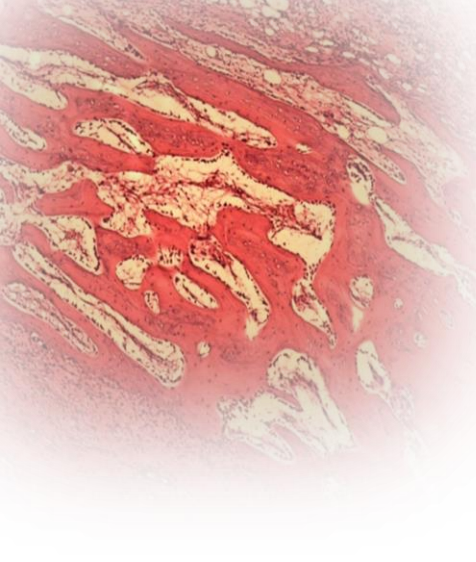




Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba

Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada



Juliana Zorzi Colete

Uso do copolímero de PLA/PGA no processo de
reparo de defeitos ósseos em tíbia de coelhos.

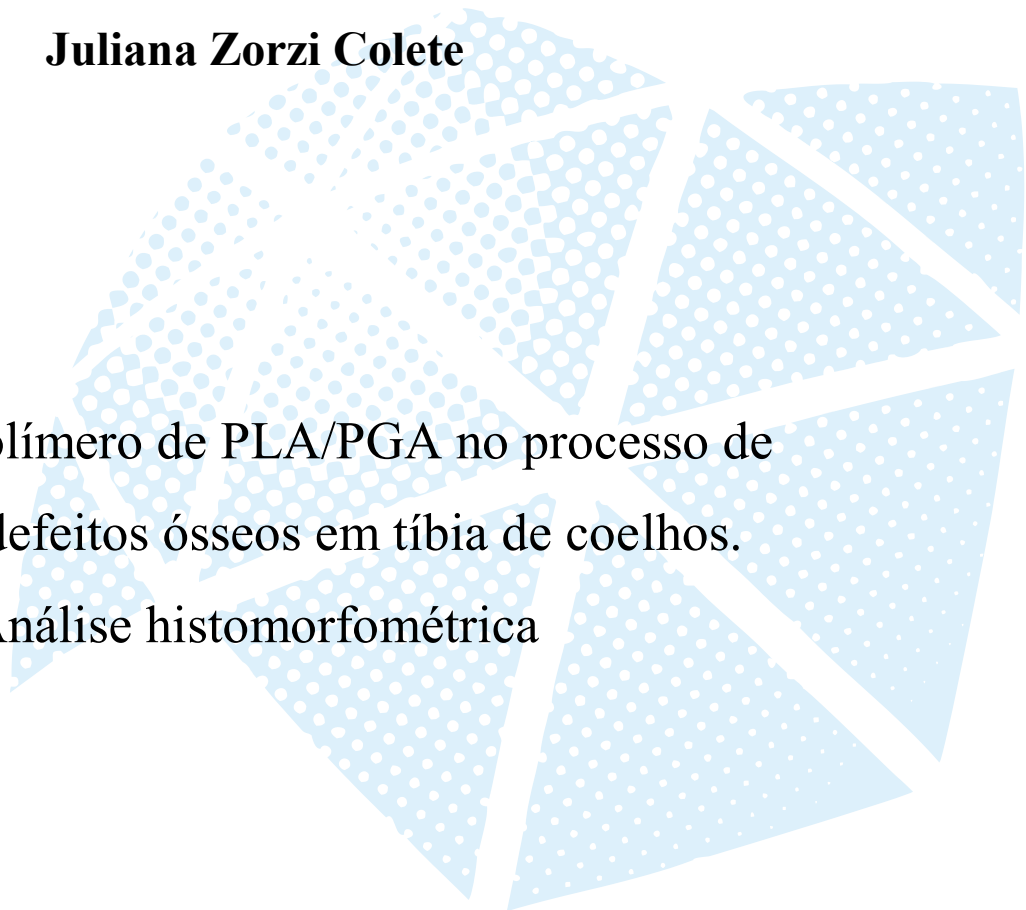
Análise histomorfométrica

Use of copolymer PLA/PGA in the bone repair
process in rabbits tibia defects.

Histomorphometric analysis

Araçatuba-SP

2014



Juliana Zorzi Colete

**Uso do copolímero de PLA/PGA no processo de
reparo de defeitos ósseos em tíbia de coelhos.
Análise histomorfométrica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte integrante dos requisitos para obtenção do Título de “Mestre em Odontologia” – Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador: Prof. Adj. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Coorientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Roberta Okamoto

Araçatuba-SP

2014



DEDICATÓRIA

Dedico esta Dissertação

A Deus,

Por todas as bênçãos e graças alcançadas em minha vida, por me permitir ter uma família maravilhosa e amigos especiais, por ser meu escudo, minha fortaleza, me encorajando sempre nas batalhas que a vida me apresenta e não me deixando desistir jamais dos meus sonhos e objetivos. Eu sei que durante todo o meu caminho os seus olhos estão em mim, e seus anjos tomam conta da minha vida e do meu destino. Só posso agradecer a cada dia ao Senhor por me proteger e me livrar de todo o mal.

À minha mãe, Fatima Aparecida Zorzi Colete,

Por todo incentivo, amor, carinho e dedicação, a senhora com seu infinito amor de mãe acreditou desde o princípio que esse sonho poderia ser realizado. Nunca poupou esforços para me dar suporte nos momentos difíceis, sempre estava plenamente presente me dando força, me escutando, me encorajando a continuar e a lutar pelos meus sonhos. Sem a senhora, nada disso seria possível. Te amo mãe.

Ao meu pai, Oswaldo Colete Junior,

Agradeço o amor incondicional, incentivo e toda participação durante o transcorrer desta jornada. Você sempre me apoiou a continuar lutando para ir cada vez mais longe, e se hoje eu estou realizando este sonho, se conquistei meu objetivo, é porque tenho o senhor como alicerce e exemplo de luta e dignidade. Te amo pai.

À minha tia Edina Lúcia Zorzi,

Por ser minha melhor amiga, arriscaria lhe chamar de alma-gêmea, pois é assim que me sinto com relação à senhora. Sempre me ensinou o verdadeiro “segredo” da vida, e me encorajou a acreditar que eu posso alcançar tudo que eu desejar, basta que eu lute por isso. Seu amor me dá forças para continuar sempre de cabeça erguida. Te amo tia.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior,

“Amigo é coisa pra se guardar debaixo de sete chaves, dentro do coração...”

Agradeço a Deus por ter lhe colocado no meu caminho, e por ter tido o imenso prazer de conviver ao seu lado, e poder desfrutar de sua amizade. Palavras nunca serão suficientes para expressar a gratidão, admiração e carinho que tenho pelo senhor, que durante todo o tempo, me tratou como uma filha. Admiro lhe pela sua humanidade, humildade, competência e carinho para conduzir as diversas situações do dia a dia. Mais que um grande professor, o senhor se tornou para mim um exemplo. Obrigada por todos os ensinamentos científicos, carinho, amizade, paciência, ajuda profissional e pessoal, conselhos e principalmente por acreditar em mim e no meu potencial. Jamais esquecerei quão boa foi a nossa convivência. O senhor conquistou a minha eterna admiração e respeito. Espero poder continuar aprendendo muito ao seu lado.

À minha coorientadora Profa. Dra. Roberta Okamoto

Pelo carinho, apoio, inestimável ajuda e paciência. O seu sorriso consegue transmitir toda paz que existe em seu interior. Obrigada pelas conversas adoráveis, pela alegria, entusiasmo, por ser tão doce com seus alunos e principalmente pela amizade. A senhora é um exemplo de serenidade, humildade e dedicação ao ensino e pesquisa.

À Profa. Dra. Alessandra Marcondes Aranega,

“Viva de tal forma que quando seus filhos pensarem em justiça, honestidade, generosidade e integridade, eles se lembraram de você.” Essa frase me lembra muito a senhora. Uma verdadeira guerreira, que luta por seus ideais e nunca passa por cima de ninguém. Com

a senhora aprendi a esperar pelo tempo certo de cada coisa, pois o que é realmente nosso, no momento certo será conquistado. Professora que me incentivou a pesquisa, além de todo reconhecimento pela sua ajuda, amizade e seus ensinamentos, agradeço pela companhia, amizade e conselhos. Jamais esquecerei seus exemplos. Muito obrigada por tudo!

Á Profa. Dra. Pâmela Letícia dos Santos

“Amigos são a família que Deus nos permitiu escolher”

E não sei exatamente se eu lhe escolhi, ou se foi você que me escolheu, só sei que a amizade é intensa e a admiração eterna. Você me ajudou durante toda a minha formação, e seguir seu exemplo faz parte do meu dia a dia. Existem pessoas que marcam a nossa vida, e você é uma dessas pessoas. Além do reconhecimento pela sua ajuda em minha graduação e pós-graduação, agradeço pela nossa amizade, companheirismo e cumplicidade. Você é um exemplo de garra, honestidade, competência e vontade de vencer na vida. Sem a sua ajuda, não seria possível completar mais essa etapa. Deus abençoe seus passos e te guie sempre no caminho do sucesso. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Osvaldo Magro Filho (Dinho),

Pelo exemplo de professor, cirurgião e pessoa. Obrigada por todo carinho, amizade, sinceridade em nossas conversas e principalmente por todo conhecimento compartilhado durante os momentos que convivemos juntos. Sua alegria é contagiante, e seu exemplo será levado comigo. Jamais me esquecerei do quão especial o senhor foi para a minha vida. Que Deus lhe abençoe.

Ao Prof. Dr. Michel Saad Neto,

Meu querido professor da graduação, que em todos os momentos me recebeu prontamente, concedendo-me valiosos conhecimentos e sábias palavras. O senhor é um grande exemplo para minha vida. Foi um prazer ser sua aluna na graduação.

À Profa. Dra. Ana Paula Farnezi Bassi,

Pela dedicação ao Departamento de Cirurgia, pela garra, pelo carinho com que sempre nos acolhe, pelo incentivo e pela disponibilidade em ajudar sempre! Obrigada.

À Profa. Dra. Daniela Ponzoni

Que com muito carinho e dedicação conduz a pesquisa e o ensino a graduação. Agradeço de coração por cada orientação, e por contribuir com o meu aprendizado.

Ao Prof. Francisley Ávila Souza,

Pela disponibilidade em sempre nos ajudar em tudo que foi preciso, por sua competência como professor e pesquisador. Agradeço por todo carinho, simpatia e momentos agradáveis juntos.

Ao Prof. Dr. Wilson Roberto Poi,

Meu primeiro orientador na graduação, alguém por quem me apaixonei de verdade, tenho no senhor um pai, um exemplo de humildade e dignidade, com quem aprendi e despertei a filosofia de “*ser professor*”. Um exemplo que sempre lembrarei e citarei quando me referir a um verdadeiro docente. Muito obrigado por tudo! Levarei seu exemplo de ser humano comigo, para onde quer que eu vá!

À Profa. Dra. Thallita Pereira Queiroz

Pela simplicidade e simpatia em todos os momentos que nos encontramos. Admiro muito a sua competência e dedicação à Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial. Obrigada pelo carinho com que sempre me tratou, pelo incentivo e disponibilidade.

À Profa. Dra. Sônia Panzarini,

Professora formidável, sempre gentil e alegre. Admiro muito a sua inteligência e capacidade de conduzir as mais diversas situações com calma e serenidade. Obrigada por fazer parte de vários momentos da minha graduação e pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Celso Koogi Sonoda,

Agradeço pelos momentos em que prontamente me recebeu em sua sala, concedendo-me valiosos ensinamentos. O senhor é um grande exemplo de mestre. Obrigada por todo carinho e por todo aprendizado. Admiro muito o senhor.

À Cleidinha,

Verdadeira incentivadora para a realização deste sonho. Agradeço todo seu carinho e amor de mãe comigo. Obrigada pelos sábios conselhos e por me acolher em seu colo.

À Dirce,

Que me acolheu com tanto carinho e afeto na cidade de Araçatuba, me tratando como uma filha e me acolhendo em seus braços nos momentos difíceis, me fazendo lembrar o que é uma família. Muitíssimo obrigada!!!!

Ao Luis Fernando Gonçalves Pereira,

Pelo carinho, amor, companheirismo, confiança, paciência e compreensão. Você acompanhou ao meu lado cada fase dos últimos anos, e soube como ninguém, me apoiar nos momentos difíceis. Seu ombro amigo foi essencial para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Obrigada por ser esta pessoa tão iluminada e cheia de vida. Aprendi muito contigo. Que Deus sempre guie seus passos no caminho do sucesso. Você é muito especial em minha vida.

À Fernanda Brasil Daura Jorge Boos,

Pela amizade, carinho, acolhida, ensinamentos, paciência em me ouvir, preocupação constante comigo e com o meu bem estar e por compartilhar inúmeros momentos alegres e tristes da minha vida, sempre me apoiando e acreditando em mim. Obrigada por ser minha parceira. Minha admiração por você é eterna.

À Patrícia Rota Bermejo,

Pelas horas de boas risadas e companheirismo. Obrigada por ter sido essa pessoa maravilhosa que me proporcionou muitos momentos de felicidade. Lembrarei sempre de você com muito amor.

Ao Leonardo Faverani,

Por todo carinho, ajuda e ensinamentos. Para mim você sempre será um exemplo de luta, garra e dignidade. Que Deus lhe proporcione muito sucesso e que você alcance tudo que almeja nessa vida! Obrigada por toda ajuda com a minha pesquisa e por ter

sido essa pessoa humilde e sensata, que me proporcionou muitos ensinamentos e momentos de aprendizado.

À Sabrina Ferreira,

Por toda ajuda, ensinamentos e incentivo. Apesar do pouco tempo de convívio diário, pude notar que você guarda consigo a alegria de viver e de ajudar as pessoas com quem convive. Muito obrigada por todo tempo que disponibilizou para me ajudar com a minha pesquisa e carinho comigo sempre.

À Fernanda Ramos

Pela convivência que tivemos durante toda graduação e que perdura até os dias de hoje. Sua amizade é um presente de Deus para mim. Obrigada por todo carinho e amor que você sempre me dedicou. Minha vida é muito mais alegre com você ao meu lado.

A toda minha família, meu irmão Oswaldo Neto e minha sobrinha Ana Clara, minhas avós Felicidade e Joana, meu avô Oswaldo e meu Avô Alcindo que está no céu, Tias Carmem, Mirian, Eliane, Rita, Angelina, Tios Valdir, Jair e Fernando, minhas primas Aline, Jhenifer, Andréa, Tatiana, Vanessa, Jéssica, Jamile, Júlia, primos Fernandinho, Juninho, Diego, Julinho, Rogers, Renan e Bruninho.

Amo muito todos vocês, e mesmo estando longe dos meus olhos, vocês jamais estiveram longe do meu coração.

Aos meus amigos, Maria Angélica e Diogo Amaral, Adrielle Melero, Simoni Ribas, Eduardo e Claudia Stefanone, Ariane Jamile Gallo, Cristiane Scarparo, Mayra Fernanda, Ariercílio Gonçalves, Carlos e Marcela Abdala, Cíbele Lemos, Cristina Carvalho, Ana Julia Gasparini,

Obrigada por todo carinho e amor que vocês me dedicam, sem vocês meus amigos, minha felicidade jamais estaria completa.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba/UNESP

Que na pessoa da diretora **Ana Maria Pires Soubhia** pela oportunidade de realização do curso de Graduação e Mestrado. Por ser uma universidade inigualável e prezar o bom relacionamento entre os professores, alunos e funcionários. Por lutar arduamente para que a tríade ensino, pesquisa e extensão universitária sejam o maior lema desta instituição. Muito obrigada por me proporcionar que os maiores sonhos da minha vida se concretizem, dia-a-dia.

Aos amigos de Pós-Graduação Nicolas Homsí, Pedro Ivo, Carlos Alberto Timóteo, Lamis Meorin, André Fabris, Rodrigo, Giovanna, Gabriel Ramalho, Geraldo Grizza, Bianca Bravim, Julierme, Elisa Sartori, Maria Del Pilar, Gustavo Grossi, Juciléia, Mônica, Tárík, Willian Caetano, Julio, Ana Paula.

Obrigada pela amizade e momentos agradáveis que passamos juntos. Foi muito bom conviver com vocês, pessoas do bem e cheias de disposição para ensinar.

A todos os colegas do Mestrado e Doutorado,

Pelos momentos agradáveis que passamos juntos na pós-graduação.

Aos funcionários e amigos da FOA-UNESP,

Gilmar, Paulo, Tina, Odair, João, Camilo, Arnaldo, e Renato que com tanto carinho me receberam. Pelo trabalho extremamente competente que desempenharam. A vocês o meu carinho e eterna admiração.

Aos estagiários da Cirurgia,

Pela convivência que tivemos e pela ajuda que vocês me deram durante esse período.

Sou muito grata a todos vocês.

À Patrícia, Michele, Fran, Camila e Paula,

Pelo carinho, disponibilidade, alegria e admirável interesse em nos ajudar sempre.

Parabéns pela competência de vocês!

Aos funcionários da Pós-graduação: Valéria, Lilian e Cristiane,

Pela disponibilidade, atenção e educação. Obrigada por me ajudarem com tanta dedicação e competência.

EPÍGRAFE

“Não conheço ninguém que conseguiu realizar seu sonho, sem sacrificar feriados e domingos pelo menos uma centena de vezes. O sucesso é construído a noite! Durante o dia você faz o que todos fazem. Mas, para obter um resultado diferente da maioria, você tem que ser especial. Se fizer igual a todo mundo, obterá os mesmos resultados. Não se compare a maioria, pois, infelizmente ela não é modelo de sucesso. Se você quiser atingir uma meta especial, terá que estudar no horário em que os outros estão tomando Chopp com batatas fritas. Terá de planejar, enquanto os outros permanecem à frente da televisão. Terá de trabalhar enquanto os outros tomam sol à beira da piscina. A realização de um sonho depende de dedicação, há muita gente que espera que o sonho se realize por mágica, mas toda mágica é ilusão, e a ilusão não tira ninguém de onde está, em verdade a ilusão é combustível dos perdedores pois... Quem quer fazer alguma coisa, encontra um meio. Quem não quer fazer nada, encontra uma desculpa.”

Roberto Shinyashiki

Coléte JZ. Uso do copolímero de PLA/PGA no processo de reparo de defeitos ósseos em tibia de coelhos. Análise histomorfométrica. [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2014.

Resumo

Objetivo: Analisar a influência do copolímero de ácido polilático e poliglicólico (PLA/PGA) associado ou não ao osso autógeno no processo de reparo ósseo, em defeitos críticos criados em tibia de coelhos, por meio da análise histomorfométrica.

Material e Método: Doze coelhos receberam 2 ostectomias em cada tibia por meio de trefina de 6.1 mm de diâmetro. Os defeitos ósseos críticos foram preenchidos de acordo com os seguintes grupos: coágulo sanguíneo (GC), osso autógeno (GA), PLA/PGA (GP) e PLA/PGA associado ao osso autógeno (GPA). Seis animais por período foram submetidos à eutanásia aos 7 e 30 dias pós-operatórios, para a análise histomorfométrica. **Resultados:** Aos 7 dias, na comparação entre GC(48,33%), GA(25,67%), GP(4,17%) e GPA(21,5%), notou-se diferença estatisticamente significativa (Kruskal-Wallis, $p=0,0163$), evidenciada na comparação entre os GC e GP (Teste de Dunn, $p<0,05$). Aos 30 dias, a comparação entre GC(56,17%), GA(61,50%), GP(67,33%) e GPA(50,50%), não mostrou diferença estatisticamente significativa (Kruskal-Wallis, $p=0,2026$). **Conclusão:** Foi possível concluir, neste modelo experimental, que o copolímero PLA/PGA é um biomaterial com propriedades osteocondutoras e pode ser utilizado de maneira isolada, sem a presença de osso autógeno associado.

Palavras chaves: Materiais biocompatíveis, Substitutos ósseos, Transplante ósseo.

Coléte JZ. Use of copolymer PLA/PGA in the bone repair process in rabbits tibia defects. Histomorphometric analysis. [thesis]. Araçatuba: UNESP – Sao Paulo State University; 2014.

Abstract

Objective: To analyze the influence of polylactic/polyglycolic acid copolymer (PLA/PGA) associated or not with autogenous bone in the bone repair process in critical size defects of rabbit tibia through histomorphometric analysis. **Methods:** Twelve rabbits received 2 osteotomies in each tibia through trephine (6.1 mm diameter). The critical bone defects were filled according to the following groups: blood clot (GC), autogenous bone (GA), PLA / PGA (GP) and PLA / PGA associated with autogenous bone (GPA). Six animals were euthanized at 7 and 30 days postoperatively. **Results:** At 7 days, through of groups comparison GC (48.33 %), GA (25.67 %), GP (4.17 %) and GPA (21.5 %) was observed statistically significant difference (Kruskal-Wallis, $p=0.0163$), when compared GC and GP groups (Dunn, $p < 0.05$). At 30 days, the comparison between GC (56.17 %), GA (61.50 %), GP (67.33 %) and GPA (50.50 %) showed no statistically significant difference (Kruskal-Wallis, $p = 0.2026$). **Conclusion:** PLA / PGA copolymer is a biomaterial with osteoconductive properties and can be used isolated without autogenous bone supplementation.

Keywords: Biocompatible Materials, Bone Substitutes, Bone Transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Delineamento experimental.....	28
Figura 2: Estrutura química dos polímeros PLA E PGA	29
Figura 3: Incisão na porção medial da tíbia do coelho	50
Figura 4: Acesso cirúrgico à cortical superior da tíbia do coelho.....	50
Figura 5: Trefina de 6.1 milímetros para confeccionar os defeitos críticos.....	51
Figura 6: Preenchimento do defeito com osso autógeno.....	51
Figura 7: Preenchimento do defeito com PLA/PGA.....	52
Figura 8: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GC aos 7 dias. Aumento original de 63x.....	52
Figura 9: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GA aos 7 dias. Aumento original de 63x.....	53
Figura 10: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GP aos 7 dias. Aumento original de 63x.....	53
Figura 11: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GPA aos 7 dias. Aumento original de 63x.....	54
Figura 12: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GC aos 30 dias. Aumento original de 63x.....	54
Figura 13: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GA aos 30 dias. Aumento original de 63x.....	55
Figura 14: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GP aos 30 dias. Aumento original de 63x.....	55
Figura 15: Fotomicrografia de cortes corados com Hematoxilina e Eosina (HE), GPA aos 30 dias. Aumento original de 63x.....	56

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1: Porcentagem de tecido ósseo neoformado – médias 58

Gráfico 1: Representação gráfica de porcentagem óssea nos diferentes grupos
experimentais aos 7 e 30 dias..... 58

LISTA DE ABREVIATURAS

CTBMF	Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial
GC	Grupo Coágulo Sanguíneo
GA	Grupo Osso Autógeno
GP	Grupo PLA/PGA
GPA	Grupo PLA/PGA associado ao Osso Autógeno
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
EDTA	Ácido etileno-diamino-tetracético
HE	Hematoxilina e eosina
MO	Medula Óssea
ON	Osso Novo
OA	Osso Autógeno
TC	Tecido Conjuntivo
PLA/PGA	Ácido Poliláctico/Ácido Poliglicólico

SUMÁRIO

1. Introdução	22
2. Proposição	26
3. Material e Método	28
3.1. Delineamento Experimental	28
3.2. Copolímero PLA/PGA	29
3.3. Procedimento Cirúrgico	30
3.4. Eutanásia e Coleta do Material	31
3.5. Processamento Histológico	31
3.6. Análise Histomorfométrica	32
3.7. Análise Estatística	33
4. Resultados	35
4.1. Análise Histológica	35
4.1.1. Período de 7 dias	35
4.1.2. Período de 30 dias.....	36
4.2. Análise Histomorfométrica.....	37
4.2.1. Porcentagem Óssea	37
5. Discussão	39
6. Conclusão	43
7. Referências Bibliográficas.....	45
Figuras.....	49
Tabelas e Graficos.....	57
Anexos.....	59



INTRODUÇÃO

1. Introdução

A extração dentária tem como consequência a reabsorção significativa do rebordo alveolar (Mardas et al. 2010). Imediatamente após a exodontia, o alvéolo é preenchido por coágulo sanguíneo, o qual estimula a formação óssea. Contudo, o processo de reparo alveolar não resulta na restituição completa do volume ósseo original devido à reabsorção fisiológica (Brokovic et al. 2012). Pesquisas evidenciam que no período de 6 a 12 meses após a extração, o rebordo alveolar reduz aproximadamente de 0,34 a 7,7 milímetros na dimensão horizontal, e 0,22 a 3,25 na dimensão vertical, e essa redução é mais acentuada nos primeiros 3 meses (Waris et al. 2003; Luciano et al. 2003; Molly et al. 2007).

O tecido ósseo tem um grande potencial para reparação e pode restaurar completamente sua estrutura e funções originais. Porém, os defeitos críticos não reparam completamente com tecido ósseo. A fim de facilitar e/ou promover o reparo, diversos tipos de substitutos ósseos podem ser inseridos no interior dos defeitos (Lang et al. 1999). Sendo a procura por um substituto ósseo capaz de suprir às exigências físico-biológicas para a reconstrução de defeitos ósseos causados por fatores traumáticos, patológicos e ou fisiológicos um dos grandes desafios da área médico-odontológica nos últimos tempos.

As deficiências intra-ósseas como as deixadas por periimplantites, alvéolos recém extraídos ou as relacionadas ao procedimento de instalação de implantes, algumas vezes vão requerer tratamento utilizando um substituto ósseo (Abushahba et al. 2008). Diversas são as possibilidades relatadas na literatura, dentre elas podemos citar os enxertos autógenos intra e extra-bucais, os enxertos alógenos, xenógenos e os implantes aloplásticos, sem ou com a utilização de membranas para regeneração óssea guiada (Dahlin et al. 1994). O principal objetivo desses materiais é atuar como

osteoindutor e/ou osteocondutor, e na prevenção mecânica da invasão de células de tecido conjuntivo no meio do defeito ósseo interferindo no processo de reparo (Terheyden et al. 1999).

Sendo assim, a maior parte dos estudos relacionados aos biomateriais está voltada para a descoberta de um material que apresente um bom potencial osteoindutor e/ou osseocondutor e que sofra bioabsorção em um curto período de tempo (Athanasiou et al. 1996). Os polímeros sintéticos reabsorvíveis desenvolvidos durante as últimas décadas tem sido largamente utilizados como materiais aloplásticos em diversas áreas da medicina e da odontologia.

Dentre os polímeros sintéticos, destaque se dá aos polímeros derivados do ácido polilático (PLA) e poliglicólico (PGA) e seus copolímeros (PLA/PGA). Esses polímeros são estudados desde o final da década de 70 apresentando boas propriedades mecânicas, baixa capacidade alergênica, baixa toxicidade, fácil manipulação, excelente biocompatibilidade e cinética previsível de biodegradação, o que desperta a atenção de vários pesquisadores nas áreas médicas e farmacêuticas (Fialho et al. 2003; Day et al. 2004 b; Ueki et al. 2003; Yao et al. 2005).

O ácido láctico e o ácido glicólico são utilizados isoladamente ou, mais frequentemente, associados para constituir copolímeros, como o PLA/PGA. Estas substâncias são muito utilizadas na composição de dispositivos cirúrgicos destinados à cirurgia bucomaxilofacial e ortopédica (Raghoobar et al. 1996).

Em odontologia, o copolímero de PLA/PGA tem sido utilizado em diferentes formulações (esponja, pó e gel), como mantenedor de espaço, individualmente ou como suporte de membranas reabsorvíveis ou não. Relatos da literatura afirmam que a total reabsorção dessas formulações ocorre em curto espaço de tempo, porém o suficiente para permanecer nos tecidos e ser substituído por tecido ósseo (Rimondini et al. 2005).

Esse período de tempo está na dependência da densidade do material, da quantidade implantada, do metabolismo individual e da circulação sanguínea na zona de aplicação, não se constituindo um obstáculo aos processos regenerativos dos tecidos circundantes. Considerando as alterações anatômicas naturais ou induzidas no tecido ósseo, a associação de biomateriais reabsorvíveis se torna importante. Dentre os quais destacamos o PLA/PGA, que favorece a osteocondução(Queiroz et al.2012).

Diversos estudos avaliaram o enxerto ósseo autógeno sugerindo ser este o padrão ouro para a maioria das técnicas de enxertia, não só na qualidade como na quantidade do osso neoformado, que foram superiores quando comparado a aloenxertos. O osso autógeno é único material de enxerto que contém osteoblastos, dando-lhe propriedades osteogênicas e capacidade direta para formar osso (Nishibori et al. 1994).

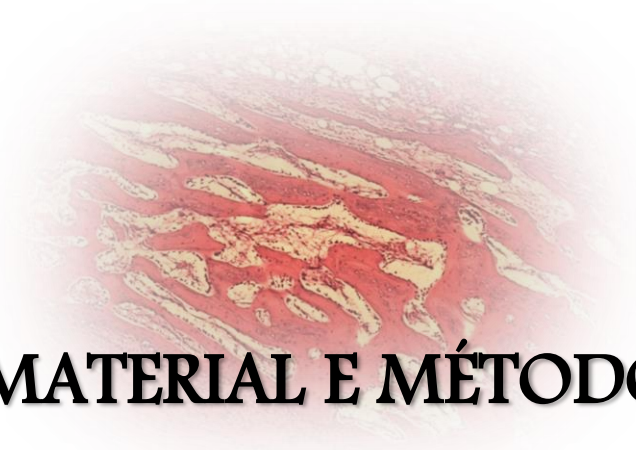
Diante do exposto, entende-se que é relevante avaliar o comportamento do copolímero PLA/PGA no processo de reparo ósseo em defeitos realizados em tíbia de coelhos, tendo em vista a importância do conhecimento dos biomateriais capazes de suprir as exigências físico-biológicas na reparação óssea.



PROPOSIÇÃO

2. Proposição

Analisar a influência do copolímero de ácido polilático e poliglicólico (PLA/PGA) associado ou não ao osso autógeno no processo de reparo ósseo, em defeitos críticos criados em tíbia de coelhos, por meio da análise histomorfométrica.



MATERIAL E MÉTODO

3. Material e Método

3.1. Delineamento Experimental

Foram utilizados 12 (doze) coelhos machos, brancos, Nova Zelândia, variação *albinus*, com idade aproximada de 5 meses e peso corporal entre 3 e 4 Kg. Os animais foram cedidos pelo Biotério Central da faculdade de Medicina de Botucatu – FMB, UNESP e foram acomodados no Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, UNESP, onde foram mantidos em gaiolas individuais com dieta padrão, ração sólida (Procoelho, Primor®, Jaguaré, São Paulo, Brasil) e água “ad Libitum”, exceto no período de oito horas antecedentes ao ato cirúrgico, correspondente ao jejum pré-operatório. Foram divididos em quatro grupos experimentais: grupo coágulo (GC), grupo osso autógeno (GA), grupo copolímero de PLA/PGA (GP), grupo copolímero PLA/PGA associado ao osso autógeno (GPA). Os períodos de eutanásia foram 7 e 30 dias pós-operatórios (Figura 1).

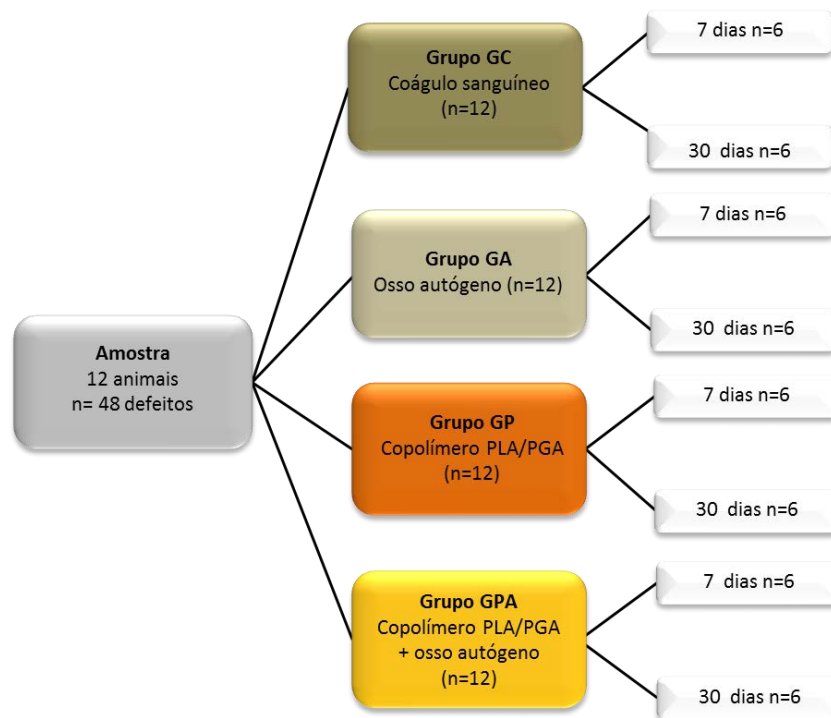


Figura 1: Delineamento experimental

Este estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos para a Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba FOA-UNESP, e aprovado segundo o processo nº FOA- 00890-2012 (Anexo 1).

3.2. Copolímero PLA/PGA

O copolímero é constituído por uma mistura 1:1 de ácido láctico 70% e ácido glicólico 30% (Freire et. al 2012), os quais misturados sob agitação mecânica e aquecimento por um período de 60 minutos sendo posteriormente acondicionado em estufa digital a 60°C por 24 horas. Desta forma, obtivemos uma consistência gelatinosa. O pH da solução foi controlado adicionando solução tampão. O método utilizado foi o dos precursores poliméricos ou mais conhecido como método Pechini, que é uma técnica que pode ser aplicada no desenvolvimento de materiais avançados. 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 poliálcool e polimerizar a temperaturas mais elevadas formando um composto resinoso polimérico.

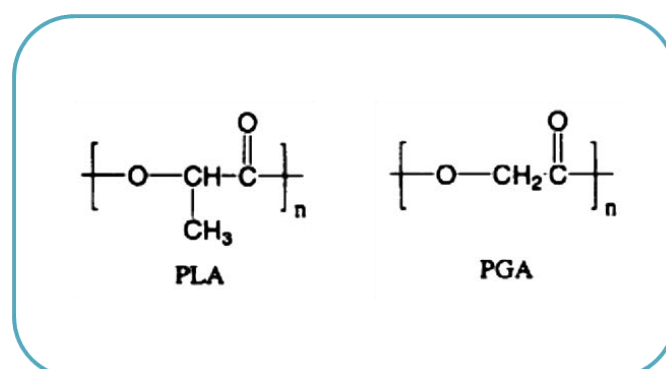


Figura 2: Estrutura química dos polímeros dos ácidos glicólico (PGA) e láctico (PLA) Freire et. al 2012.

3.3. Procedimento Cirúrgico

Inicialmente os animais foram mantidos em jejum pré-operatório de 8 horas. A sedação foi realizada por administração via intramuscular de cloridrato de ketamina a 1% (Vetaset® - Fort Dodge, Saúde Animal Ltda, Campinas, São Paulo, Brasil), na dosagem de 60mg/kg, e do cloridrato de xilazina a 2% (Dopaser® - Laboratório Calier do Brasil Ltda, São Paulo, Brasil) 5mg/kg. Complementação anestésica foi realizada com 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 tíbia do animal. O cirurgião foi o mesmo em todos os procedimentos e as cirurgias foram realizadas seguindo todos os princípios de assepsia para garantir a manutenção da cadeia asséptica.

Foi realizada tricotomia em ambas as tíbias e antissepsia da região a ser incisada com Polivinil Pirrolidona Iodo Degermante (PVPI 10%, Riodeine Degermante, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil), associado ao PVPI tópico. Com uma lâmina número 15 (Feather Industries Ltda, Tóquio, Japão), montada em cabo de bisturi nº 3 (Hu-Friedy, Alemanha), foi realizada uma incisão de 3 cm de comprimento na porção medial das tíbias, até a base óssea e, a seguir, o tecido mole foi divulsionado e afastado com o auxílio de descoladores de periósteo, expondo-se, deste modo, o osso para receber os defeitos críticos (Figura 3 e 4).

O preparo dos leitos receptores foi iniciado com uma trefina de 6,1mm para delimitar a localização dos defeitos e remover a cortical óssea superior (Figura 5). Foram criados dois defeitos em cada tíbia, com distância de 0,5cm entre si, sendo cada defeito preenchido de acordo com a alocação de cada animal em grupos: coágulo sanguíneo, osso autógeno coletado durante o preparo do defeito cirúrgico com a trefina, PLA/PGA, e a associação de PLA/PGA com osso autógeno (Figura 6 e 7).

Os tecidos moles foram cuidadosamente reposicionados e suturados em diferentes planos, empregando-se fio absorvível (Poligalactina 910 – Vycril 4.0, Ethicon, Johnson Prod., São José dos Campos, Brasil) com pontos contínuos no plano profundo e fio monofilamentar (Nylon 5.0, Ethicon, Johnson, São José dos Campos, Brasil) com pontos interrompidos no plano mais externo, a fim de obter o fechamento primário da ferida. Após a sutura, novamente foi realizada a anti-sepsia da área com PVPI (PVPI 10%, Riodeine, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil).

No pós-operatório, os animais receberam administração intramuscular de pentabiótico (0,1mL/Kg, Fort Dodge Saúde Animal Ltda, Campinas, São Paulo, Brasil) com uma dose no pós-operatório imediato e outra dose após 5 dias e de dipirona sódica (1mg/kg/dia, Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda, São Paulo, Brasil) totalizando 3 doses. Nenhuma restrição alimentar ou de movimentação foi imposta aos animais, os quais foram mantidos em gaiolas individuais, durante todo o experimento.

3.4. Eutanásia e Coleta do Material

A eutanásia foi realizada por meio de dose letal de pentobarbital (Syntec®, Soluções do Lar Street, Cotia, SP, Brasil). Os períodos de eutanásia foram aos 7 e 30 dias após o procedimento cirúrgico. Após a eutanásia, a tíbia foi removida e armazenada em formol tamponado.

3.5. Processamento Histológico

Após a remoção das tíbias, contendo a região de defeito cirúrgico, as mesmas foram imersas em formalina neutra tamponada a 10%, durante 48 horas. Em seguida, foi realizada a descalcificação das mesmas em ácido etileno-diaminotetracético (EDTA) a 20%, por 3 meses. Finalizado o processo de descalcificação, as peças foram lavadas em

água corrente por 24 horas, desidratadas, diafanizadas e incluídas em parafina. A partir dos blocos de parafina contendo porções de tíbia foram obtidos cortes de 6 µm de espessura. Cortes seriados de 6 µm foram corados com hematoxilina e eosina (HE) e utilizados para a análise morfológica do processo de reparo ósseo ocorrido nos diferentes grupos estudados.

3.6. Analise Histomorfométrica

As lâminas coradas com HE (Merck & Co., Inc. , NJ, EUA) e Azul de Estevenel (Merck & Co., Inc. , NJ, EUA) foram fotografadas em microscópio óptico (Leica Aristoplan Microsystems- Leitz, Benshein, Alemanha) em aumento de 63x acoplada a uma câmera de captação de imagem (Leica® DC 300F microsystems ltd, Heerbrugg, Suíça) e conectado a um microcomputador Pentium III 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.

A análise histológica foi conduzida de forma a avaliar o reparo tecidual do defeito cirúrgico, a resposta inflamatória frente aos materiais de enxertos testados e o fechamento ou não do defeito cirúrgico experimental.

Sobre cada imagem capturada foi sobreposta uma grade de Merz de 100 pontos. A análise tecidual foi conduzida com a diferenciação em tecido ósseo neoformado, tecido conjuntivo, medula óssea, copolímero PLA/PGA, osso autógeno enxertado. A pontuação obtida de cada item avaliado foi convertida em valores percentuais para cálculo estatístico.

3.7. *Análise Estatística*

A análise estatística foi conduzida por meio da comparação entre os grupos GC, GA, GP, GPA aos 7 e 30 dias. As amostras foram submetidas à curva de normalidade, (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$) resultando em dados com distribuição anormal. O teste estatístico empregado foi Kruskal-Wallis e como pós-teste para os valores que mostraram significância estatística foi aplicado o método de Nemenwi-Damico-Wolfe-Dunn. Os testes foram conduzidos através de *software* Biostat 5.3 utilizado para análise estatística em estudos na área de saúde.



RESULTADOS

4. Resultados

O pós-operatório transcorreu sem intercorrências em todos os animais. Não foram observadas complicações tais como reações alérgicas, fraturas ou infecções, em nenhum período do estudo.

4.1. Análise Histológica

4.1.1. Período de 7 dias

Decorridos 7 dias do pós-operatório, no Grupo GC, adjacente às bordas do defeito cirúrgico experimental, nota-se trabéculas ósseas imaturas e estreitas com intensa proliferação osteoblásticas denotando ossificação intramembranosa. Na mesma proporção, o tecido conjuntivo neoformado apresenta discreto infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário com intensa formação fibroblástica (Figura 8). Em áreas mais distantes das bordas do defeito cirúrgico, observa-se a predominância de tecido conjuntivo fibroso, denso e de fibroplasia intensa.

No Grupo GA, nota-se a etapa inicial do processo de reparo com intensa proliferação de tecido conjuntivo e a presença das partículas do osso autógeno enxertado envolto por proliferação fibroblástica em diferenciação osteoblástica. Junto às bordas do defeito cirúrgico experimental ocorre a presença de trabéculas ósseas neoformadas estreitas e imaturas advindas das áreas periostais (Figura 9).

No Grupo GP, raras trabéculas ocupam discretamente a região das bordas do defeito cirúrgico experimental (Figura 10). O copolímero encontra-se presente em todos os espécimes juntamente com áreas de coágulo sem substituição. Há presença de infiltrado inflamatório agudo em alguns espécimes, intensa fibroplasia e presença de células gigantes na periferia do material.

No Grupo GPA, tecido ósseo imaturo ocupa as bordas do defeito cirúrgico, de maneira discreta na maioria dos espécimes. Observa-se a presença de tecido conjuntivo denso exibindo grande quantidade de fibras colágenas e infiltrado inflamatório compatível com o tempo estudado (Figura 11). Junto ao copolímero, nota-se grande quantidade de vasos sanguíneos e células gigantes em processo de fagocitose. O copolímero PLA/PG foi observado tanto no centro do defeito cirúrgico como junto às bordas do mesmo. Neste período há discreta neoformação óssea exibindo células osteoblásticas em número moderado.

4.1.2. Período de 30 dias

Decorridos 30 dias do pós-operatório, no grupo GC, na maioria dos espécimes observa-se neoformação óssea pronunciada, com trabéculas espessas, espaços medulares estreitos com características de osso maduro. No entanto, recobrimo parcialmente o defeito cirúrgico (Figura 12). O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea apresenta discreto número de fibroblastos e vasos sanguíneos. Alguns macrófagos e linfócitos foram observados nesta região.

No Grupo GA, nota-se que em todos os espécimes, o osso autógeno ocupa extensas áreas do defeito cirúrgico com trabeculado espesso e poucas áreas de tecido conjuntivo frouxo, com raras fibras colágenas e grande quantidade de área de células gordurosas caracterizando o processo de regeneração medular (Figura 13).

No Grupo GP, em todos os espécimes avaliados, evidencia-se neoformação óssea em toda área do defeito cirúrgico experimental, apresentado osso maduro, com trabéculas espessas (Figura 14).

No Grupo GPA, em todos os espécimes observa-se adjacente à borda do defeito cirúrgico, neoformação óssea que recobre toda a superfície do defeito, similar ao grupo

copolímero (GP), mas, apresenta em alguns espécimes uma faixa delgada de tecido conjuntivo fibroso a ser substituído (Figura 15).

4.2. Análise Histomorfométrica

4.2.1. Porcentagem Óssea

Aos 7 dias, GC apresentou o maior valor médio de osso novo (48,33%). GA, GP e GPA apresentaram, respectivamente, valores médios de 25,67%, 4,17%, 21,5%. Na comparação entre os grupos GC, GA, GP e GPA, notou-se diferença estatisticamente significativa (Kruskal-Wallis, $p=0,0163$). Esta diferença foi evidenciada na comparação entre os grupos GC e GP (Dunn, $p<0,05$).

Aos 30 dias, GP apresentou o maior valor médio de osso novo (67,33%), seguido respectivamente pelos grupos GA (61,50%), GC (56,17%) e GPA (50,50%). A comparação entre os grupos GC, GA, GP e GPA não mostrou diferença estatisticamente significativa (Kruskal-Wallis, $p=0,2026$) (Tabela 1 e Gráfico 1).



DISCUSSÃO

5. Discussão

Espera-se que um substituto ósseo apresente características de biocompatibilidade, bioabsorção, potencial de osteoindução e/ou osteocondução. Entretanto, as pesquisas nas áreas de materiais aloplásticos têm demonstrado dificuldades para obter todas essas características em um único material (Dahlin 1994).

Akimoto e colaboradores (1999) demonstraram que o diâmetro do defeito ósseo influencia diretamente na porcentagem da neoformação óssea, destacando a importância da utilização dos biomateriais para o preenchimento desses defeitos. Dessa forma o intuito desse trabalho foi analisar o processo de reparo ósseo em defeitos críticos preenchidos com coágulo sanguíneo, osso autógeno, PLA/PGA e PLA/PGA associado ao osso autógeno.

O PLA/PGA tem sido utilizado como mini-parafusos, membranas, miniplacas e substitutos ósseos (Leenslag et al. 1987, Holy et al. 2003), demonstrando bons resultados, relacionados à sua biocompatibilidade, fácil degradação e propriedades osteocondutoras (Imbronito et al. 2005). Ele é utilizado em diferentes consistências para cirurgia, sendo que na forma geleificada, como empregada neste estudo, apresenta inúmeros poros pequenos, em torno de 3 μ m (Luciano et al. 2003) que contribuem com a neoformação óssea por osteocondução. Neste estudo foi possível observar que o PLA/PGA se mostrou biocompatível, já que não alterou as respostas celulares e foi gradativamente reabsorvido e substituído por osso neoformado, não atrasando o processo de reparo ósseo.

Aos 7 dias, foi observado a presença do copolímero PLA/PGA na porção medular do defeito cirúrgico. No modelo experimental estudado, o leito receptor foi a tíbia do coelho, e essa área apresenta uma região medular, na qual há ausência de trabéculas ósseas, caracterizando a falta de arcabouço ósseo para prover suporte ao

biomaterial. O que justificaria os achados deste estudo. Essa evidencia também foi relatada por Artzi et al. 2000, onde os autores mostraram a presença de partículas de biomaterial não reabsorvidas na medular óssea.

Sendo assim, frente à neoformação óssea observada com a utilização do copolímero PLA/PGA neste modelo aos 30 dias (50,50%), sem diferenças estatisticamente significantes comparada aos demais grupos (Kruskal-Wallis, $p=0,2026$), sugere-se sua indicação no tratamento de defeitos ósseos periimplantares, em que deficiências ósseas localizadas são observadas principalmente durante a instalação imediata de implantes. No entanto, em função de sua propriedade física que lhe atribui consistência em gel, sua utilização passa a ser restrita a defeitos com maior número de paredes, como fenestrações e *gaps* maiores que 2 mm, entre paredes alveolares e o implante e, em condições pós-exodônticas imediatas (Shuwarz et al. 2007).

Como visto na análise histomorfométrica, a associação de PLA/PGA com osso autógeno, ao final do período analisado não evidenciou diferenças estatisticamente significantes na porcentagem de neoformação óssea, na comparação com os grupos GP e GC (Kruskal-Wallis, $p=0,2026$). Diante deste achado, a suplementação do osso autógeno não alterou o padrão de neoformação como hipotetizado. Esta associação, no entanto, pode ser feita tendo em vista os dados encontrados neste estudo. Entretanto, sua associação com outros substitutos ósseos particulados, contribuiria com a melhora de sua manutenção em defeitos com limitado número de paredes.

Histologicamente, as respostas inflamatórias obtidas com o preenchimento do defeito com o copolímero PLA/PGA aos 7 dias, foram de pequena extensão. Aos 30 dias, notou-se a ausência do PLA/PGA, assim, o mesmo foi reabsorvido e substituído por tecido ósseo neoformado. Estes achados mostraram que o PLA/PGA comportou-se

como material biocompatível e com função osteocondutora. Freire et al. 2012 investigaram a ação osteocondutora do copolímero PLA/PGA em implantes instalados em tíbias de coelhos sem estabilidade primária. Aos 90 dias, a extensão linear de contato entre tecido ósseo e implante foi semelhante entre os grupos (implantes instalados com e sem estabilidade primária e, com e sem aplicação do copolímero PLA/PGA). Os grupos com copolímero apresentaram maior estabilidade no eixo axial dos implantes instalados sem travamento, com reabsorção do biomaterial, permitindo neoformação óssea periimplantar.

Tendo em vista que a suplementação do osso autógeno particulado não alterou a porcentagem de neoformação óssea no grupo GPA ou, quando comparado isoladamente, e, no entanto, a consistência geleificada apresentou maior escoamento no tecido medular, novos estudos devem ser realizados para melhorar a propriedade deste substituto ósseo, otimizando a consistência do copolímero e favorecendo sua aplicabilidade como osteocondutor.



CONCLUSÃO

6. Conclusão

Foi possível concluir, neste modelo experimental, que o copolímero PLA/PGA é um biomaterial com propriedades osteocondutoras e pode ser utilizado de maneira isolada, sem a presença de osso autógeno associado.



REFERÊNCIAS

7. Referências Bibliográficas

1. Abushahba F, Renvert S, Polyzois I, Claffey N.(2008) Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* **19**:329-34.
2. Akimoto, K., Becker, W., Persson, R., Baker, D.A., Rohrer, M.D. & O Neal,R.B.(1999) Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **14**: 351-360.
3. Artzi, Z., Tal, H. & Dayan, D. (2000) Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *Journal of Periodontology* **72**: 1015–1023.
4. Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM.(1996) Sterilization, toxicity,biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials.* **17**:93-102.
5. Brokovic, B.M., Prasad, H.S., Rohrer, M.D., Konandreas, G., Agrogiannis, G., Antunovic, D. & Sándor, G.K. (2012) Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, stomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clinical Oral Investigation* **16**: 581-590
6. Dahlin C. (1994) Scientific background of guided bone regeneration.In: Buser, D. Guided bone regeneration – In: Implant Dentistry. Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc, p 31-48
7. Day, R.M.; Boccaccini, A.R., Maquet, V., Shurey, S., Forbes, A., Gabe, S.M. & Jerome, R.(2004)b In vivo characterization of a novel bioresorbable poly (lactide – co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine* **15**: 729-734.

8. Fialho, S.L., Rego, M.G.B., Cardillo, J.A., Siqueira, R.C., Jorge, R. & Cunha Junior, A.S.(2003) Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* **66**: 891- 896.
9. Freire, A.R., Rossi, A.C., Queiroz, T.P., Gulinelli, J.L., Souza, F.A., Margonar, R., Garcia-Junior, I.R., Hochuli-Vieira, E., Okamoto, R. (2012) Histometric analysis of bone repair in bone-implant interface using a polylactic/polyglycolic acid copolymer associated with implants in rabbit tibia. *J Oral Implantol.* **38**: 449-447.
10. Holy, C.E., Fialkov, J.A., Davies, J.E. & Shoichet, M.S. (2003) Use of a biomimetic strategy to engineer bone. *Journal of Biomedical Materials Research* **65**: 447-453.
11. Imbronito, A.V., Scarano, A., Orsini, G., Piatelli, A. & Arana-Chavez, V.E.(2005) Ultrastructure of bone healing in defects grafted with a copolymer of polylactic/polyglycolic acids. *Journal of Biomedical Materials Research* **74A**:215-221.
12. Lang, N.P., Becker, W. & Karring, T. Formação do osso alveolar. In: Lindhe, J. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*, 3rd ed., P.665-689. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999.
13. Leenslag, J.W., Pennings, A.J., Bos, R.R., Rozema, F.R. & Boering, G. (1987) Resorbable materials of poly (L-lactide) VII. In vivo and in vitro degradation. *Biomaterials* **8**: 311-314.
14. Luciano, R.M., Zavaglia, C.A.C., Duek, E.A.R. & Alberto-Rincon, M.C. (2003) 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.
15. Luvizuto ER, Tangl S, Zanoni G, Okamoto T, Sonoda CK, Gruber R, Okamoto R. (2011) The effect of BMP-2 on the osteoconductive properties of β -tricalcium phosphate in rat calvaria defects. *Biomaterials* **15**: 3855-61.

- 16.Mardas, N., Chadha, V. & Donos, N. (2010) Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Implant Research* **21**: 688–698.
- 17.Molly L, Vandromme H, Quirynen M, Schepers E, Adams JL, Van Steenberghe D.(2008) Bone Formation Following Implantation Of Bone Biomaterials Into Extraction Sites. *J periodontol.* **79**:1108-15.
- 18.Nishibori M, Betts NJ, Salama H, Listgarten MA.(1994) Short-term healing of autogenous and allogeneic bone grafts after sinus augmentation: a report of 2 cases. *J Periodontol* **65**:958-66.
- 19.Raghoobar GM, Batenburg RH, Vissink A, Reintsema H.(1996) Augmentation of localized defects of the anterior maxillary ridge with autogenous bone before insertion of implants. *J Oral Maxillofac Surg.***54**:1180-5
- 20.Rimondini L, Nicoli-Aldini N, Fini M, Guzzardella G, Tschon M, Giardino R.(2005) 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.* **99**:148-54.
- 21.Schwarz, F., Hertel, M., Bieling, K., Sculean, A., Becker, J. (2007) Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clinical Oral Implants Research.* **18**:164-170
- 22.Terheyden H, Jepsen S, Möller B, Tucker MM, Rueger DC.(1999) Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants using a combination of deproteinized bone xenografts and recombinant human osteogenic protein-1. A histometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res.* **10**:510-21.
- 23.Ueki, K., Takazakura, D., Marukawa, K., Shimada, M., Nakagawa, K., Takatsuka, S. & Yamamoto, E.(2003) The use of polylactic acid/polyglycolic acid copolymer and gelatin

sponge complex containing human recombinant bone morphogenetic protein – 2 following condylectomy in rabbits. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 31: 107-114.

24. Waris E, Ashammakhi N, Happonen H, Raatikainen T, Kaarela O, Törmälä P, Santavirta S, Konttinen YT.(2003) Bioabsorbable miniplating versus metallic fixation for metacarpal fractures. *Clin Orthop Relat Res.* **410**:310-9.

25. Yao, J., Radin, S., Leboy, P.S. & Ducheyne, P.(2005) The effect of bioactive glass content on synthesis and bioactivity of composite poly (lactic-co-glycolic acid)/bioactive glass substrate for tissue engineering. *Biomaterials* **26**: 1935-1943.



FIGURAS

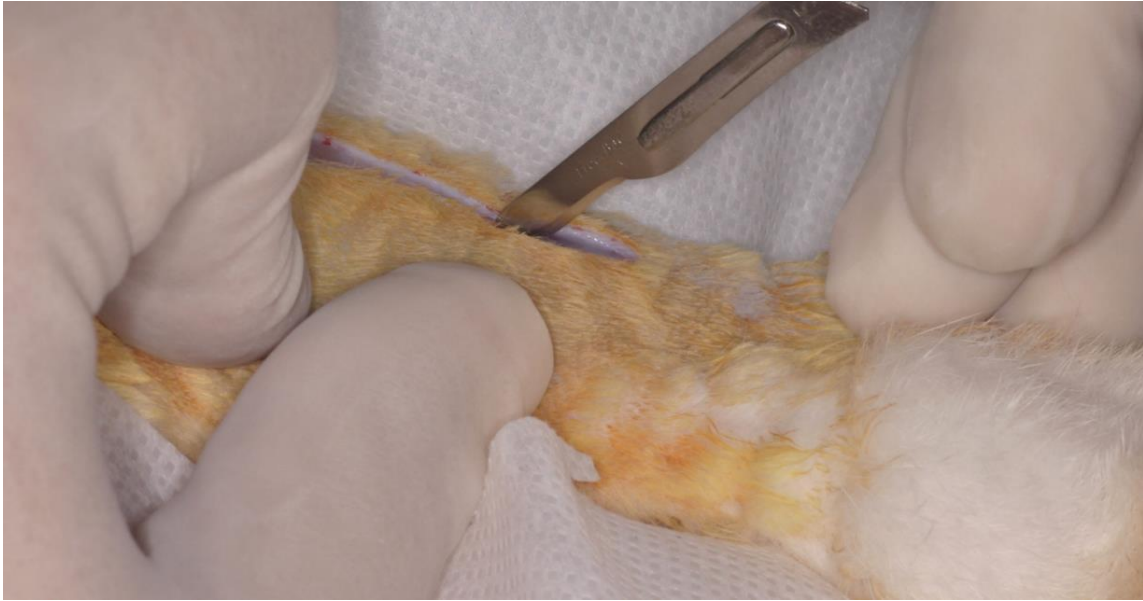


Figura 3: Incisão na porção medial da tíbia do coelho.

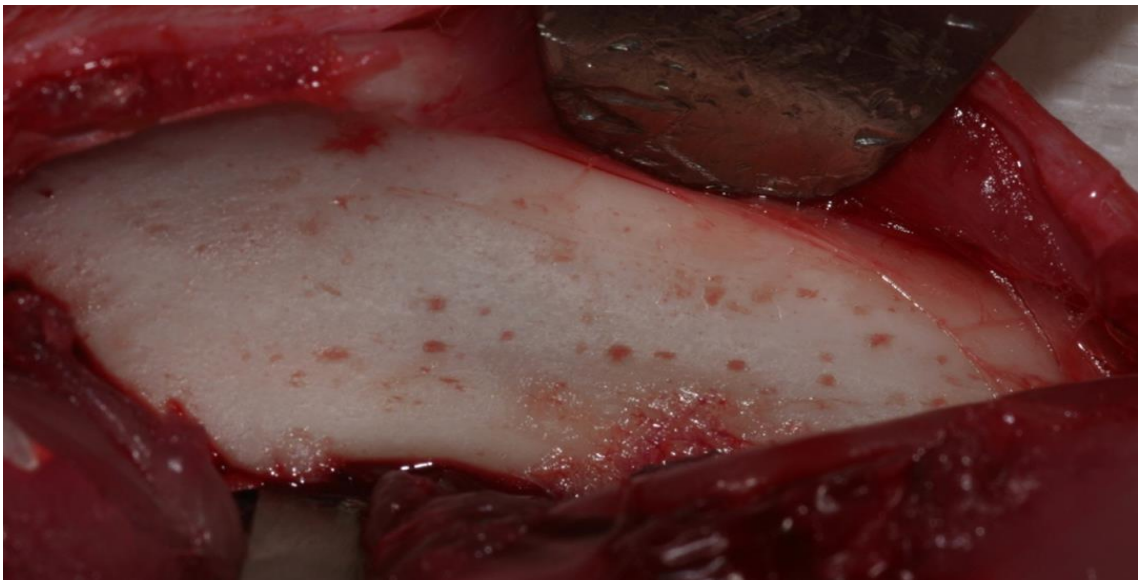


Figura 4: Acesso cirúrgico à cortical superior da tíbia do coelho.



Figura 5: Trefina de 6.1 milímetros para confeccionar os defeitos críticos



Figura 6: Osso autógeno inserido nos defeitos

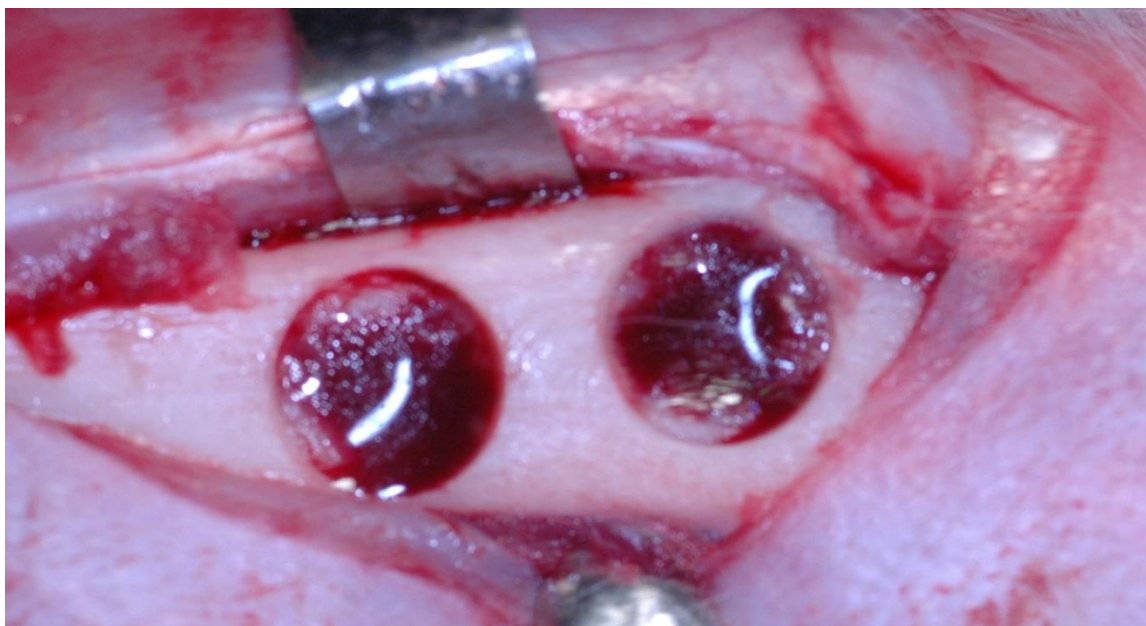


Figura 7: Inserção do copolímero de PLA/PGA

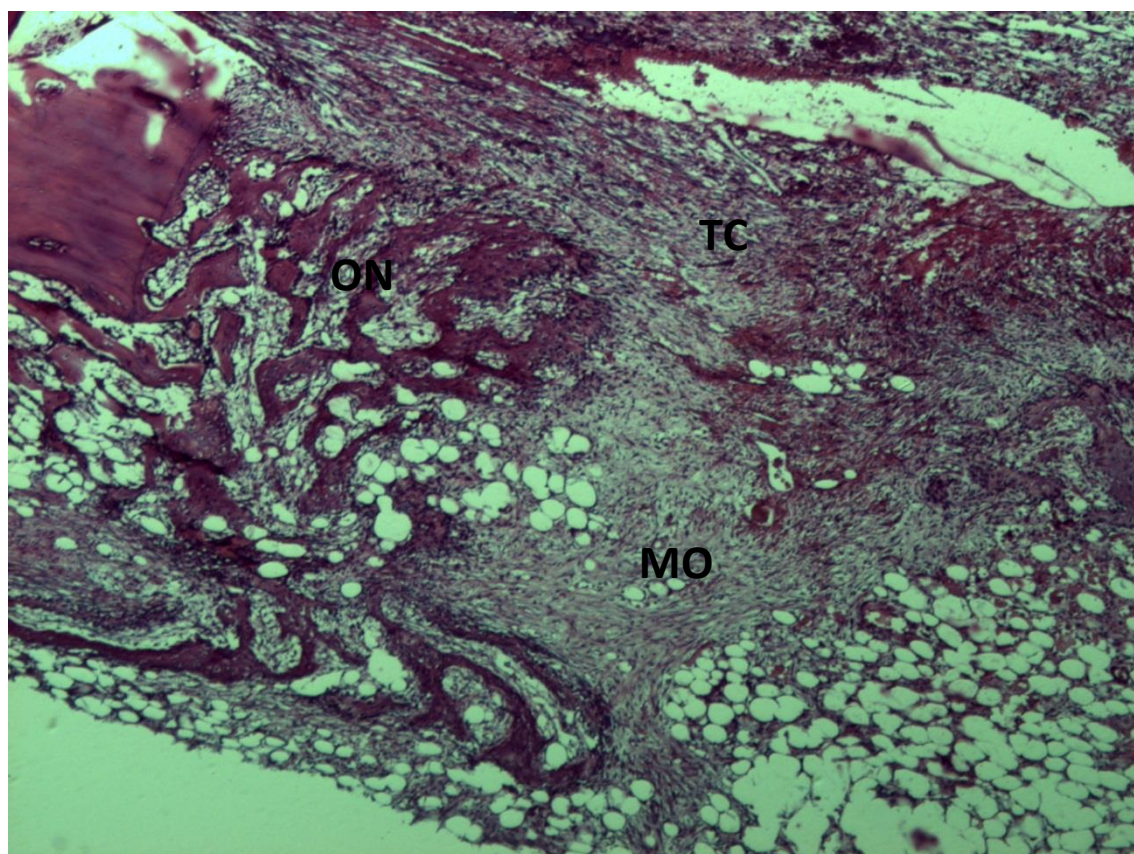


Figura 8: GC aos 7 dias (H.E. 63x) ON- Osso Novo, MO- Medula óssea, TC- Tecido Conjuntivo

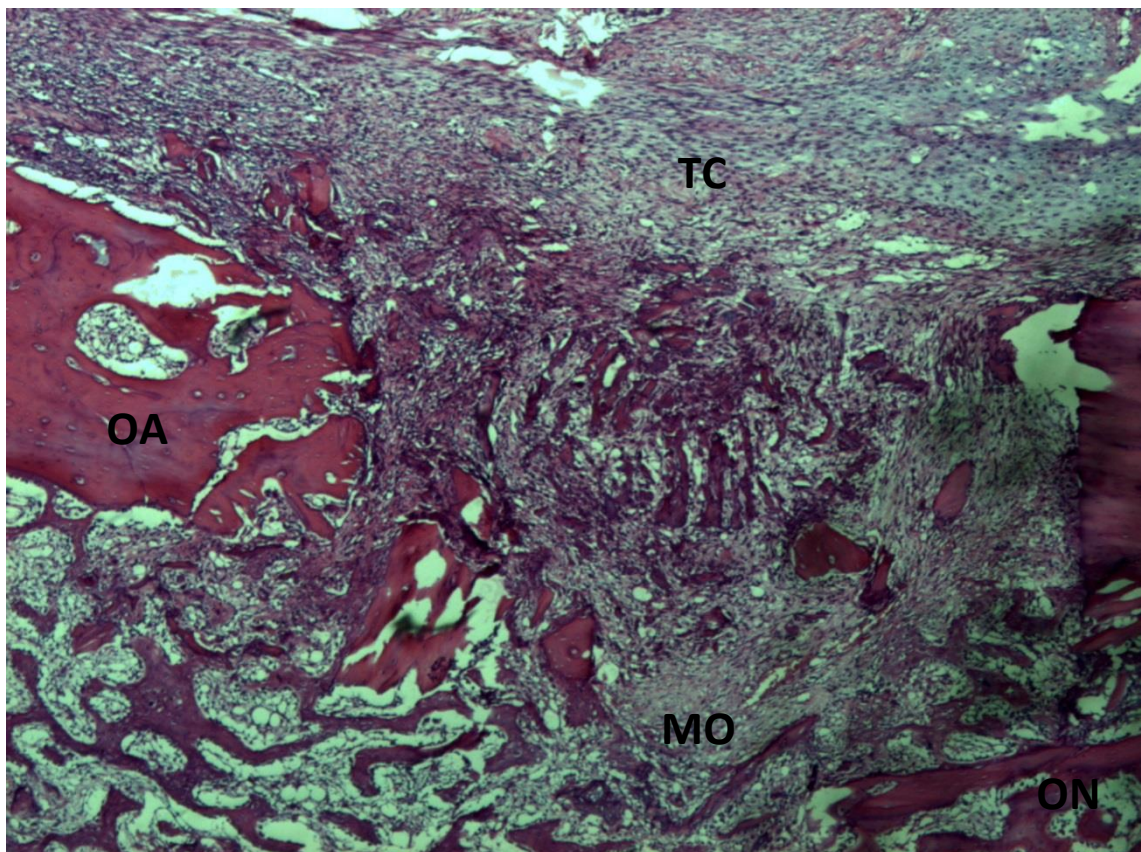


Figura 9: GA aos 7 dias (H.E. 63x) ON- Osso Novo, MO- Medula óssea, TC- Tecido Conjuntivo, AO- Osso autógeno

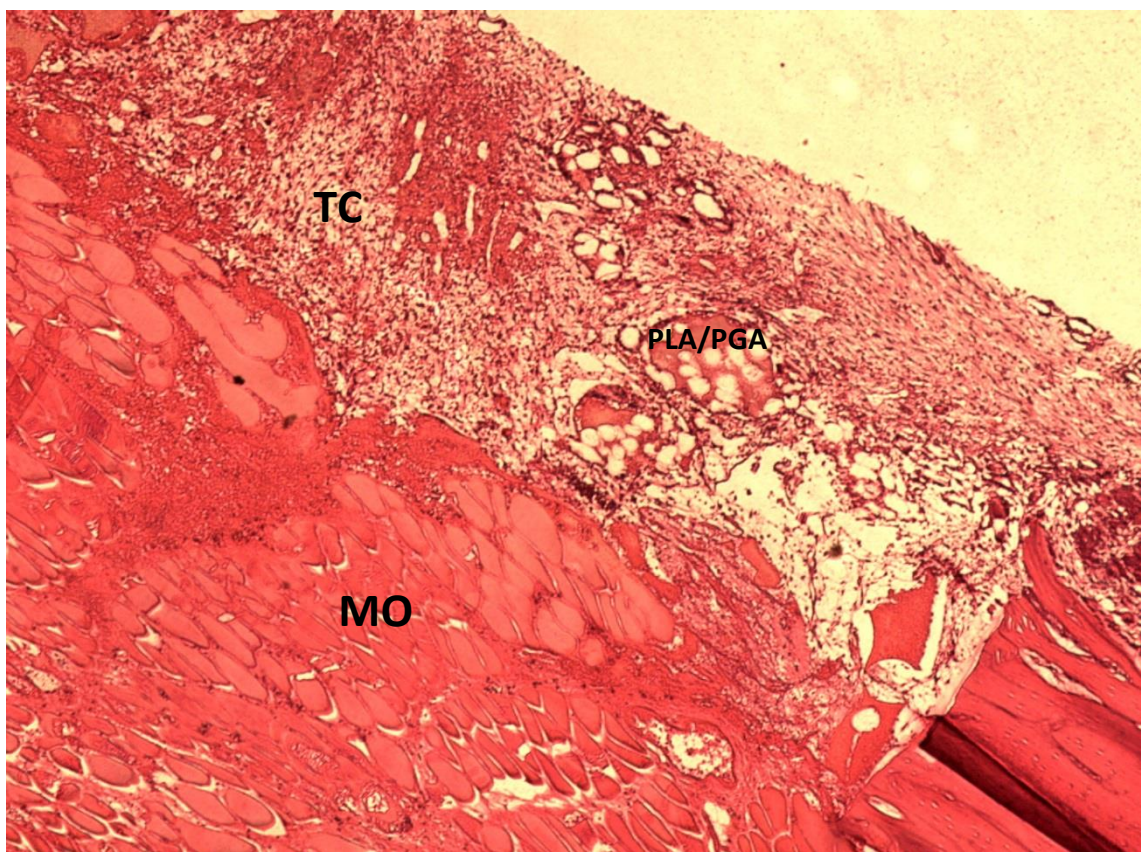


Figura 10: GP aos 7 dias (H.E. 63x) MO- Medula óssea, TC- Tecido Conjuntivo, PLA/PGA- Copolímero

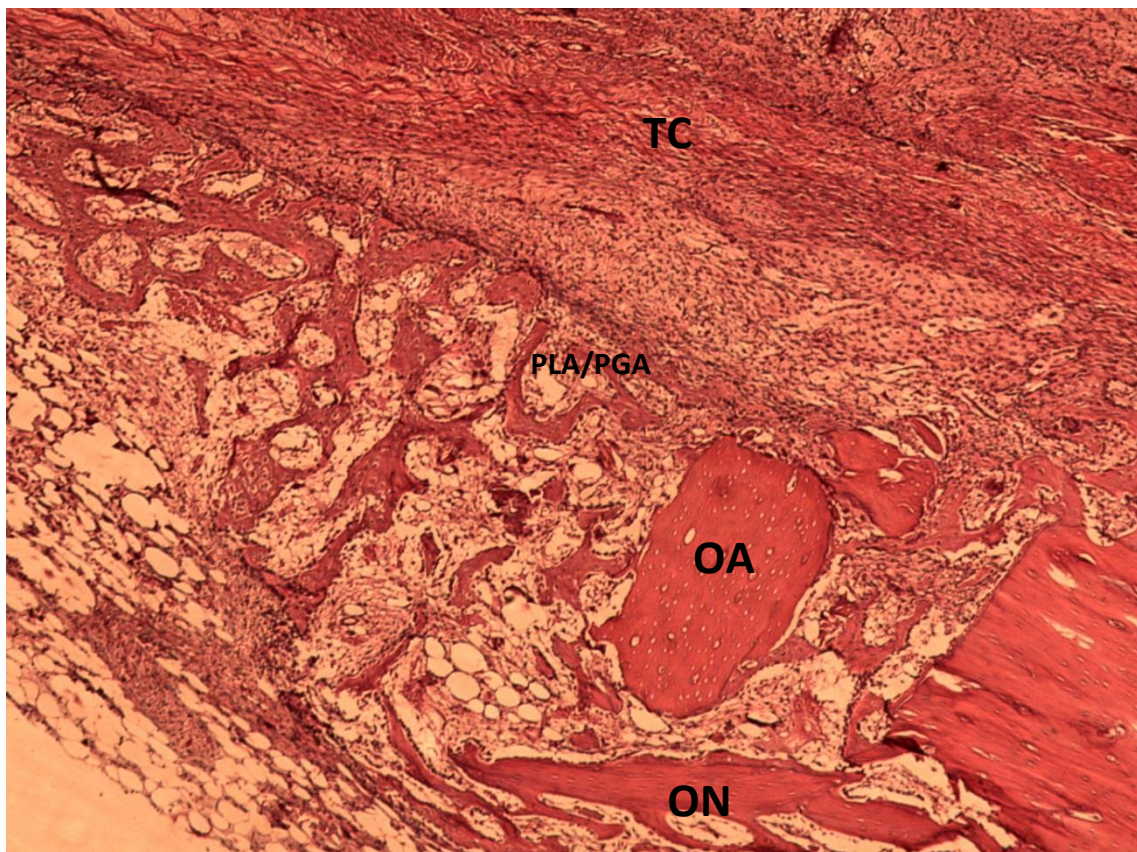


Figura 11: GPA aos 7 dias (H.E. 63x) OA- Osso autógeno, ON- Osso novo, TC- Tecido Conjuntivo, PLA/PGA- Copolímero

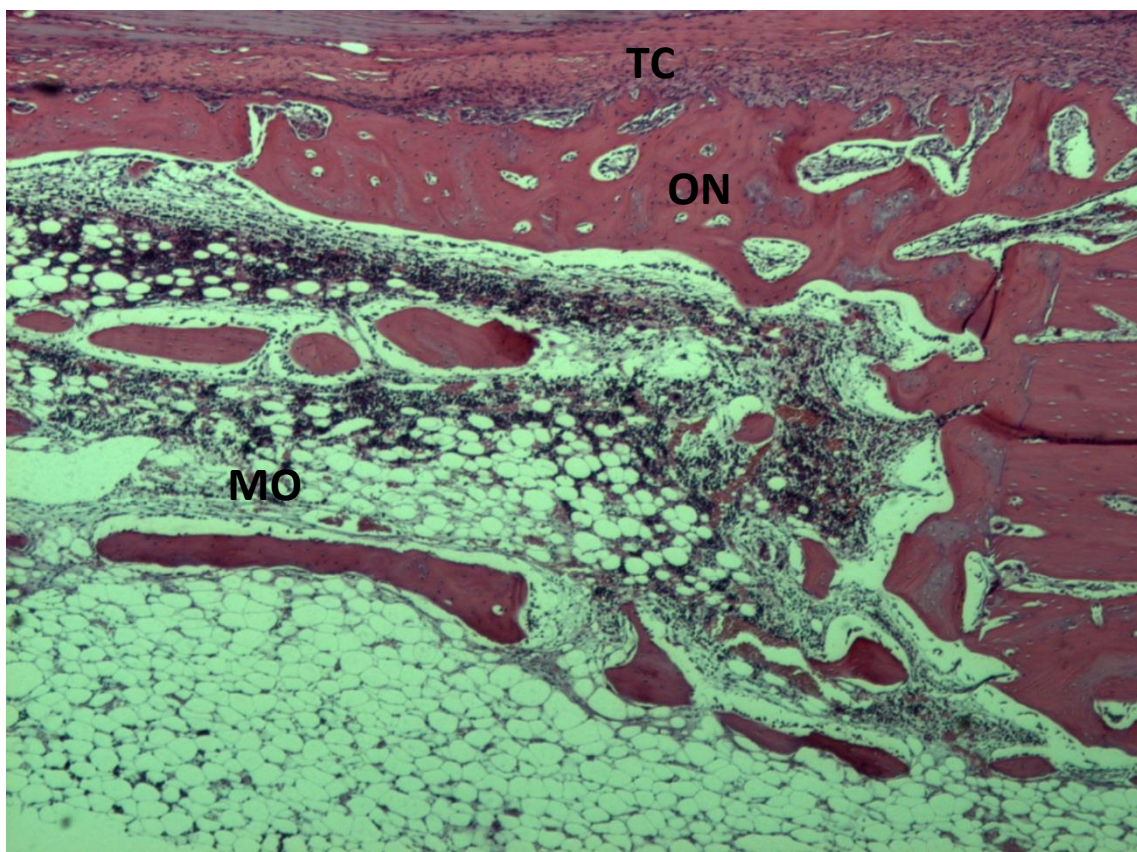


Figura 12: GC aos 30 dias (H.E. 63x) MO- Medula óssea, ON- Osso novo, TC- Tecido Conjuntivo

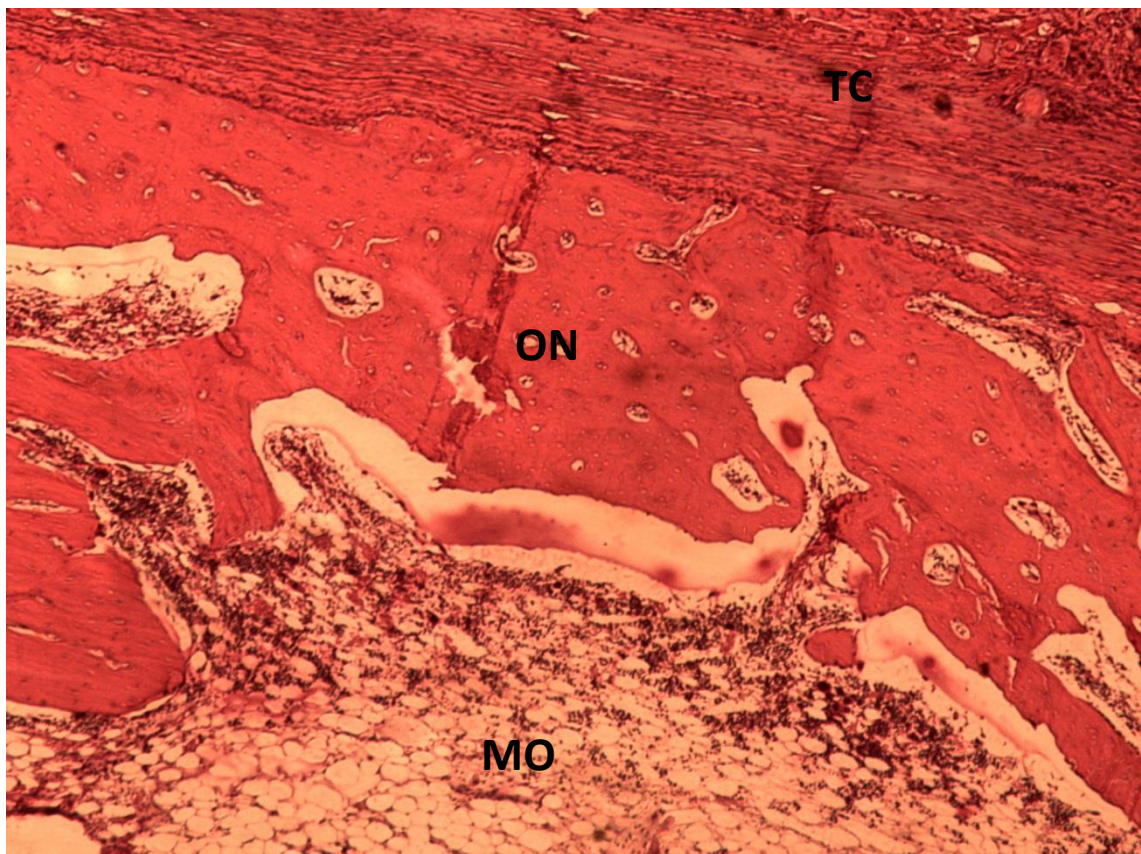


Figura 13: GA aos 30 dias (H.E. 63x) MO- Medula óssea, ON- Osso novo, TC- Tecido Conjuntivo

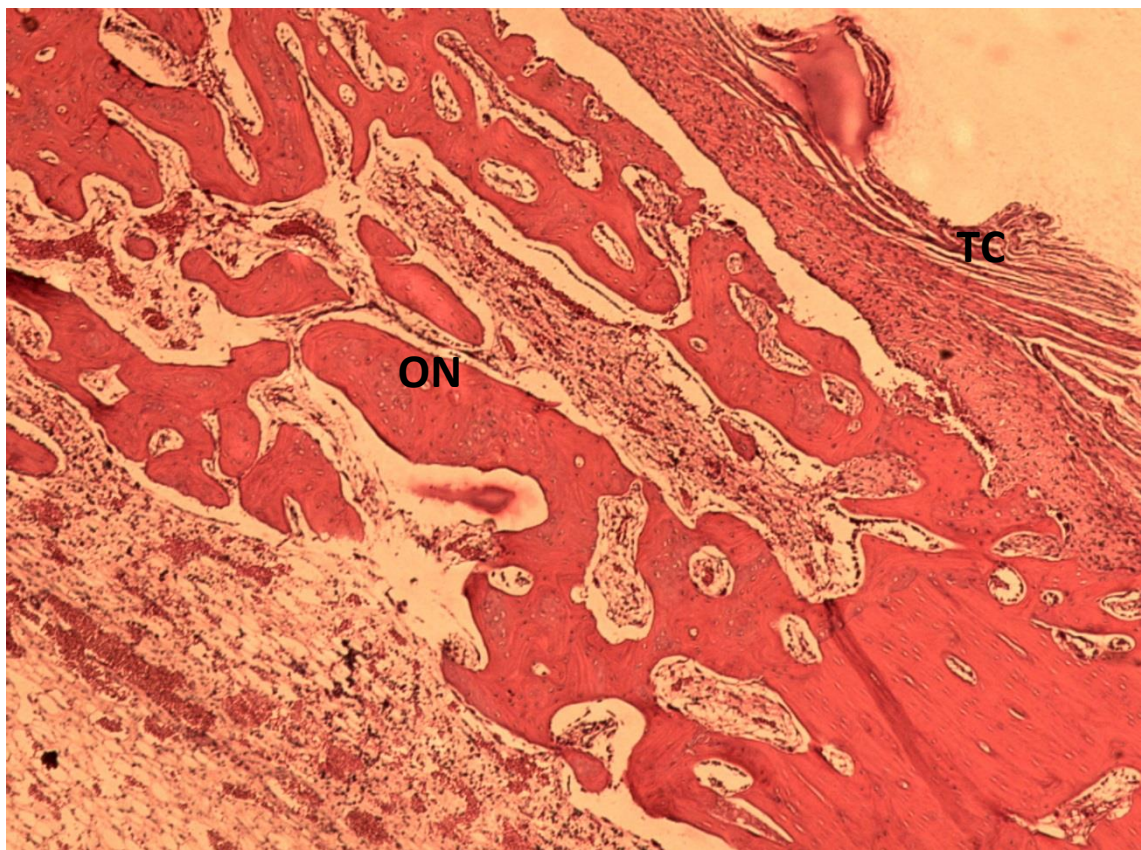


Figura 14: GP os 30 dias (H.E. 63x) TC- Tecido Conjuntivo, ON- Osso novo

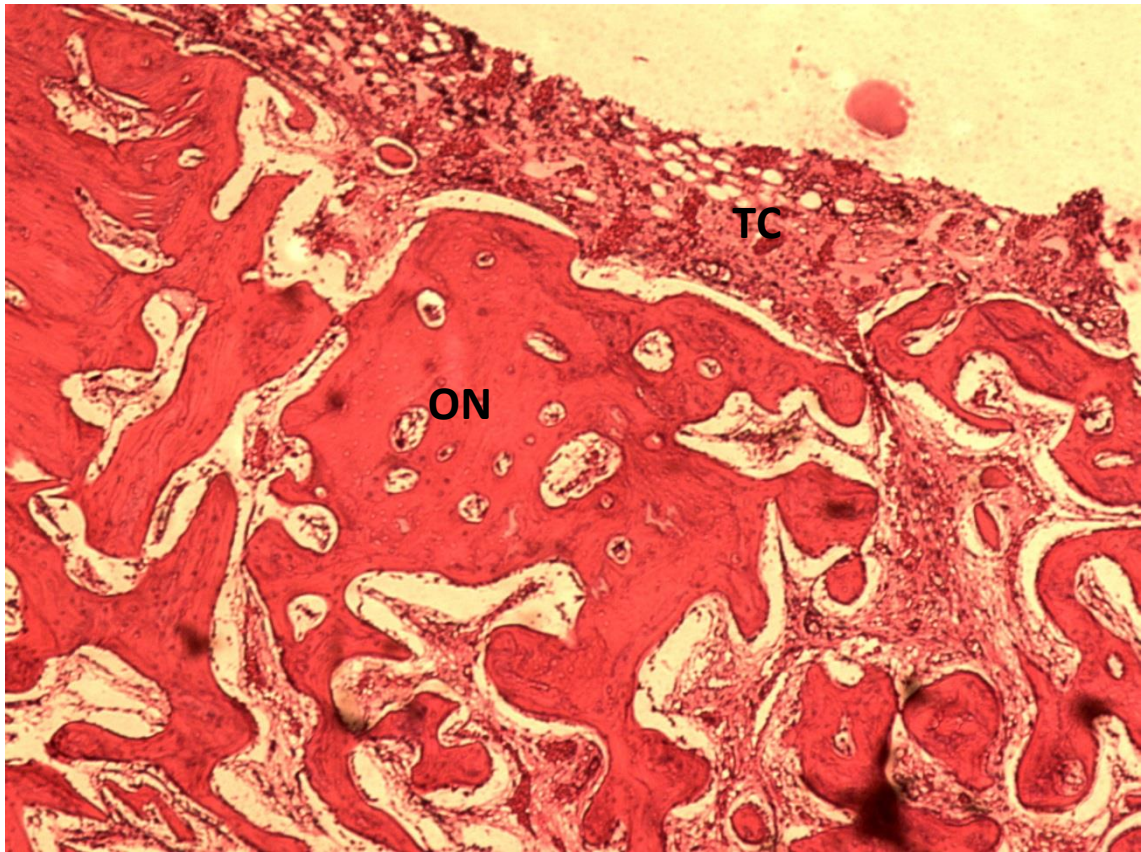


Figura 15: GPA aos 30 dias (H.E. 63x) ON- Osso novo, TC- Tecido Conjuntivo



TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1: % tecido ósseo neoformado – médias (%)

	<i>GC</i>	<i>GA</i>	<i>GP</i>	<i>GPA</i>	<i>Valores de p</i>
7 DIAS	48,33	25,67	4,17	21,50	0,0163
30 DIAS	56,17	61,50	67,33	50,50	0,2026

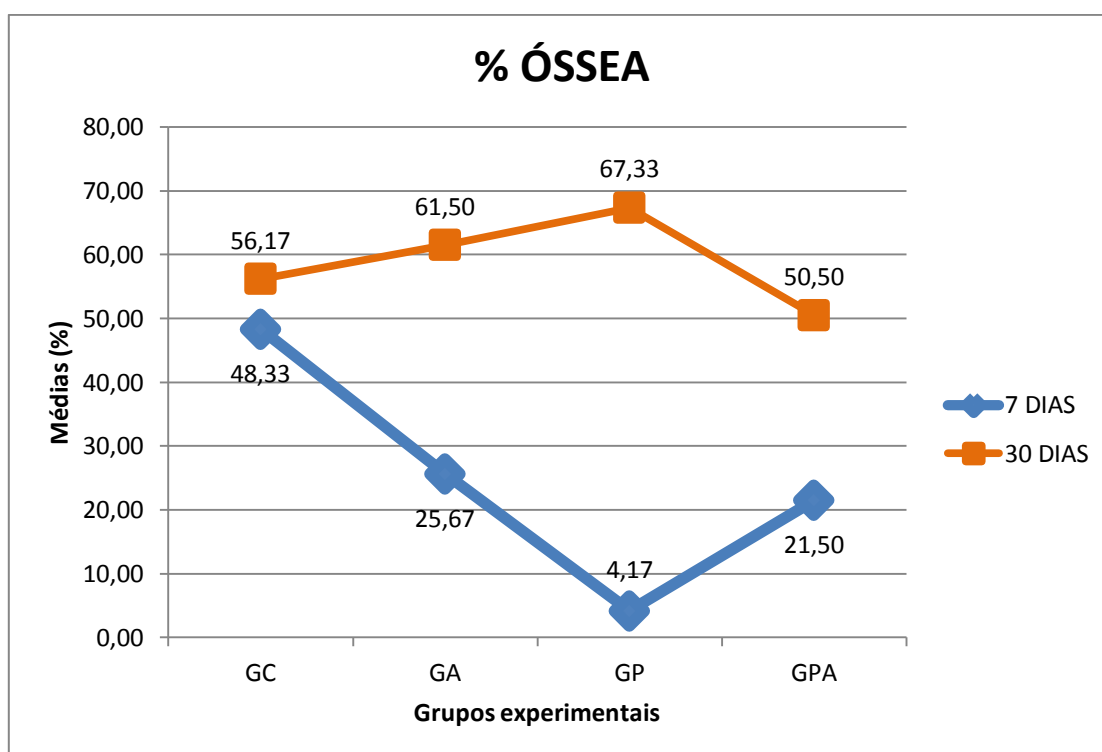
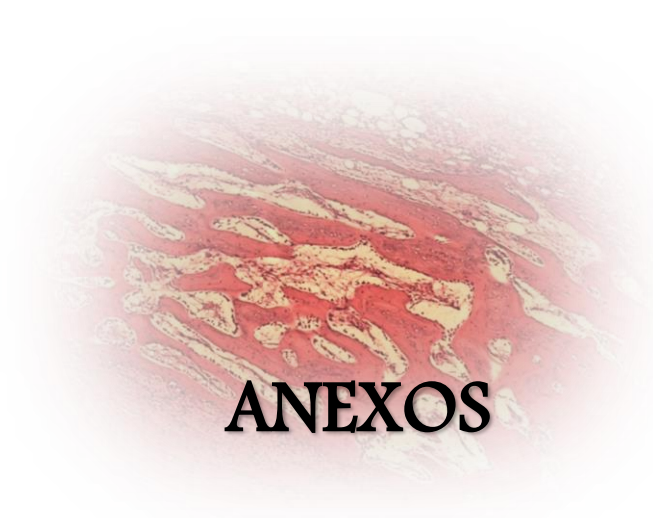


Gráfico 1: % óssea nos diferentes grupos experimentais aos 7 e 30 dias



ANEXOS

ANEXO 1 – Certificado da Comissão de Ética na Experimentação Animal



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

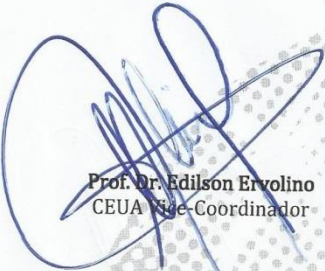
Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) Committee for Ethical Use of Animals (CEUA)

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto "Uso do copolímero de PLA/PGA no processo de reparo de defeitos ósseos em tibia de coelhos. Análises histomorfométrica e imunoistoquímica" sob responsabilidade do Pesquisador IDELMO RANGEL GARCIA JÚNIOR e colaboração de Juliana Zorzi Coléte e Francisley Ávila de Souza está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pelo CEUA, de acordo com o processo 00890-2012.

CERTIFICATE

We certify that the research "Use of copolymer of PLA/PGA in the process of repair of bonedefects in the rabbit tibia. Histomorphometrical analyses and immunohistochemistry", process number 00890-2012, under responsibility of IDELMO RANGEL GARCIA JÚNIOR and with collaboration of Juliana Zorzi Coléte and Francisley Ávila de Souza 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@fmvv.unesp.br

ANEXO 2 – Normas para publicação na Revista Clinical Oral Implant Research.

1. GENERAL

Clinical Oral Implants Research conveys scientific progress in the field of implant dentistry and its related areas to clinicians, teachers and researchers concerned with the application of this information for the benefit of patients in need of oral implants. The journal addresses itself to clinicians, general practitioners, periodontists, oral and maxillofacial surgeons and prosthodontists, as well as to teachers, academicians and scholars involved in the education of professionals and in the scientific promotion of the field of implant dentistry.

Clinical Oral Implants Research publishes:

Original research articles of high scientific merit in the field of material sciences, physiology of wound healing, biology of tissue integration of implants, diagnosis and treatment planning, prevention of pathologic processes jeopardizing the longevity of implants, clinical trials on implant systems, stoma-tognathic physiology related to oral implants, new developments in therapeutic concepts and prosthetic rehabilitation.

Review articles by experts on new developments in basic sciences related to implant dentistry and clinically applied concepts.

Case reports and case series only if they provide or document new fundamental knowledge.

Novel developments if they provide a technical novelty for any implant system.

Short communications of important research findings in a concise format and for rapid publication.

Treatment rational by experts with evidence-based treatment approach.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in Clinical Oral Implants Research. Authors are encouraged to visit Wiley-Blackwell Author Services for further information on the preparation and submission of articles and figures.

2. ETHICAL GUIDELINES

Clinical Oral Implants Research adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authors submitting a paper do so on the understanding that the manuscript have been read and approved by all authors and that all authors agree to the submission of the manuscript to the Journal. ALL named authors must have made an active contribution to the conception and design and/or analysis and interpretation of the data and/or the drafting of the paper and ALL must have critically reviewed its content and have approved the final version submitted for publication. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship.

Clinical Oral Implants Research adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

Up to 6 authors are accepted without need for justification. In the case of a specific and detailed justification of the role of every author, up to 8 authors may be mentioned. It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the

manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under Acknowledgements.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version, 2008) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editor reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material.

Clinical Oral Implants Research encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

2.4 Conflict of Interest and Source of Funding

Clinical Oral Implants Research requires that sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript be fully acknowledged, and any potential conflicts of interest noted. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. Information concerning conflict of interest and sources of funding should be included under Acknowledgements.

2.5 Appeal of Decision

The decision on a paper is final and cannot be appealed.

2.6 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.7 Copyright Assignment

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work and its essential substance have not been published before and is not being considered for publication elsewhere. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to

assign copyright to Wiley-Blackwell if and when the manuscript is accepted for publication. The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic database and the like or reproduced photographically without the prior written permission of the publisher.

Correspondence to the journal is accepted on the understanding that the contributing author licences the publisher to publish the letter as part of the journal or separately from it, in the exercise of any subsidiary rights relating to the journal and its contents.

Upon acceptance of a paper, authors are required to assign the copyright to publish their paper to Wiley-Blackwell. Assignment of the copyright is a condition of publication and papers will not be passed to the publisher for production unless copyright has been assigned. (Papers subject to government or Crown copyright are exempt from this requirement; however, the form still has to be signed). A completed Copyright Transfer Agreement must be sent before any manuscript can be published. Authors must send the completed Copyright Transfer Agreement upon receiving notice of manuscript acceptance, i.e., do not send the Copyright Transfer Agreement at submission. Please return your completed form to:

3. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/coir>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available online and below. Further assistance can be obtained from the Editorial Assistant Ms. Brigitte Baur. E-mail: coir@zmk.unibe.ch

3.1. Getting Started

Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 6 or higher, Netscape 7.0, 7.1, or 7.2, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/coir>

- Log-in or click the 'Create Account' option if you are a first-time user.
- If you are creating a new account.
 - After clicking on 'Create Account', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click 'Finish'.
- If you have an account, but have forgotten your log in details, go to Password Help on the journals online submission system <http://mc.manuscriptcentral.com/coir> and enter your e-mail address. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select Corresponding Author Center.

3.2. Submitting Your Manuscript

- After you have logged in, click the 'Submit a Manuscript' link in the menu bar.
- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.

- Select the designation of each file in the drop-down menu next to the Browse button.
- When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before sending to the Journal.

Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text, please reference figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below. Please note that any manuscripts uploaded as Word 2007 (.docx) will be automatically rejected. Please save any .docx file as .doc before uploading.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to Clinical Oral Implants Research will be reviewed by two experts in the field. Clinical Oral Implants Research uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Clinical Oral Implants Research attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the names and current email addresses of one potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript. In addition to your choice the journal editor will choose one or two reviewers as well.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation email after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our email server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To submit your revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision' . Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original research articles of high scientific merit in the field of material sciences, physiology of wound healing, biology of tissue integration of implants, diagnosis and treatment planning, prevention of pathologic processes jeopardizing the longevity of implants, clinical

trials on implant systems, stomatognathic physiology related to oral implants, new developments in therapeutic concepts and prosthetic rehabilitation.

Review articles by experts on new developments in basic sciences related to implant dentistry and clinically applied concepts. Reviews are generally by invitation only and have to be approved by the Editor-in-Chief before submission.

Case reports and case series, but only if they provide or document new fundamental knowledge and if they use language understandable to the clinician.

Novel developments if they provide a technical novelty for any implant system.

Short communications of important research findings in a concise format and for rapid publication. Treatment rational by experts with evidence-based treatment approach. Proceedings of international meetings may also be considered for publication at the discretion of the Editor.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge

Articles exceeding 10 published pages are subject to a charge of USD 160 per additional page. One published page amounts approximately to 5,500 characters (excluding figures and tables).

5.2. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language might choose to have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: The symbol % is to be used for percent, h for hour, min for minute, and s for second. *In vitro*, *in vivo*, *in situ* and other Latin expressions are to be italicised. Use only standard abbreviations. All units will be metric. Use no roman numerals in the text. In decimals, a decimal point and not a comma will be used. Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement. In cases of doubt, the spelling orthodoxy of Webster's third new international dictionary will be adhered to.

Scientific Names: Proper names of bacteria should be binomial and should be singly underlined on the typescript. The full proper name (e.g., *Streptococcus sanguis*) must be given upon first mention. The generic name may be abbreviated thereafter with the first letter of the genus (e.g., *S. sanguis*). If abbreviation of the generic name could cause confusion, the full name should be used. If the vernacular form of a genus name (e.g., streptococci) is used, the first letter of the vernacular name is not capitalised and the name is not underlined. Use of two letters of the genus (e.g., Ps. for *Peptostreptococcus*) is incorrect, even though it might avoid ambiguity. With regard to drugs, generic names should be used instead of proprietary names. If a proprietary name is used, it must be attached when the term is first used.

5.2. Structure

All manuscripts submitted to Clinical Oral Implants Research should include Title Page, Abstract, Main Text and Acknowledgements, Tables, Figures and Figure Legends as appropriate.

Title Page: should contain the title of the article, full name(s) of the authors (no more than 6) and institutional affiliation(s), a running title not exceeding 60 letters and spaces, and the name, telephone and fax numbers, email and complete mailing address of the author responsible for correspondence. The author must list appropriate key words for indexing purposes.

Abstract: should not to exceed 250 words. This should be structured into: objectives, material and methods, results, conclusions, and no other information.

Main Text of Original Research Article should include Introduction, Material and Methods, Results and Discussion.

Introduction: Summarise the rationale and purpose of the study, giving only strictly pertinent references. Do not review existing literature extensively. State clearly the working hypothesis.

Material and Methods: Material and methods should be presented in sufficient detail to allow confirmation of the observations. Published methods should be referenced and discussed only briefly, unless modifications have been made. Indicate the statistical methods used, if applicable.

Results: Present your results in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all data in the tables and illustrations. The important observations should be emphasised.

Discussion: Summarise the findings without repeating in detail the data given in the Results section. Relate your observations to other relevant studies and point out the implications of the findings and their limitations. Cite other relevant studies.

Main Text of Short Communications: Short communications are limited to two printed pages including illustrations and references and need not follow the usual division into material and methods, etc., but should have an abstract.

Acknowledgements: Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. Sources of financial support should be acknowledged.

5.3. References

References should quote the last name(s) of the author(s) and the year of publication (Black & Miller 1988). Three or more authors should always be referred to as, for example, (Fox et al. 1977).

A list of references should be given at the end of the paper and should follow the recommendations in Units, symbols and abbreviations: a guide for biological and medical editors and authors (1988), p. 52, London: The Royal Society of Medicine.

a) The arrangement of the references should be alphabetical by author's surname.

b) The order of the items in each reference should be:

(i) for journal references:

name(s) of author(s), year, title of paper, title of journal, volume number, first and last page numbers.

(ii) for book references:

name(s) of author(s), year, title of book, edition, volume, chapter and/ or page number, town of publication, publisher.

c) Author's names should be arranged thus: Daniels, J.A., Kelly, R.A. & Til, T.C.

Note the use of the ampersand and omission of comma before it. Author's names when repeated in the next reference are always spelled out in full.

d) The year of publication should be surrounded by parentheses: (1966).

c) The title of the paper should be included, without quotation marks

f) The journal title should be written in full, italicised, and followed by volume number in bold type, and page numbers.

Examples:

Tonetti, M. S., Schmid, J., Hämmerle, C. H. & Lang, N. P. (1993) Intraepithelial antigen-presenting cells in the keratinized mucosa around teeth and osseointegrated implants. *Clinical Oral Implants Research* 4: 177-186.

Poole, B., Ohkuma, S. & Warburton, M. (1978) Some aspects of the intracellular breakdown of exogenous and endogenous proteins. In: Segal, H.S. & Doyle, D.J., eds. *Protein turnover and lysosome function*, 1st edition, p. 43. New York: Academic Press.

We recommend the use of a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here: www.endnote.com/support/enstyles.asp. Reference Manager reference styles can be searched for here: www.refman.com/support/rmstyles.asp

5.4. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate sheet, with titles making them self-explanatory. Due regard should be given to the proportions of the printed page.

Figures: All figures should clarify the text and their number should be kept to a minimum. Details must be large enough to retain their clarity after reduction in size. Illustrations should preferably fill a single-column width (81 mm) after reduction, although in exceptional cases 120mm (double-column) and 168 mm (full page) widths will be accepted. Micrographs should be designed to be reproduced without reduction, and they should be dressed directly on the micrograph with a linear size scale, arrows, and other designators as needed. Each figure should have a legend

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-

oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible). For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

6.1 Proof Corrections

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working email address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within three days of receipt.

Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by

the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in his work, including changes made by the copy editor.

Articles should not normally exceed 10 printed pages, including illustrations and references. Additional pages will be charged to the author(s) at the rate of USD 160 per page.

6.2 Early View (Publication Prior to Print)

Clinical Oral Implants Research is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

6.3 Author Services

Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including.

Catálogo na Publicação (CIP)

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Catálogo na Publicação (CIP)

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

- C694u Colete, Juliana Zorzi.
Uso do copolímero de PLA/PGA no processo de reparo de defeitos ósseos em tíbia de coelhos : análise histomorfométrica / Juliana Zorzi Colete. - Araçatuba : [s.n.], 2014
100 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Idelmo Rangel Garcia Junior
Coorientadora: Profa. Roberta Okamoto
1. Materiais biocompatíveis 2. Substitutos ósseos
3. Transplante ósseo

Black D7
CDD 617.64