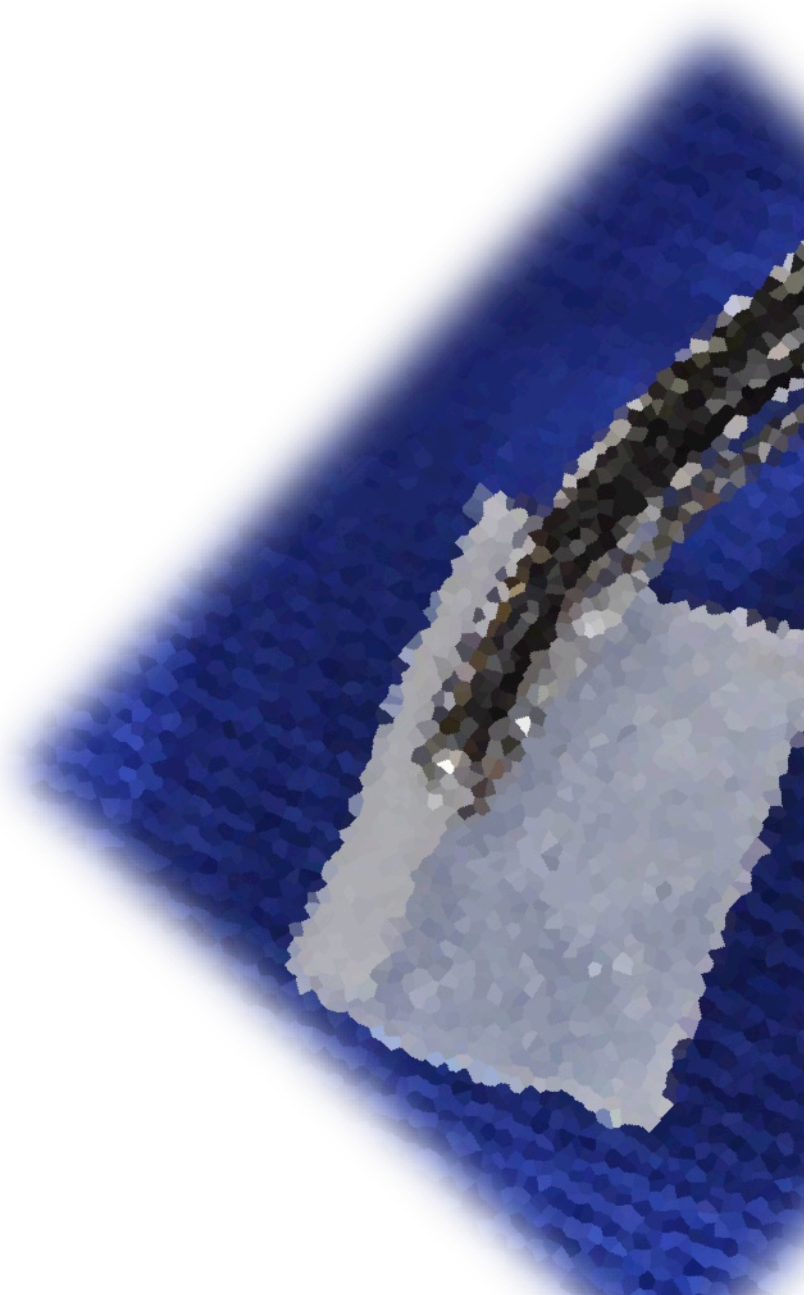
### *Análise Histométrica*

Para a variável polímero, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os períodos de 3, 10, 20 e 40 dias do grupo GP comparados ( $p > 0,05$ ). Para a variável coágulo, o teste indicou diferença estatisticamente significativa entre o grupo GC e GP ( $p = 0,026$ ). Nas comparações por fator, na comparação intra grupos, observamos maior quantidade de coágulo aos 3 dias em ambos os grupos GC ( $p = 0,024$ ) e GP ( $p < 0,001$ ). A comparação entre 10, 20 e 40 dias entre si, não mostrou diferença estatística ( $p > 0,05$  para 10, 20 e 40 dias em ambos os grupos). Na comparação para o fator período 3, 10, 20 e 40 dias apenas o período de 3 dias mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Para a variável tecido conjuntivo, não houve diferença estatística entre GC e GP ( $p = 0,253$ ). Na comparação para o fator período, a diferença foi apenas entre os períodos de 3 e 10 dias ( $p < 0,001$ ). Na comparação intra grupo em GC, nenhum dos períodos mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Na comparação intra grupo em GP, houve diferença entre os períodos de 3 e 10 dias ( $p < 0,001$ ), entre 10 e 20 dias ( $p = 0,888$ ) e 20 e 40 dias ( $p = 0,323$ ) não houve diferença estatística. E novamente, na comparação para o fator período 3, 10, 20 e 40 dias apenas o fator período 3 dias entre GC e GP mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Para a variável osso, a comparação entre os grupos GC e GP não mostrou-se diferente estatisticamente ( $p = 0,191$ ). Na comparação para o fator período, a diferença encontrada foi entre os grupo de 3 e 20 dias ( $p = 0,001$ ) e 3 e 40 dias ( $p = 0,009$ ), as demais comparações não mostraram diferença ( $p > 0,05$ ) (Fig. 13 e Tabela 1).

## Análise Imunoistoquímica

Em ambos os grupos em todos os períodos foi observada marcação positiva para OC. Em GC, a imunomarcação foi considerada leve aos 3 dias, intensa aos 10 dias e moderada aos 20 e 40 dias (Fig. 14). Em GP, a imunimarcação foi considerada leve aos 3 dias, moderada aos 10 dias, intensa aos 20 dias e moderada aos 40 dias (Fig. 15). A análise mostrou grande marcação nas células, especialmente quando há formação óssea; o trabeculado ósseo encontra-se envolto por osteoblastos com marcação positiva para a proteína. Eventualmente, quando tinha tecido conjuntivo não mineralizado, apenas matriz extracelular não mineralizada, também haviam células da linhagem osteoblástica e marcadas positivamente.

Discussão



## V. DISCUSSÃO

Na ortopedia e cirurgia buco-maxilo-facial os copolímero de PLA/PGA são amplamente utilizados com resultados positivos na forma de suturas absorvíveis, membranas que são utilizados na regeneração tecidual guiada 44,45; e como material de preenchimento de defeitos intraósseos mostrando ser eficaz em alguns casos de regeneração óssea 46,47.

Em função da constante pressão positiva no interior da cavidade sinusal, estudo anterior já mostrou a necessidade de o material possuía a capacidade de evitar o colapso da membrana sinusal descolada com as paredes ósseas do seio maxilar 48. Essa necessidade pode ser observada no grupo GC onde a membrana foi deslocada com amplitude semelhante a do grupo GP, no entanto, volume ósseo regenerado em GC se mostrou claramente inferior a do grupo GP (Fig. 2). Este fato mostra a propriedade mecânica do copolímero PLA/PGA estudado em manter a membrana descolada permitindo ganho de volume por funcionar como um obstáculo físico ao colapso da membrana sinusal. No entanto, embora o volume inicial observado histologicamente em GC seja inferior ao de GP, aparentemente este volume se manteve ao longo dos períodos analisados. Zaffe et al<sup>49</sup> analisou o processo de reparo da associação do Bio-Oss e do Fisiograft gel e frente aos seus resultados e aos do estudo de Hollinger<sup>50</sup> propõem a propriedade de estimulação óssea do Fisiograft, que foi considerado um material capaz de formar e manter o espaço no interior de um defeito ósseo durante o processo de reparo.

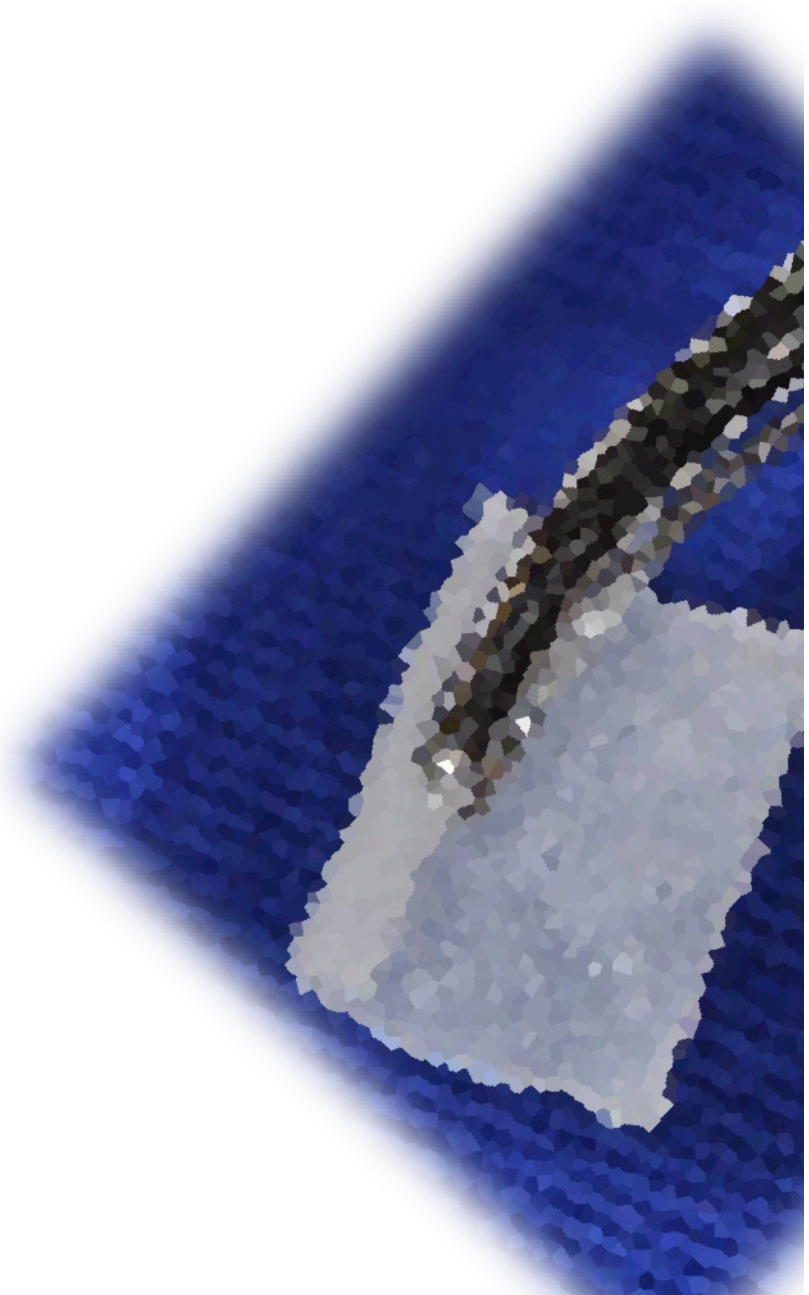
Quando analisamos estatisticamente a evolução do processo de reparo vemos que tanto em GC como em GP a porcentagem de tecido ósseo aumentou gradativamente de forma a não mostrar diferença significativa entre 3 e 10 dias, entre 10 e 20 dias e entre 20 e 40 dias. Embora, apenas GP mostrou diferença entre 3 e 40

dia (GC,  $p=0,342$ ; GP,  $p= 0,019$ ), na comparação por fator quando a variável foi o período de 40 dias, não houve diferença estatística entre os grupo ( $p=0,823$ ).

Aos 20 dias em GP, observamos um processo de reparo mais lento com uma diferença no processo de ossificação entre o polímero e o coágulo, onde alguns seios maxilares apresentavam um processo mais lento com presença de tecido conjuntivo fibrótico no vigésimo dia de reparo, configurando um atraso no processo de reparo. Bertolli et al<sup>51</sup> em seu estudo utilizou o material denominado Fisiograft®, um copolímero de baixa densidade de PLA/PGA 50:50 que exibe uma boa propriedade de manipulação, reabsorção por meio de hidrólise entre 3 a 6 meses, dependendo de fatores do hospedeiro como o local de implantação do material e o grau de circulação da área. Em seu estudo, o autor mostrou resultados estatisticamente significativos ao longo de 6 meses, no entanto, um atraso semelhante do processo de reparo também foi observado. No estudo de Pandey<sup>52</sup> utilizando Fisiograft® em defeito periodontal concluiu não ser um material regenerativo eficaz ao não observar diferença estatística dos parâmetros clínicos avaliados.

A intensa imunomarcagem de OC nas células em GP aos 20 dias corrobora com os achados descritos anteriormente, já que é indicativo de que o tecido ósseo ainda não se encontra no grau mais elevado de maturidade. Em GC, essa marcação já se mostra moderada dentro do mesmo período analisado. No entanto, aos 40 dias tanto em GC quando em GP a intensidade da imunomarcagem se mostra semelhante, corroborando com o resultado estatístico que não mostra diferença aos 40 dias da quantidade de tecido ósseo entre GC e GP ( $p=0,823$ ).

Conclusão

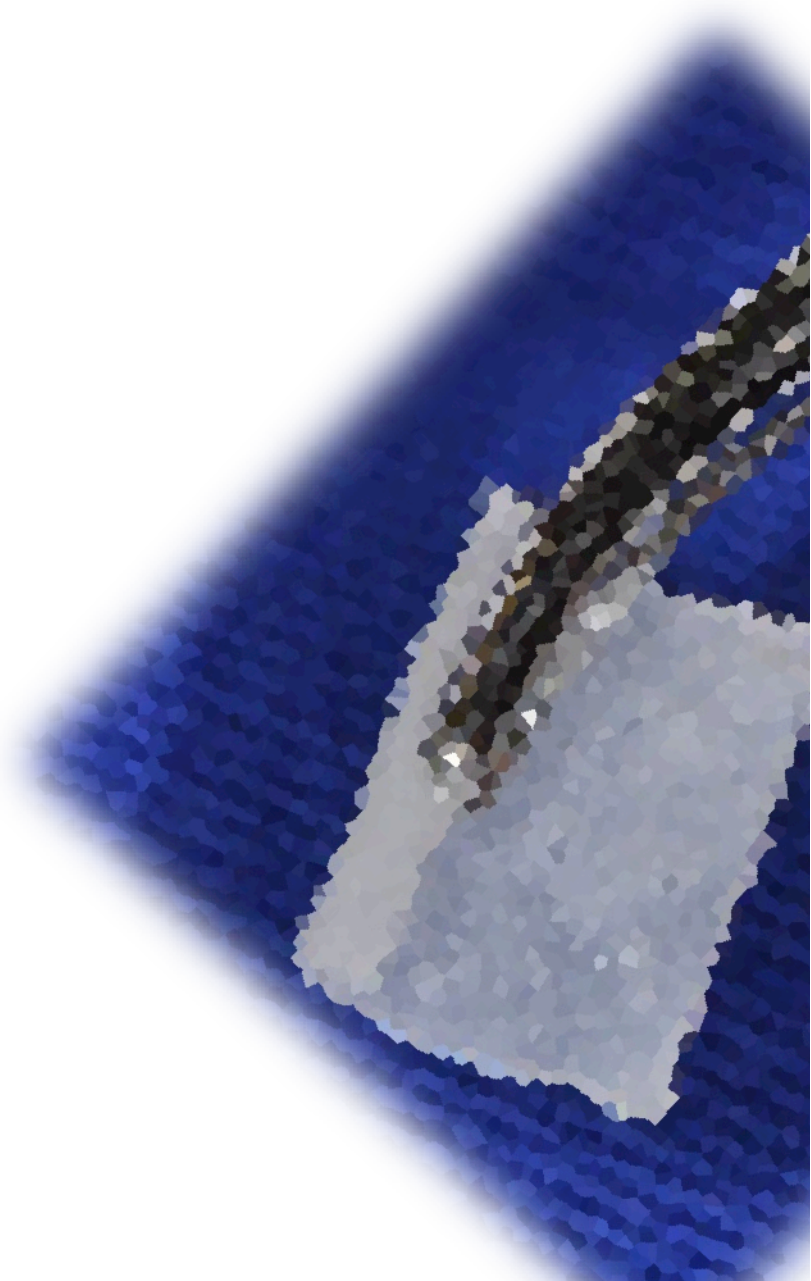


## **VI. CONCLUSÃO**

Foi possível concluir que o copolímero PLA/PGA mostrou-se capaz de conduzir o processo de formação óssea, mantendo o volume inicial, impedindo o colapamento da membrana com a parede do seio, como o observado no grupo coágulo.



Referências



## VII. REFERÊNCIAS

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.* 1981; 10:387-416.
2. Lindquist LW, Carlsson GE, Jent T. A prospective 15-years follow-up study of mandibular fixed prosthesis supported by osseointegrated implants. *Clinical results and marginal bone loss. Clin Oral Implants Res* 1996;7:329-36.
3. Bergkvist G, Sahlholm S, Nilner K et al: Implant-supported fixed prostheses in the edentulous maxilla: 2-year clinical and radiological follow-up of treatment with non-submerged iti implants. *Clin Oral Implants Res* 15:351, 2004.
4. Ulm CW, Solar P, Gsellmann B et al: The edentulous maxillary alveolar process in the region of the maxillary sinus – A study of physical dimension. *Int J Oral Maxillofac Surg* 24:279, 1995.
5. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery and bone grafting related to implantology – eleven years of surgical experience (1979-1990). *J. Oral Implantol* 1990;16:199-209.
6. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980; 38: 613-616.
7. Block MS, Kent, JN: Maxillary sinus grafting for totally and partially edentulous patients. *J. Am Dent Assoc* 124:139-143, 1993.
8. Momtaheni DM, SCHWEITZER k, Muenchinger F: Technique for stabilization of autogenous cancellous bone grafts in sinus lift procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:14-16, 1994.
9. Palma VC, Magro-Filho O, Oliveira JA, Lundgren S, Salata LA, Sennerby L. Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membran elevation: na experimental study in primates. *Clin Implant Dent Relat Res* 2006;8:11-24.
10. Misch CE: Treatment planning for edentulous maxillary posterior region. In Misch CE, editor: *Contemporary implant dentistry*, St Louis, 1993, Mosby.
11. Tatum OH: Maxillary subantral grafting. Lecture presented at Alabama Implant Study Group, 1977.
12. Smiler DG, Holmes RE: Sinus lift procedure using porous hydroxylapatite: a preliminary clinical report. *J Oral Implantol* 13:2-14, 1987.

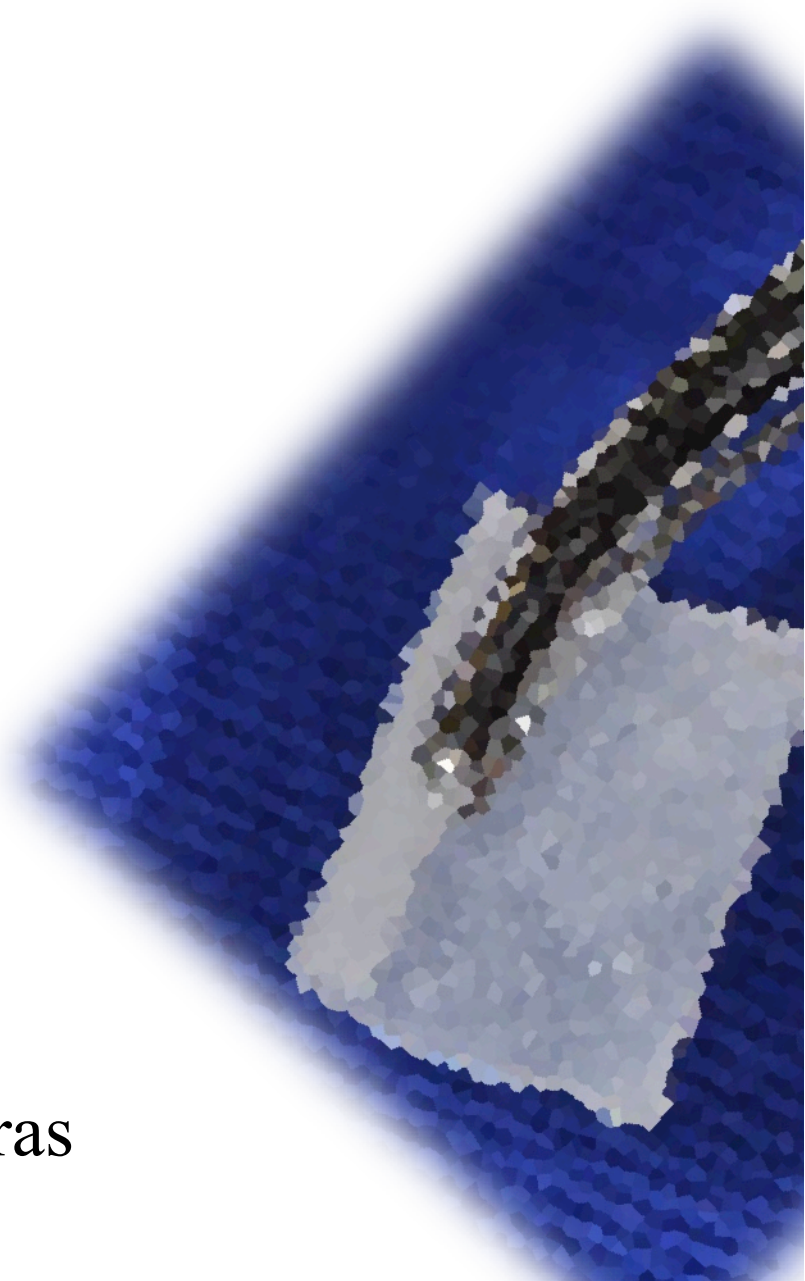
13. Jensen OT, Shulman LB, Block MS et al: Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13(suppl):11-45, 1998.
14. Tatum OH: Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dent Clin North Am* 30:207-229, 1986.
15. Nishibori M, Betts NJ, Salama H, Listgarten MA. Short-term healing of autogenous and allogeneic bone grafts after sinus augmentation: a report of 2 cases. *J Periodontol* 1994; 65: 958-66.
16. Goldberg VM, Stevenson S. The biology of bone grafts *Semin Arthroplasty* 1993; 4: 58-63.
17. Hench L L. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998; 19: 1419.
18. Sbordone L, Toti P, Menchini-Fabris GB, Sbordone C, Piombino P, Guidetti F. Volume changes of autogenous bone grafts after alveolar ridge augmentation of atrophic maxillae and mandibles. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 38: 1059-1065.
19. Potter JK, Ellis III E. Biomaterials for reconstruction of the internal orbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1280-97.
20. Park JB, Lakes RS. *Biomaterials: An Introduction*. Plenum Press, New York, N.Y., 1992: 394.
21. Pietrzak, W.S., Sarver, D.R. & Verstynen, M.L. Bioabsorbable polymer science for the practicing surgeon. *Journal of Craniofacial Surgery* 8: 87-91, 1997.
22. Lo, H., Kadiyala, S., Guggino, S.E. & Leong, K.W. Poly (L-lactic acid) foams with cell seeding and controlled-release capacity. *Journal of Biomedical Materials Research* 30: 475-484, 1996.
23. Ishaug-Riley, S.L., Crane-Kruger, G.M., Yaszemski, M.J. & Mikos, A.G. Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers. *Biomaterials* 19: 1405-1412, 1998.
24. Hasegawa, Y., Sakano, S., Iwase, T. & Warashina, H. The long-term behavior of poly-L-lactide screws in a minipig fracture model: preliminary report. *Journal of Biomedical Materials Research* 63: 679-685, 2002.
25. Lu, H.H., El-Amin, S.F., Scott, K.D. & Laurencin, C.T. Three dimensional, bioactive, biodegradable, polymer-bioactive glass composite scaffolds with improved mechanical properties support collagen synthesis and mineralization of human osteoblast-like cells in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research* 64: 465-474, 2003.

26. Luciano, R.M., Zavaglia, C.A.C., Duek, E.A.R. & Alberto-Rincon, M.C. Synthesis and characterization of poly (L-lactic acid) membranes: studies in vivo and in vitro. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine* 14: 87-94, 2003.
27. Matsumoto, M.A., Nary-Filho, H., Padovan, L.E., Kawakami, R.Y. & Taveira, L.A. Tissue response to poly-L-lactide acid-polyglycolic acid absorbable screws in autogenous bone grafts: a histologic morphological analysis. *Clinical Oral Implants Research* 16: 112-118, 2005.
28. Ferretti, C. & Reyneke, J.P. Mandibular sagittal split osteotomies fixed with biodegradable or titanium screws: a prospective, comparative study of postoperative stability. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 93: 534-537, 2002.
29. Peltoniemi H, Ashammakhi N, Kontio R, Waris T, Salo A, Lindqvist C, et al. The use of bioabsorbable osteofixation devices in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Jul;94(1):5-14.
30. Crump, T.B., Rivera-Hidalgo, F., Harrison, J.W., Williams, F.E. & Guo, I.Y. Influence of three membranes types on healing of bone defects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 82: 365-374, 1996.
31. Hämmerle, C.H. & Lang, N.P. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research* 12: 9-18, 2001.
32. El-Amin, S.F., Lu, H.H., Khan, Y., Burems, S.J., Mitchell, J., Tuan, R.S. & Laurencin, C.T. Extracellular matrix production by human osteoblasts cultured on biodegradable polymers applicable for tissue engineering. *Biomaterials* 24: 1213-1221, 2003.
33. Saito, N., Okada, T., Horiuchi, H., Ota, H., Takahashi, J., Murakami, N., Nawata, M., Kojima, S., Nozaki, K. & Takaoka, K. Local bone formation by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 contained in polymer carriers. *Bone* 32: 381-386, 2003.
34. Imbronito, A.V., Scarano, A., Orsini, G., Piatelli, A. & Arana-Chavez, V.E. Ultrastructure of bone healing in defects grafted with a copolymer of polylactic/polyglycolic acids. *Journal of Biomedical Materials Research* 74A: 215-221, 2005.

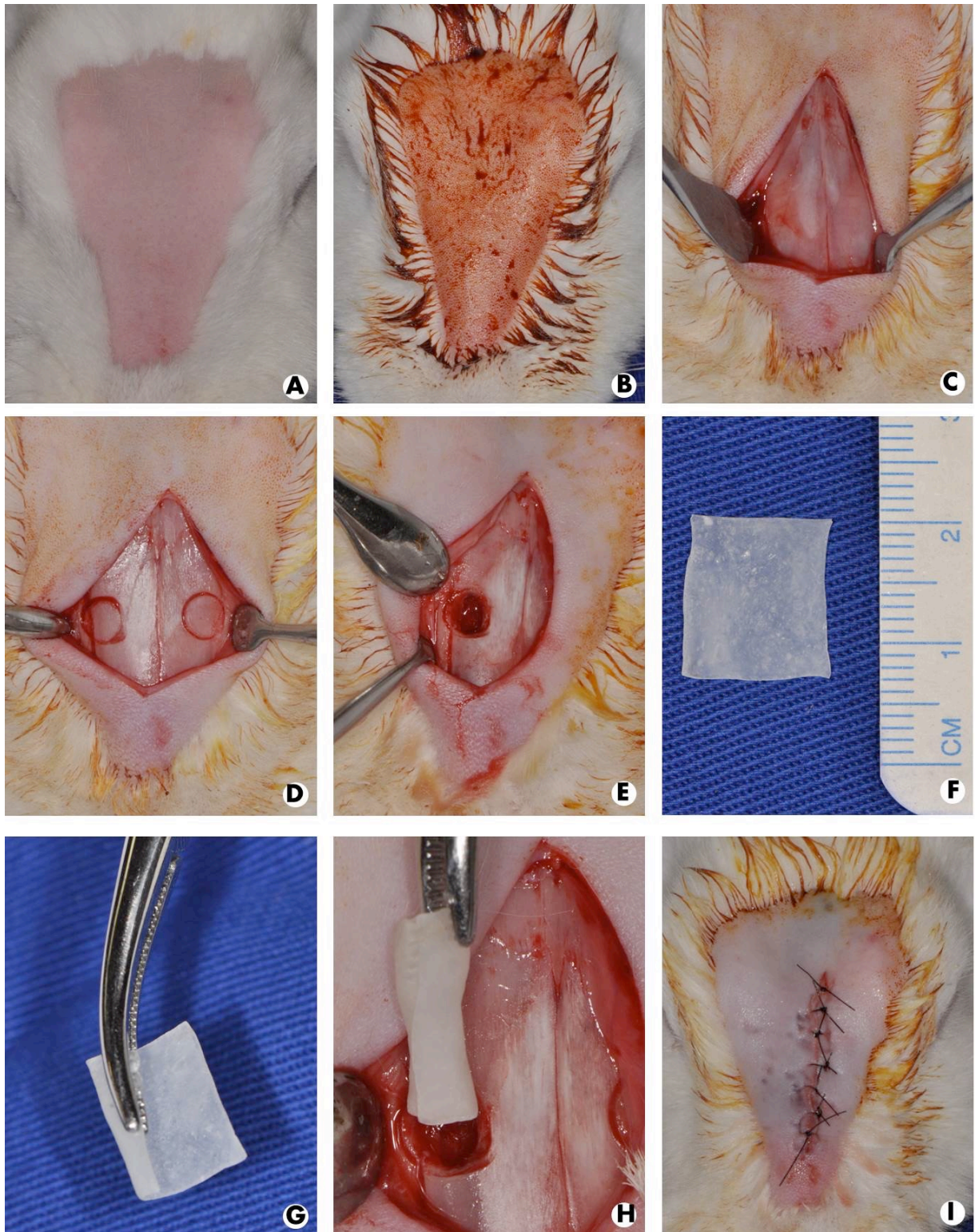
35. Rimondini L, Nicoli-Aldini N, Fini M, Guzzardella G, Tschon M, Giardino R. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Feb;99(2):148-54.
36. Gatti A, Monari E, Tanza D, Betti V. Evaluation of the biocompatibility of grafts for bone defects. *Minerva Stomatol* 1999; 48: 47–52.
37. Blanco-Prieto MJ, Fattal E, Puisieux F, Couvreur P. The multiple emulsion as a common step for the desing of polymeric microparticles. In: GROSSIORD, J.L.; SEILLER, M. *Multiple emulsions: struture, properties and applications*. França. Editions de Santé; 1998: 397-435.
38. Piattelli A, Scarano A, Russo P, Maratasso S. Evaluation of guided bone regeneration in rabbit tibia using bioresorbable and non-resorbable membranes. *Biomaterials* 1996; 17: 791–796.
39. Holy CE, Dang SM, Davies JE, Shoichet MS. In vitro degradation of a novel poly(lactide-co-glycolide) 75/25 foam. *Biomaterials* 1999; 20: 1177–1185.
40. Nair PR, Schug J. Observations on healing of human tooth extraction sockets implanted with bioabsorbable polylactic-polyglycolic acids (PLGA) copolymer root replicas: a clinical, radiographic, and histologic follow-up report of 8 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 559–569.
41. Severino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14: 651–658.
42. Hussain A, Jadhav AP, Baek YK, Choi HJ, Lee J, Kang YS. One pot synthesis of exchange coupled Nd<sub>2</sub>Fe<sub>14</sub>B/ $\alpha$ -Fe by pechini type sol-gel method. *J Nanosci Nanotechnol* 2013 Nov;13(11):7717-22.
43. Asai S, Shimizu Y, Ooya K. Maxillary sinus augmentation model in rabbits: effect of occluded nasal ostium on new bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2002 Aug;13(4):405-9.
44. Robert PM, Maudlt J, Frank RM, Vert M. Biocompatibility and resorbability of a resorbable polylactic acid membrane for periodontal guided tissue regeneration. *Biomaterials*. 1993;14:353–58.
45. Robert PM, Frank RM. Periodontal guided tissue regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane. *J Periodontol*. 1994;65:414–21.

46. Lundgren D, Nyman S, Mathiesen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofacial Surg.* 1992;20:257–60.
47. Winet H, Hollinger J.O. Incorporation of polylactide /polyglycolide in a cortical defect: neoosteogenesis in a bone chamber. *J Biomed Mater Res.* 1993;27:667–76.
48. Choi, Y., Yun, J.H., Kim, C.S., Choi, S.H., Chai, J.K., Jung, U.W. (2012) Sinus augmentation using absorbable collagen sponge loaded with Escherichia coli-expressed recombinant human bone morphogenetic protein 2 in a standardized rabbit sinus model: a radiographic and histologic analysis. *Clin Oral Implants Res Jun*;23(6):682-9.
49. Zaffe D, Leghissa GC, Pradelli J, Botticelli AR. Histological study on sinus lift grafting by Fisiograft and Bio-Oss. *J Mater Sci Mater Med.* 2005 Sep;16(9):789-93.
50. Hollinger JO. *J. Biomed. Mater. Res.* 17 (1983) 71.
51. Bertoldi C, Zaffe D, Consolo U. Polylactide/polyglycolide copolymer in bone defect healing in humans. *Biomaterials.* 2008;29:1817–23.
52. Pandey R, Madhumala R, Saranyan R, Sreekanth P. Use of fisiograft in intrabony defects- a clinical and radiological study. *J Clin Diagn Res.* 2013 Oct;7(10):2364-7.

Tabelas e Figuras

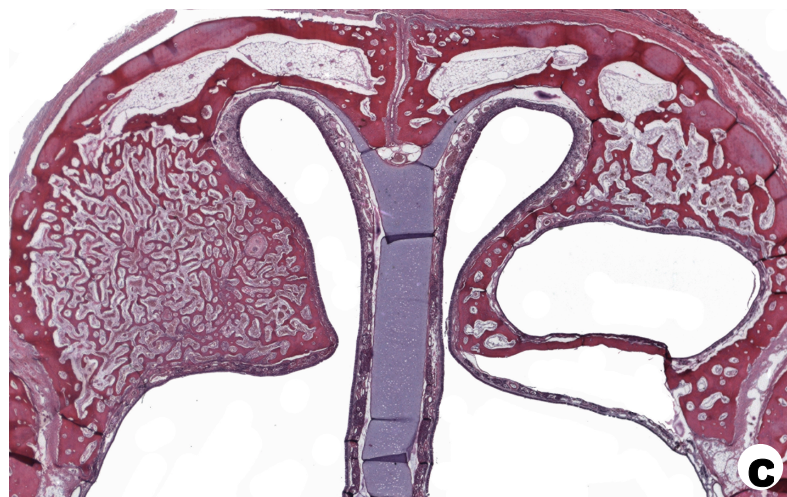
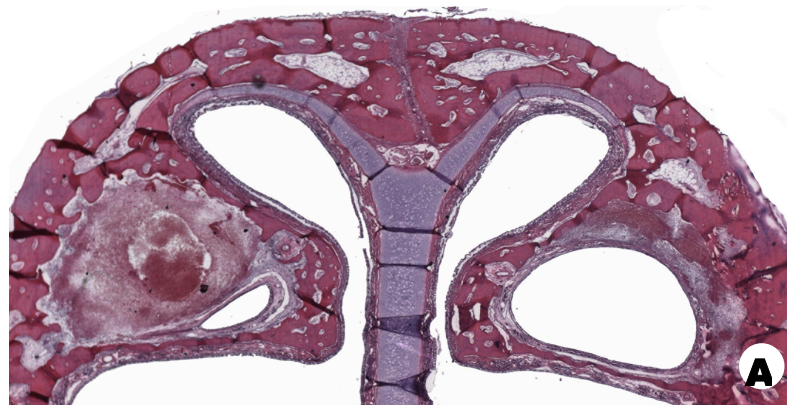


## FIGURAS

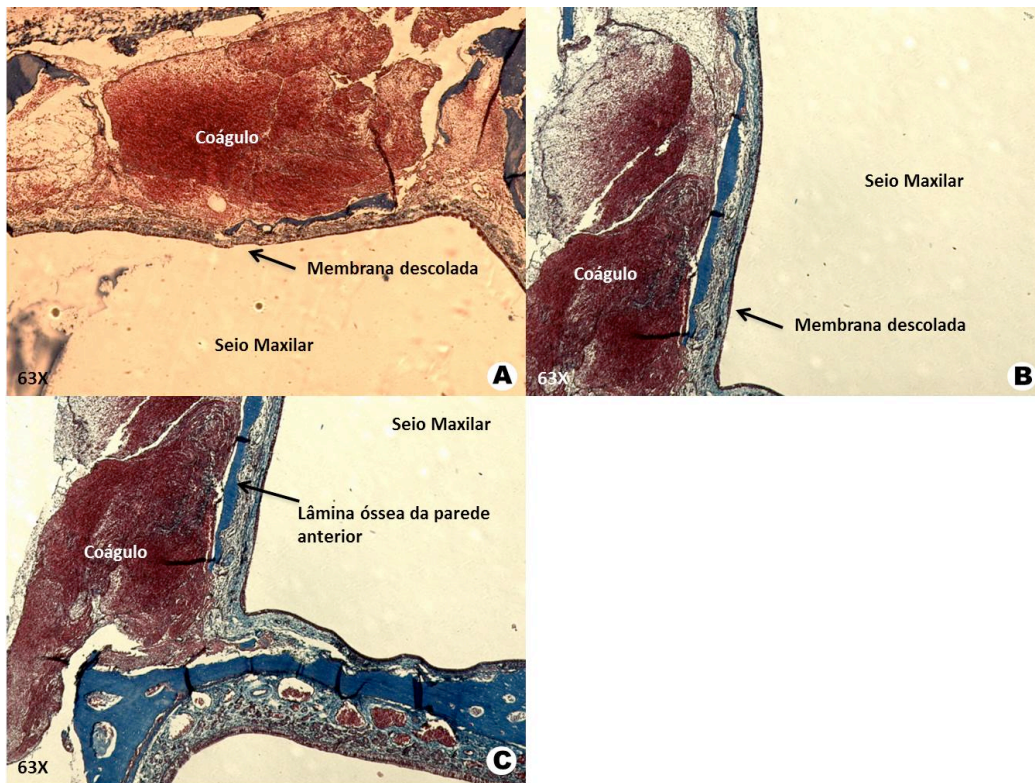


**Figura 1:** Procedimento cirúrgico de divulsão da membrana sinusal e enxerto. A: tricotomia, B: anti-sepsia com PVPI, C: incisão linear sobre o dorso nasal, descolamento e exposição da área, D: delimitação das janelas ósseas, E: osteotomia, divulsão da membrana sinusal e preenchimento estontecendo com coágulo; F e G: membrana de PLA/PGA, H: enxertos da membrana de PLA/PGA, e I: sutura da ferida cirúrgica.

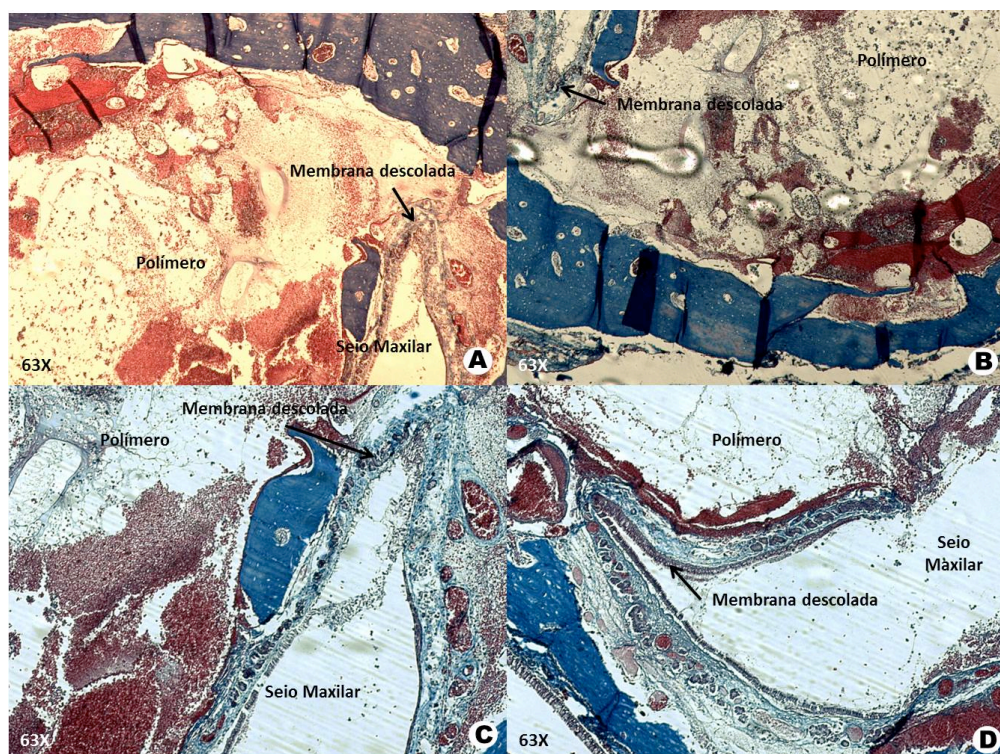




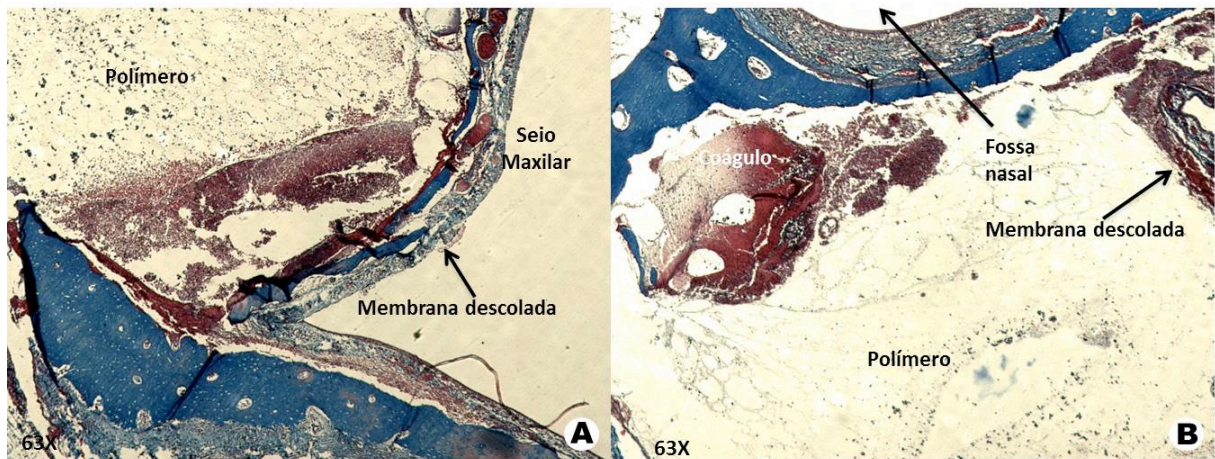
**Figura 2:** Cortes coronais em HE, 1,25X dos seios maxilares; à direita o grupo GC e à esquerda GP aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias.



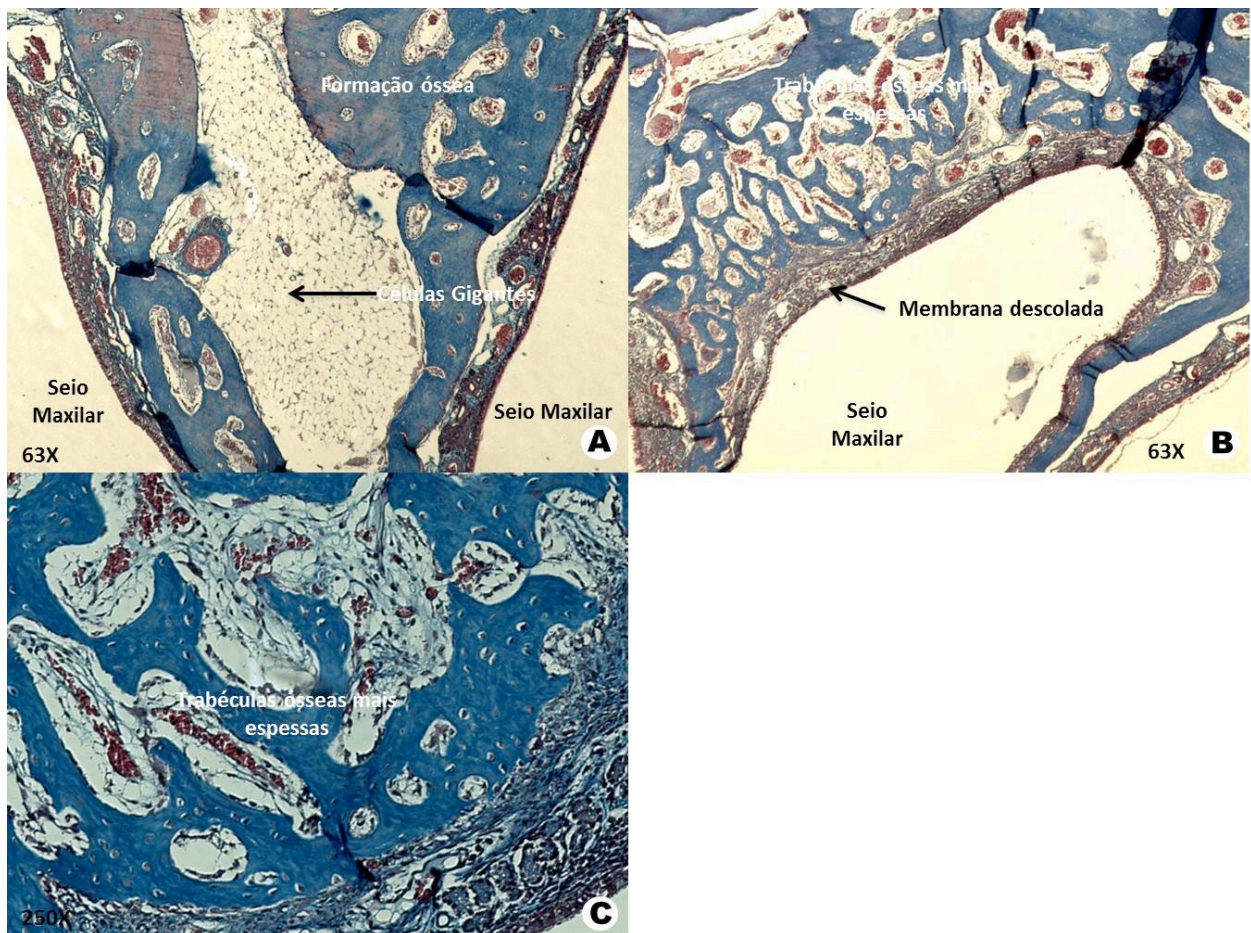
**Figura 3:** A, B e C: GC aos 3 dias evidenciando a presença de coágulo no interior do seio maxilar, descolamento da membrana do seio e lâmina óssea da parede anterior do seio osteotomizada e descolada. Tricrômio Masson, 63X.



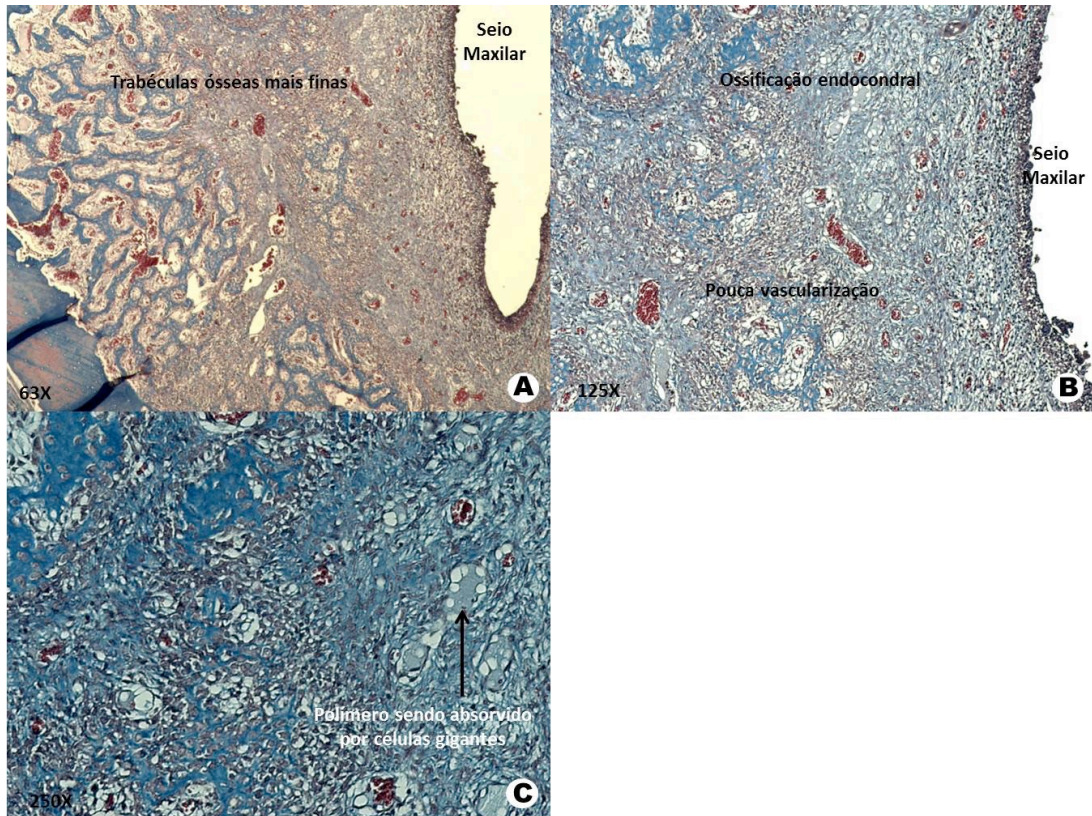
**Figura 4:** A, B, C e D: GP aos 3 dias evidenciando a presença de polímero no interior do seio maxilar. Tricrômio Masson, 63X.



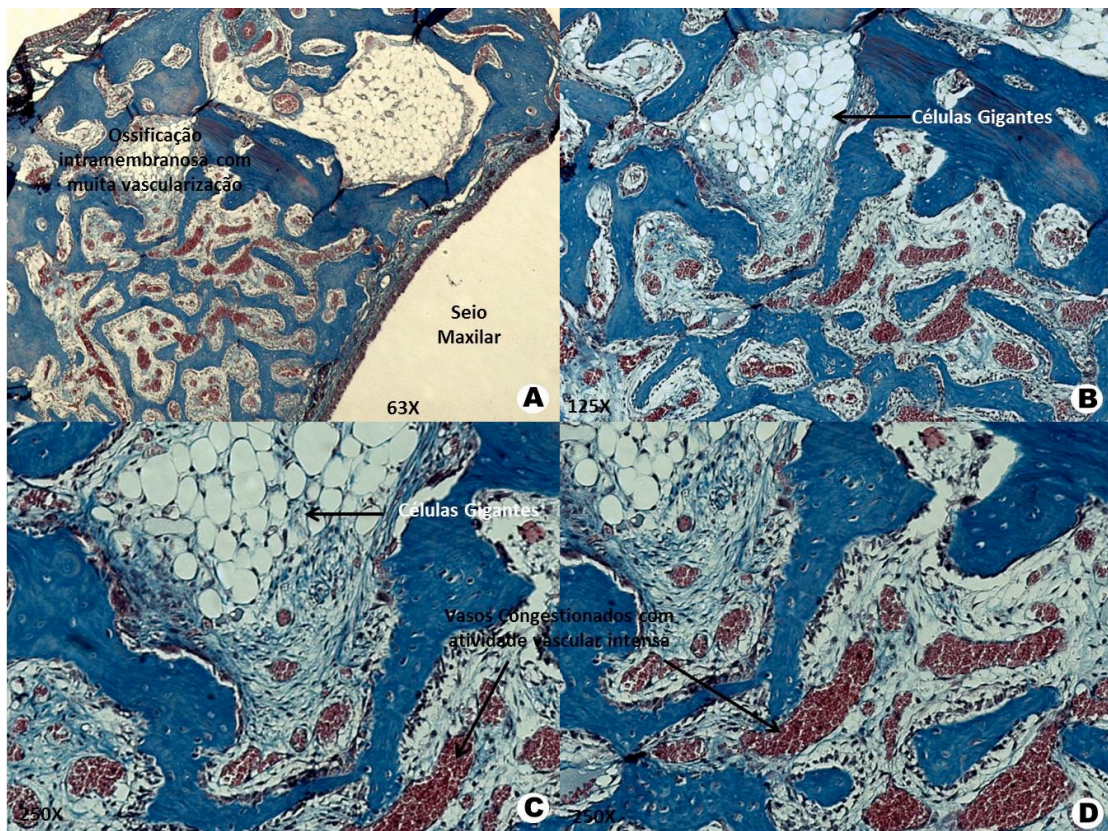
**Figura 5:** A e B: GP aos 3 dias evidenciando a presença de polímero no interior do seio maxilar, a membrana descolada e processo inflamatório crônico. Tricrômio Masson, 63X.



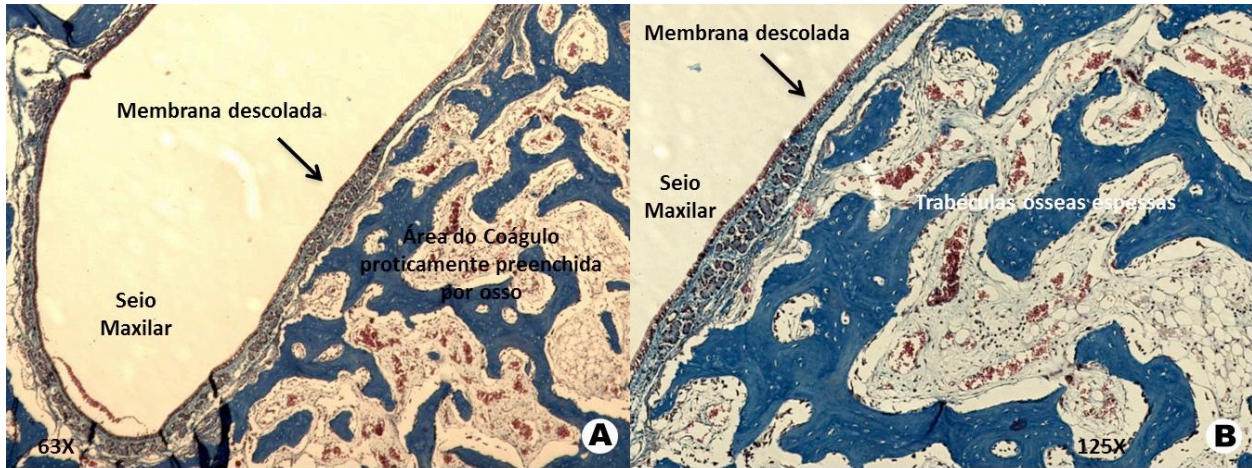
**Figura 6:** A, B e C: GC aos 10 dias evidenciando trabéculas ósseas mais espessas, a manutenção do volume no seio maxilar com grande atividade de formação óssea com quase toda a área já formada por osso. Tricrômio Masson, 63X.



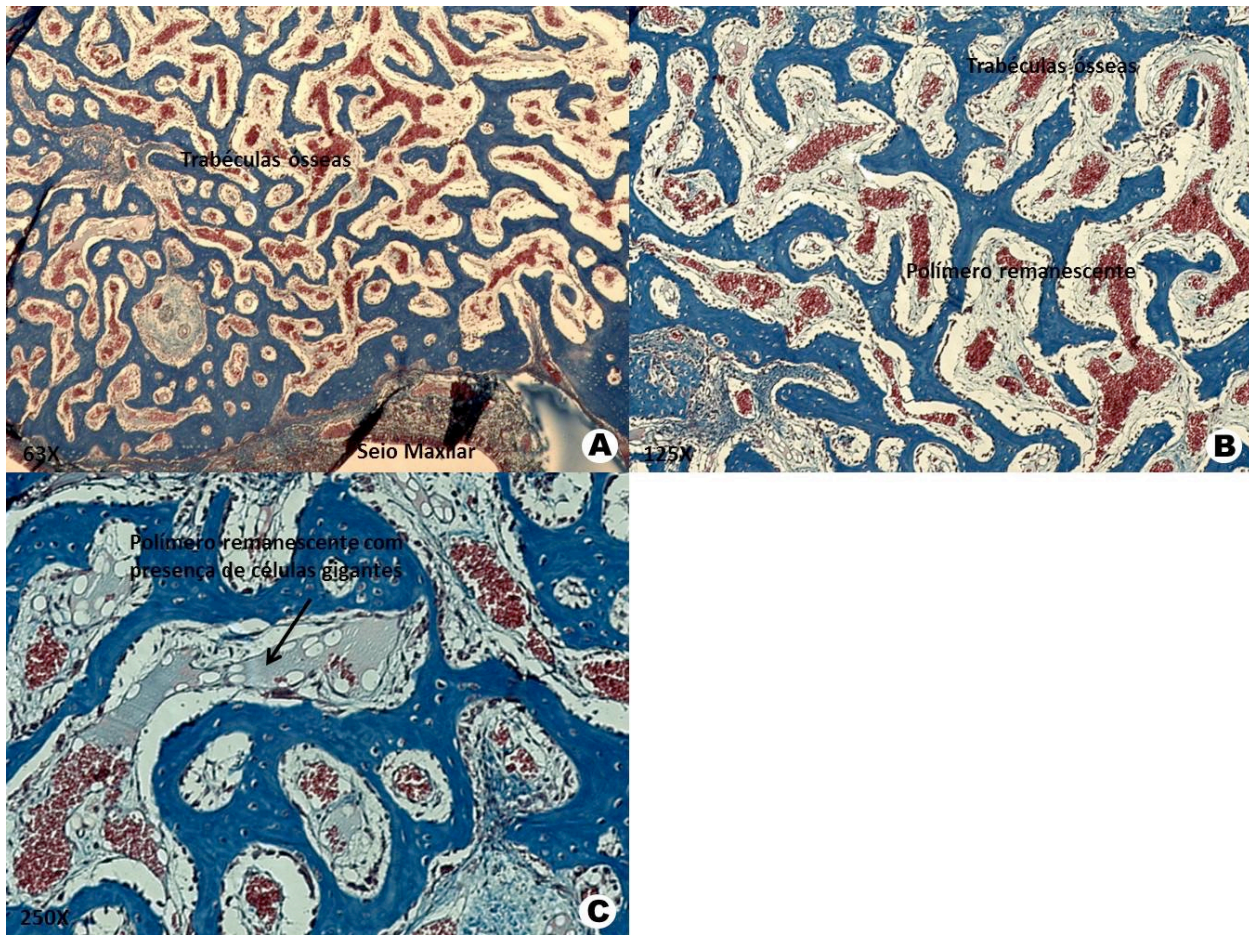
**Figura 7:** A, B e C: GP aos 10 dias evidenciando a manutenção do volume no seio maxilar com intensa atividade de formação óssea, ossificação endocondral devido a pouca atividade vascular com poucas células enfileiradas. Tricrômio Masson, 63X.



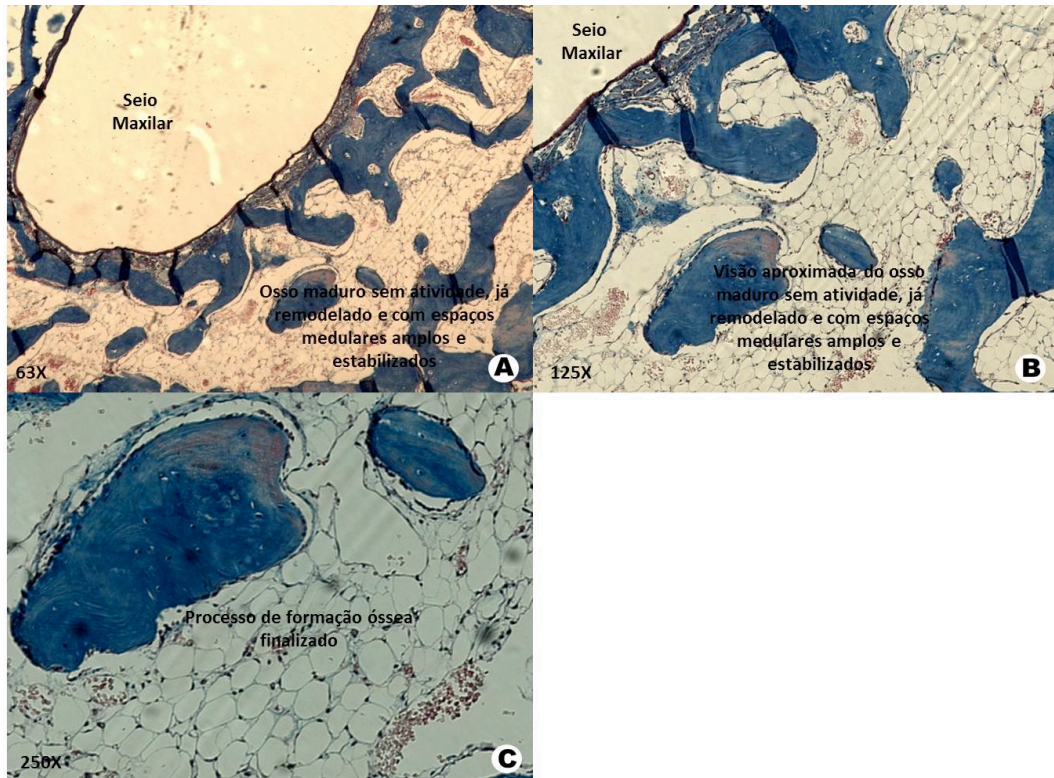
**Figura 8:** A, B, C e D: GP aos 10 dias evidenciando trabéculas ósseas mais finas que em GC, presença de tecido cartilaginoso e polímero sendo absorvido por células gigantes. Tricrômio Masson, 63X.



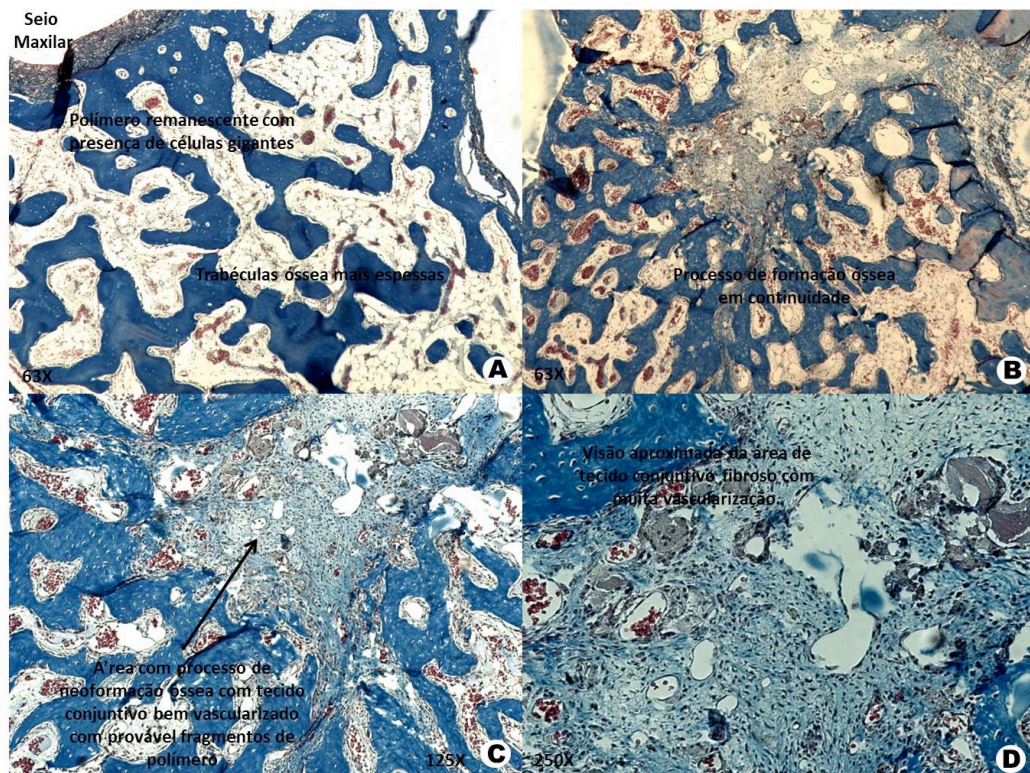
**Figura 9:** A e B: GC aos 20 dias evidenciando uma remodelação óssea mais rápida, com a presença de trabéculas ósseas espessas configurando processo final de ossificação e a manutenção do volume. Tricrômio Masson, 63X.



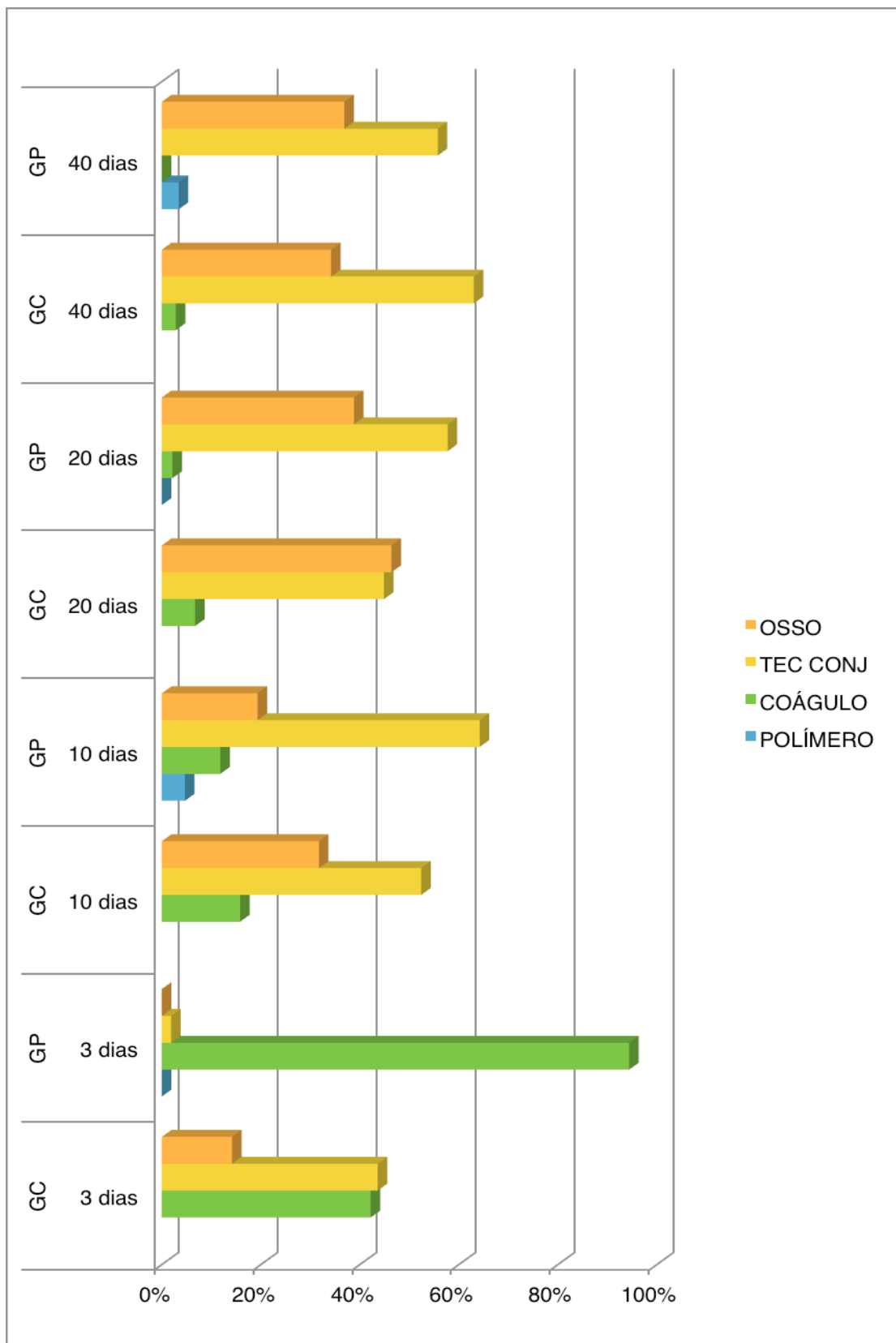
**Figura 10:** A, B e C: GP aos 20 dias evidenciando um processo de reparo mais lento, com volume do seio maxilar mantido, um processo inflamatório crônico com polímero parcialmente fagocitado. Observamos diferença entre o processo de ossificação entre o polímero e o coágulo, alguns seios maxilar apresentavam um processo mais lento com presença de tecido conjuntivo fibrótico no vigésimo dia. Tricrômio Masson, 63X.



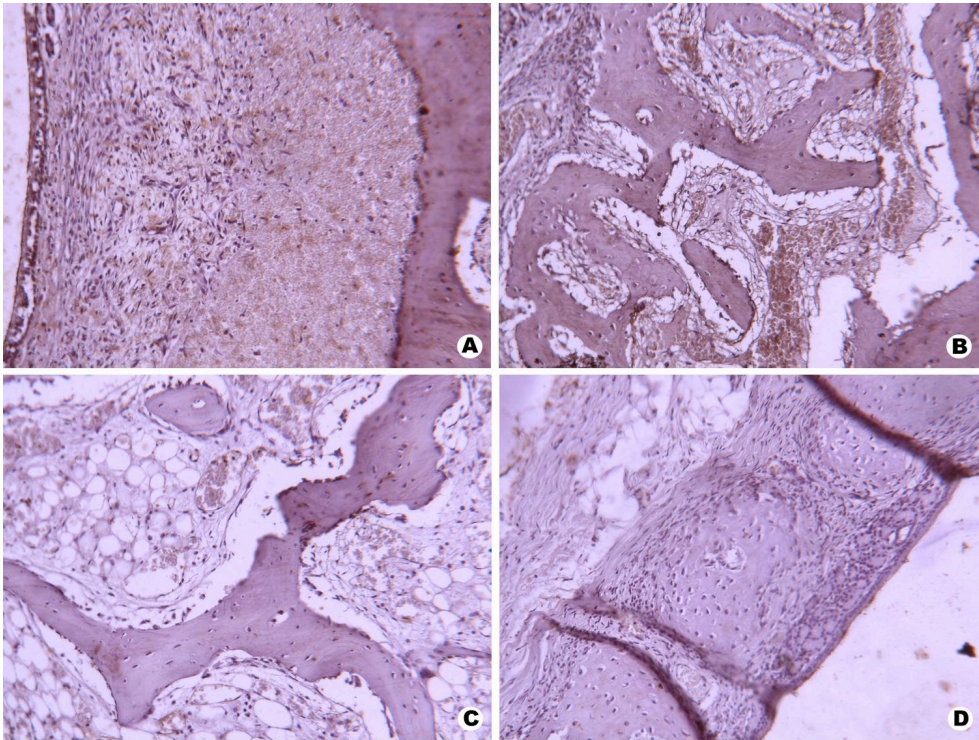
**Figura 11:** A, B e C: GC aos 40 dias evidenciando formação óssea presente e finalização do processo de formação óssea. Tricrômio Masson, 63X.



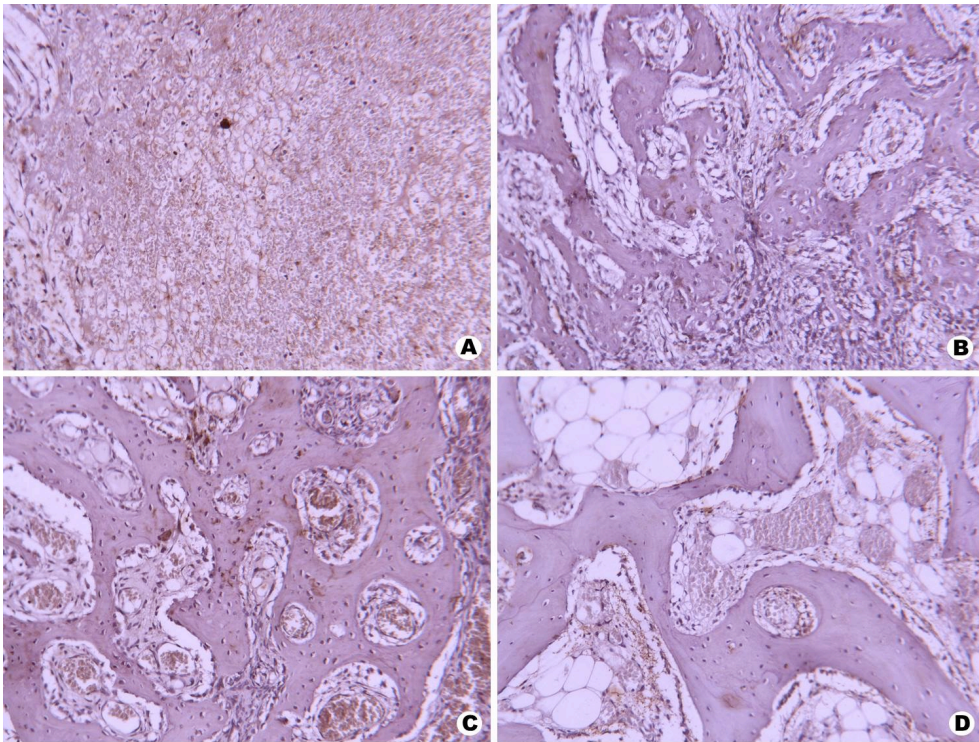
**Figura 12:** A, B, C e D: GP aos 40 dias evidenciando formação óssea, e presença de tecido fibrótico. Tricrômio Masson, 63X.



**Figura 13:** Gráfico das médias das variáveis analisadas em GC e GP.



**Figura 14:** GC aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias, evidenciando a marcação de OC (250X).



**Figura 15:** GP aos A: 3 dias, B: 10 dias, C: 20 dias e D: 40 dias, evidenciando a marcação de OC (250X).

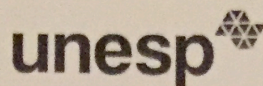


## TABELA

Tabela 1: Valores mensurados percentuais das variantes analisadas em GC e GP:

GRUPO	PERÍODO	POLÍMERO	COÁGULO	TEC CONJ	OSSO
GC	3 dias	-	42,20%	43,60%	14,20%
GP	3 dias	0%	94,40%	1,87%	0%
GC	10 dias	-	15,80%	52,40%	31,73%
GP	10 dias	4,67%	11,80%	64,20%	19,33%
GC	20 dias	-	6,73%	44,87%	46,40%
GP	20 dias	0%	2,13%	57,73%	38,80%
GC	40 dias	-	2,80%	63%	34,20%
GP	40 dias	3,40%	0%	55,73%	36,87%

## Anexo I - Comitê de Ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Araçatuba

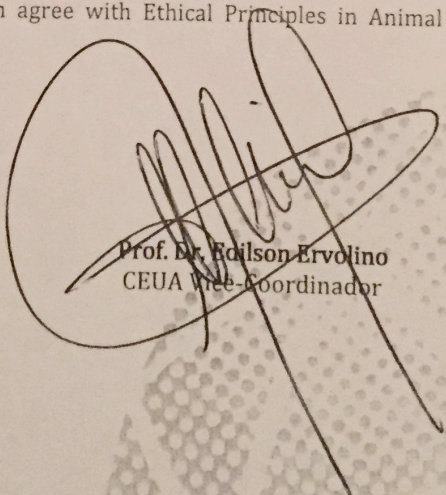
### Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) Committee for Ethical Use of Animals (CEUA)

#### CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto "Regeneração óssea guiada com uso de membrana de copolímero PLA/PGA em levantamento de membrana de seio maxilar. Estudo experimental com análises histomorfométrica e imunoistoquímica" sob responsabilidade do Pesquisador IDELMO RANGEL GARCIA JÚNIOR e colaboração de Danile Botticelli e Bianca Bravim Bomfim está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pelo CEUA, de acordo com o protocolo 2012-01100.

#### CERTIFICATE

We certify that the research "Guide bone regeneration using copolymer membrane PLA/PGA in membrane lifting from the maxillary sinus. Experimental study histomorphometric and immunohistochemistry analyzes", protocol number 2012-01100, under responsibility of IDELMO RANGEL GARCIA JÚNIOR and with collaboration of Danile Botticelli and Bianca Bravim Bomfim agree with Ethical Principles in Animal Research (COBEA) and was approved by CEUA.



Prof. Dr. Edilson Ervolino  
CEUA Vice-Coordenador

Faculdade de Odontologia e Faculdade de Medicina Veterinária - Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal - Rua Clóvis Pestana, 793 CEP 16050-680 Araçatuba - SP  
Tel (18) 3636-1440 Fax (18) 3636-1403 E-mail: fabianocadioli@fmva.unesp.br

Anexo 2 – Normas IJOMS  
International Journal of Oral & 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](mailto:authorsupport@elsevier.com). Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office ([ijoms@elsevier.com](mailto: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 this form (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. If you have no declaration to make please insert the following statements into your manuscript:

Funding: None; Competing interests: None declared; Ethical approval: Not required; Patient permission: Not required

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: Work on human beings that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki (Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989). The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines. Patients' and volunteers' names, initials, and hospital numbers should not be used.

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/authorshome.authors/languagepolishing> or contact [authorsupport@elsevier.com](mailto: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](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.

Format: 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 Cohen<sup>14</sup> showed..."; "each technique has advantages and disadvantages<sup>5-13</sup>." 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 al<sup>37</sup> 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](http://www.nlm.nih.gov)) . 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.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

B695r Bomfim, Bianca Bravim.  
Regeneração óssea guiada com o uso de membrana de copolímero PLA/PGA em levantamento da membrana do seio maxilar : estudo experimental com análises histomorfológica e imunoistoquímica /. Bianca Bravim Bomfim. – Araçatuba, 2015  
67 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Orientador: Prof. Idelmo Rangel Garcia Junior

1. Levantamento do assoalho do seio maxilar 2. Polímeros  
3. Substitutos ósseos 4. Coelhos I. T.

Black D7  
CDD 617.64