



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

BEATRIZ COSTA LAU

**Análise da degradação de parafusos e pinos de Poli (D,L –
Ácido Lático) instalados em tibia de rato**

**Araçatuba -SP
2024**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

BEATRIZ COSTA LAU

**Análise da degradação de parafusos e pinos de Poli (D,L –
Ácido Lático) instalados em tibia de rato**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada à
Faculdade de Odontologia de Araçatuba da
Universidade Estadual Paulista (Unesp),
como parte dos requisitos para a obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Francisley Ávila
Souza

**Araçatuba - SP
2024**

*Dedico este trabalho à **Deus** por ter me guiado
ao longo de toda a minha trajetória, e aos meus
pais, **Maria Cristiane e Luiz**, por terem me
dado todo o apoio e serem meu alicerce por
toda vida.*

AGRADECIMENTOS

À Deus:

Por me guiar e me proteger ao longo de toda a minha vida, me abençoando de todas as formas e mantendo em mim sempre a esperança e a fé para alcançar meus sonhos.

Aos meus pais, Maria Cristiane e Luiz:

Mae, obrigada por sempre acreditar em mim e nos meus sonhos. Você é e sempre foi a minha fonte de inspiração e meu abrigo em todos os momentos. Agradeço por todo o suporte que me dá, te admiro muito e você sempre será o meu porto seguro. Você é força e luz!

Pai, obrigada por me apoiar e me incentivar, essa vitória também é sua. Cada dia ao seu lado é uma grande alegria, e sua presença está aqui mesmo a quilômetros de distancia. Te admiro muito.

Ao meu irmão, Vinicius:

Por me incentivar em todos os momentos a realizar meu sonho e por torcer e estar presente todos os dias na minha vida. Sou muito grata por todo o carinho e amor.

Ao meu namorado, Ícaro:

Obrigada por ser paciente ao longo de todos esses anos, e por sempre me incentivar e estar presente todos os dias na minha vida. E por ter me dado o maior presente que poderia me dar, nosso neném, que ainda está na barriga, mas já é muito amado e sortudo por ter você como papai. A vida é doce com você por perto, te amo!

Ao meu neném:

O melhor presente que poderia ganhar na vida, **Sophia ou Arthur**, obrigada por chegar à minha vida com tantas bênçãos e tanto amor. Você tão pequeninho/a já me ensinou tantas coisas...e não poderia ser tão feliz em ser sua mãe. Que Deus abençoe muito a sua vida e te guie aos caminhos mais lindos que existirem. Eu sempre estarei aqui sendo abrigo e colo por toda a sua vida. Te amo mais do que se cabe dentro do coração, e até logo!

Aos meus amigos:

Muito obrigada por todos os momentos vividos e todas as risadas, com vocês tudo é mais leve. Obrigada também às minhas duplas de faculdade e de vida, **Beatriz Medeiros e Bianca Carvalho**, por todo apoio e aprendizado. Vocês foram essenciais para eu chegar aqui.

Ao Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP:

Por todo aprendizado que tive com vocês e em todo suporte acadêmico que me deram.

À minha Banca de TCC, Prof. Francisley Ávila, Profa. Daniela Ponzoni e Profa. Ms. Maria Eduarda Freitas:

Por fazerem parte deste momento tão especial e importante para a minha vida, e por todos os ensinamentos que me proporcionaram.

À Maria Eduarda de Freitas Santana Oliveira:

Por ser minha co-tutora nessa redação deste trabalho de conclusão de curso, e em todas as etapas deste processo. Agradeço por todos os ensinamentos transmitidos, durante todo o meu período no Departamento, e por fazer parte de todo esse processo, fazendo-o mais leve e engrandecedor.

À Maísa Pereira da Silva:

Por me receber no grupo de pesquisa e ser minha co-tutora no início do processo de Iniciação Científica. Agradeço por fazer parte dos processos que fizeram chegar nesse resultado de pesquisa. O meu muito obrigada.

Ao Nelson Padilha da Silva:

Por ceder parte da sua pesquisa de Doutorado para constituir-se este TCC e minha iniciação científica, submetida na PIBIC. Agradeço pela proatividade nesta pesquisa, auxiliando no meu crescimento acadêmico.

Ao Harrison Lucho Mamani Valeriano:

Meu muito obrigada por me acolher na pesquisa e por me incentivar desde o seu início. Por todos os conhecimentos e auxílio na produção deste trabalho.

À PIBIC:

Por proporcionar Iniciação Científica sob Processo 10662 (9/2023 – PIBIC). Muito obrigado por incentivar esse projeto de pesquisa, assim como a tantos outros, e fornecer avanços tão grandes a ciência

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba, campus da UNESP, na pessoa do seu Diretor Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo e seu vice-Diretor Prof. Associado Luciano Tavares Ângelo Cintra :

Por ser minha segunda casa, e proporcionar tanta mudança em minha vida. Hoje tenho certeza da escolha que fiz e me sinto muito honrada por fazer parte dessa instituição.

RESUMO

LAU, B.C. **Análise da degradação de parafusos e pinos de Poli (D,L – Ácido Lático) instalados em tibia de rato.** 2024. X f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

O poli-L-D-L ácido láctico (PDLA) é um material que possui um tempo de degradação intermediário, bioreabsorvível, capaz de permitir a neoformação óssea. O objetivo desta pesquisa foi avaliar o processo de incorporação e degradação de parafusos ou pinos manufaturados em PLDLA instalados em tibia de ratos. Para tal, 32 ratos Wistar machos receberam aleatoriamente 64 implantes (32 parafusos e 32 pinos com dimensões de 2 x 6 mm) em leitos cirúrgicos fresados nas tíbias direita ou esquerda, um tipo de fixação interna (pino ou parafuso) em cada tibia do animal. Após períodos de 7, 14, 28 e 42 dias os animais foram submetidos à eutanásia, coleta dos espécimes e processamento para análise microtomográfica. Os valores obtidos foram submetidos ao teste de normalidade e submetidos à análise estatística, considerando $P > 0,05$. Na comparação inter grupos, a análise microtomográfica mostrou maiores valores de Tb.sp para pinos, quando comparados a parafusos, nos 4 períodos de análise, sugerindo atraso no processo de incorporação óssea. Na análise intra-grupos, isoladamente para pinos não houve diferenças estatísticas, enquanto para parafusos houve diferenças entre os períodos nos parâmetros de BV/TV ($P = 0,017$), BV ($P = 0,029$) e Tb.Sp ($P = < 0,001$). Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que pinos e parafusos manufaturados em PLDLA apresentaram progressiva deposição mineral periimplantar, porém com maior deposição para parafusos, sugerindo uma aceleração do processo de incorporação ao tecido ósseo no decorrer dos períodos analisados, quando comparados aos pinos. Destaca-se a ausência de degradação dos dispositivos de fixação nos dois formatos em nenhum dos períodos de análise.

Palavras-chave: Implante; Topografia; Polímero; Degradação.

ABSTRACT

LAU, B.C. **Analysis of the degradation of Poly (D,L – Lactic Acid) screws and pins installed in rat tibia.** 2024. X f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

Poly-L-D-L lactic acid (PDLLA) is a material that has an intermediate degradation time, is bioresorbable, and is capable of allowing new bone formation. The objective of this research was to evaluate the process of incorporation and degradation of screws or pins manufactured in PLDLLA installed in the tibia of rats. To this end, 32 male Wistar rats randomly received 64 implants (32 screws and 32 pins with dimensions of 2 x 6 mm) in milled surgical beds on the right or left tibias, a type of internal fixation (pin or screw) in each tibia of the animal. . After periods of 7, 14, 28 and 42 days, the animals were euthanized, specimens were collected and processed for microtomographic analysis. The values obtained were subjected to the normality test and subjected to statistical analysis, considering $P > 0.05$. In the intergroup comparison, the microtomographic analysis showed higher Tb.sp values for pins, when compared to screws, in the 4 periods of analysis, suggesting a delay in the bone incorporation process. In the intra-group analysis, there were no statistical differences for pins alone, while for screws there were differences between periods in the parameters of BV/TV ($P = 0.017$), BV ($P = 0.029$) and Tb.Sp ($P = < 0.001$). In view the results obtained, it is concluded that pins and screws manufactured in PLDLLA showed progressive peri-implant mineral deposition, but with greater deposition for screws, suggesting an acceleration of the process of incorporation into the bone tissue over the periods analyzed, when compared to pins. It is noteworthy that there was no degradation of the fixation devices in the formats of pins and screws in any of the analysis periods.

Keywords: Implant; Topography; Polymer; Degradation

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Cirurgia Experimental. A: Anestesia Geral. B: Degermação com Iodopovidona. C: Anestesia local infiltrativa para hemostasia local. D: Incisão dermoperiosteal de espessura. E: Descolamento e exposição da área cirúrgica. F e G: Fresagem. H: Instalação do dispositivo de fixação em forma de parafuso de 2 x 6mm. I: Instalação do dispositivo de fixação em forma de pino de 2 x 6mm. J: Sutura e degermação.

Figura 2 – Seleção do volume de interesse (VOI) pelo software DataViewer.

Figura 3 – No software CTan, após seleção do número de cortes padronizados (230), a região de interesse foi delimitada com a ferramenta Round.

Figura 4 – Gráfico demonstrando as médias de porcentagem do volume ósseo de pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

Figura 5 – Gráfico demonstrando as médias do volume ósseo para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

Figura 6 – Gráfico demonstrando as médias de número de trabéculas para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

Figura 7 – Gráfico demonstrando as médias de espessura trabecular para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

Figura 8 – Figura 8 - Gráfico demonstrando as médias de separação trabecular em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

Figura 9 – Figura 9. Imagens da reconstrução 3D dos 4 períodos analisados obtidos no software CTVox. Nos parafusos. a) período de 7 dias; b) período de 14 dias; c) período de 28 dias; d) período de 42 dias.

Figura 10 – Figura 10. Imagens da reconstrução 3D dos 4 períodos analisados obtidos no software CTVox nos pinos. a) período de 7 dias; b) período de 14 dias; c) período de 28 dias; d) período de 42 dias.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	13
3 MATERIAIS E METÓDOS	14
3.1 Animais e Grupo Experimental	14
3.2 Preparo dos Dispositivos de Fixação	14
3.3 Procedimento cirúrgico	14
3.4 Eutanásia e Coleta do Material	17
3.5 Análise Microtomográfica	17
3.6 Análise Estatística	19
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	29
REFERENCIAS	30
ANEXO	34

1. INTRODUÇÃO

O termo regeneração óssea guiada (ROG) surgiu na década passada, onde inicialmente foi aplicado para a regeneração dos tecidos periodontais perdidos por doença periodontal inflamatória [1]. Recentemente o uso de regeneração óssea guiada estendeu à implantodontia, possibilitando a correção de defeitos ósseos presentes anteriormente ou imediatamente à colocação de implantes, favorecendo assim a colocação de implantes em áreas antes impossíveis [2]. Através do uso de barreiras de membrana é possível a exclusão de células não desejáveis na área da ferida, favorecendo a proliferação de células ósseas desejáveis para obtenção de reparação favorável, uma vez que existe uma diferença entre a velocidade metabólica dos tecidos epiteliais e o tecido ósseo [3].

Não existe um consenso na literatura científica sobre a melhora do reparo ósseo com a fixação da membrana. Contudo, sabe-se que há uma melhor estabilidade do biomaterial e da membrana quando se utiliza uma fixação da membrana com parafuso ou pino [4]. Neste sentido o uso de sistemas de fixação com parafusos ou pinos tem sido largamente empregado nas cirurgias reconstrutivas e regeneração óssea guiada. Os mais comumente encontrados são manufaturados em titânio (Ti) suas ligas por proporcionarem biocompatibilidade e excelente resistência mecânica e propriedades físicas, além de oferecer baixo índice de complicações [5,6-8].

Embora o titânio seja considerado o padrão ouro para manufatura de sistemas de fixação, nos dias atuais tem existido uma tendência para o uso de materiais reabsorvíveis por não exigirem uma possível cirurgia a mais para remoção do material de fixação [6-9]. O uso de materiais reabsorvíveis, inicialmente se limitava apenas as cirurgias pediátricas, uma vez que a não remoção do material de osteossíntese poderia restringir o crescimento ósseo, principalmente nos ossos longos [9]. Mas, devido a suas vantagens esta indicação tem expandido para as cirurgias reconstrutivas e principalmente na regeneração óssea guiada para fixação de membranas e ou enxertos ósseos [5].

Dentre os principais materiais reabsorvíveis, encontram-se três componentes para estas aplicações: o ácido poli-glicólico (PGA), ácido poli-láctico (PLA), e poli-dioxanona (PDS) [10-13]. Esses materiais reabsorvíveis têm a resistência suficiente de fixação e geralmente apresentam degradação bifásica, hidrólise e metabolismo [14,15].

Primeiramente, ocorre a redução do peso molecular, depois a redução da resistência mecânica, seguida da redução da massa [16]. Este processo de degradação permite que o material seja totalmente reabsorvido pelo organismo e substituído por osso neorformado dentro do período de 1 a 5 anos, de modo progressivo até desaparecer [6,15,17].

O polímero ácido poli-lático é um poliéster alifático que possui 2 isômeros ópticos, o D(-) (dextrógiro) PDLA e o L(+) (levógiro) PLLA [18,19,20]. O PLLA é um material altamente cristalino que se tornou prevalente em meados de 1990 e permanece em uso até os dias atuais [15]. Este material é o mais estável e mais lentamente reabsorvido de todos [21]. O PDLA é outra forma esteroisomérica de PLA com uma taxa de degradação mais rápida que o PLLA, além de ser altamente biocompatível [22]. A mistura de L- e D lactídeos resulta em PLDLLA [20] que se apresenta como um polímero amorfo e tem sido o biomaterial preferido para confecção de material de osteossíntese, devido a sua resistência mecânica, propriedades biomecânicas, térmicas, reológicas, biológicas que garantem boa tolerância tecidual [2,19], além de ser radiotransparente [20].

Neste sentido, justifica-se a realização desta pesquisa no intuito de avaliar a incorporação óssea de um dispositivo de fixação interna de PLDLLA que estão em desenvolvimento por uma empresa nacional, uma vez que estes apresentam propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade termoplástica e propriedades físico-mecânicas apropriadas, além de evitar a necessidade de remoção em cirurgias subsequentes, reduzindo assim o desconforto e os riscos associados a procedimentos adicionais [11,22,23].

Este trabalho tem como objetivo avaliar o processo de incorporação de dispositivo de fixação interna manufaturados em polímero Poli (L-lactídeo-co-D,L-lactídeo) PLDLLA instalados em tíbia de ratos, empregando-se análises microtomográfica, confocal a laser e histométrica.

2. OBJETIVOS

O objetivo do trabalho foi avaliar a incorporação e degradação de dispositivo de fixação interna com desenho de pino e parafusos, manufaturados em Poli (L-Lactídio-co-D,L-Lactídio) PLDLLA instalados em tíbia de ratos, empregando-se a análise microtomográfica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais e Grupos Experimentais

Este estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos para a Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP (CEUA 0335-2022) (Anexo A). O projeto foi delineado de acordo com as diretrizes da ARRIVE guidelines [24].

Para a realização deste trabalho foram utilizados 32 (trinta e dois) ratos machos, adultos, variação *Wistar* fornecidos pelo Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, com aproximadamente três meses de idade, peso corporal em torno de 350 a 450g, mantidos em biotério próprio da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, com controle da temperatura e luz do ambiente, alimentados com ração sólida e água *ad libitum*, durante todo o experimento. Para determinação do poder da amostra, foi considerado um nível de significância de 5% (com desvio padrão de 2%), e com um poder de teste de 80%, sendo definido alpha como 0,05 oito ratos por grupo serão necessários para a finalidade de comparar os diferentes grupos.

Os animais foram enquadrados em 4 (quatro) períodos de eutanásia: 7, 14, 28, 42 dias, compondo 8 (oito) animais por período, e 8 dispositivos de fixação interna em cada período que foram realizadas as análises em tecidos mineralizados (micro tomográfica, microscopia confocal a laser e histométrica).

3.2 Preparações dos dispositivos de fixação interna de Poli (L,D, L-ácido láctico)

Os dispositivos de fixação interna foram fornecidos pela empresa Baumer AS (Baumer, Mogi Mirim, São Paulo, Brasil) e este material está no rol de biomateriais experimentais em desenvolvimento pela empresa.

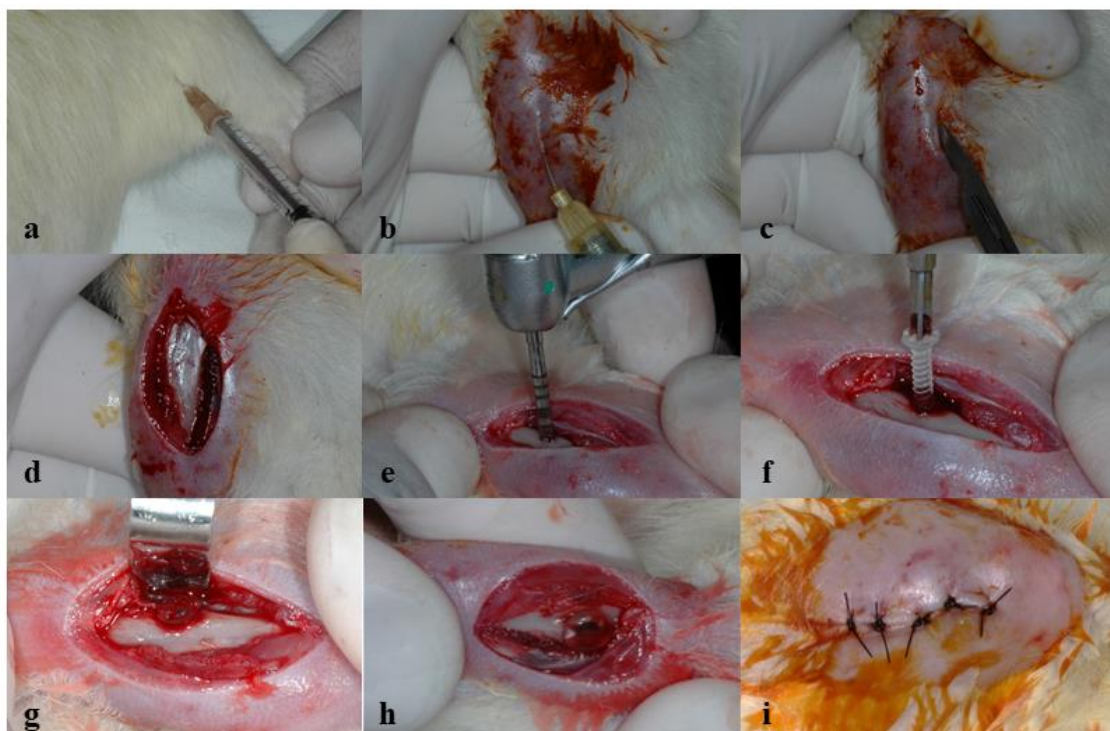
3.3 Procedimentos Cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados na sala cirúrgica do

Biotério da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP (Figura 1).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados conforme descrito em trabalhos prévios publicados [25-29].

Figura 1 - Cirurgia Experimental: a) Anestesia geral; b) Anestesia local; c) Incisão dermoperiosteal; d) Descolamento e exposição da área cirúrgica; e) Fresagem; f) Instalação do parafuso; g) Parafuso instalado; h) Pino instalado; i) Sutura e degermação.



Fonte: Autoria própria, 2024.

3.3.1 Anestesia

Os animais foram mantidos em jejum doze horas antes do procedimento cirúrgico. Para todos os procedimentos cirúrgicos foram realizadas anestesia geral sob sedação com aplicação intramuscular de 50mg/kg de cloridrato de Ketamina (Vetaset® - Fort Dodge Animal Health Ltda., Campinas, SP, Brasil) e 5mg/kg de Cloridrato de Xilazina (Dopaser - Laboratórios Calier do Brasil Ltda., Osasco SP, Brasil). No intuito de complementação anestésica e hemostasia do campo operatório foi empregada a anestesia local de Cloridrato de Mepivacaína (0,3mL/kg, scandicaine 2% com epinefrina 1:100.000, Septodont, França).

3.3.2 Acesso Cirúrgico

A região anterior das tíbias direita ou esquerda (de acordo coma randomização) foram tricotomizadas e posteriormente realizada a antisepsia pré-operatória com

Polivinil Pirrolidona Iodo degermante (PVP-I 10%, RiodeineDegermante, Rioquímica, São José do Rio Preto), associado ao PVPI tópico. O acesso cirúrgico foi realizado por meio de uma incisão dermo-periosteal empregando-se uma lâmina de bisturi n. 15 (Feather, FeatherSafety, Japan) montada em cabo de bisturi n. 3 (Hu-Friedy, German) na margem anterior da tíbia, iniciada a 5 milímetros abaixo da articulação tíbio-femural, medindo aproximadamente um centímetro de comprimento. Após incisão, o retalho foi deslocado, com consequente exposição da tíbia, local de eleição para a osteotomia.

3.3.3 Osteotomia

Após a exposição da tíbia, foi realizada osteotomia de 1,6 mm de diâmetro e 6 mm de comprimento em cada tíbia por meio de fresa helicoidal (Emfils, Novo Colosso, Itu, Brasil) montada em contra ângulo redutor 20:1 (Kavo do Brasil, Joinville, Brasil), acoplado em motor elétrico (Kavo do Brasil, Joinville, Brasil), a uma velocidade de 1200 rpm, sob irrigação constante de solução fisiológica a 0.9% (Darrow, Rio de Janeiro, Brasil).

3.3.4 Instalação dos dispositivos de fixação interna em forma de parafuso ou pino

Os dispositivos (parafuso) de fixação interna foram instalados por meio de chave digital em cruz (Baumer, Mogi Mirim, São Paulo, Brasil), e o pino com pinça e introduzido digitalmentel. Foi instalado um dispositivo de fixação interna de polímero de poli (L-lactídeo-co-D,L-lactídeo) PLDLLA em cada animal. O dispositivo de fixação (pino ou parafuso) foi inserido até que o módulo de rebordo assentasse na camada cortical externa da região proximal da face lateral da tíbia.

3.3.5 Sutura

O tecido mole foi reposicionado e suturado por planos. A sutura muscular foi realizada com fio absorvível de Poligalactina 910 (Vicryl 5.0, Ethicon, Jhonson, São José dos Campos, Brasil). No plano cutâneo, a sutura foi realizada com fio de Nylon 5.0 (Ethicon, Jhonson, São José dos Campos, Brasil). Após a sutura, foi novamente realizada a antisepsia da área com Polivinil Pirrolidona Iodo Tópico (PVP-I 10%,

RiodeineDegermante, Rioquímica, São José do Rio Preto).

3.3.6 Prescrição Pós-Operatória

No pós-cirúrgico, os animais receberam injeções intramusculares de Penta biótico (0,1 ml/kg; Fort Dodge Saúde Animal Ltda) com Dipirona Sódica (1 mg/kg; Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda, São Paulo Brasil).

3.4 Eutanásia e Coleta do Material

Nos períodos de 7, 14, 28 e 42 dias, os animais foram mantidos em jejum por doze horas antes do procedimento de eutanásia. Para tal foi realizada sedação por injeção intramuscular de 50mg/kg de cloridrato de Ketamina (Vetaset® - Fort Dodge Animal Health Ltda., Campinas, SP, Brasil) e 5mg/kg de Cloridrato de Xilazina (Dopaser - Laboratórios Calier do Brasil Ltda., Osasco SP, Brasil). Após sedação, os animais foram submetidos à eutanásia com dose excessiva anestésica com Tiopental Sódico, 150mg/kg (Cristália Ltda., Itapira, SP, Brasil). Após eutanásia, a tibia contendo o dispositivo de fixação foi removida e o tecido mole excedente eliminado. A pós-fixação foi realizada em solução de formaldeído 4% a 4°C, durante um período de 6 horas. As peças obtidas foram reduzidas em 10mm de cada lado ao redor do dispositivo de fixação para serem avaliadas pela análise microtomográfica. Após, foram levados a inclusão em resina composta para posterior processamento para corte em micrótomo específico.

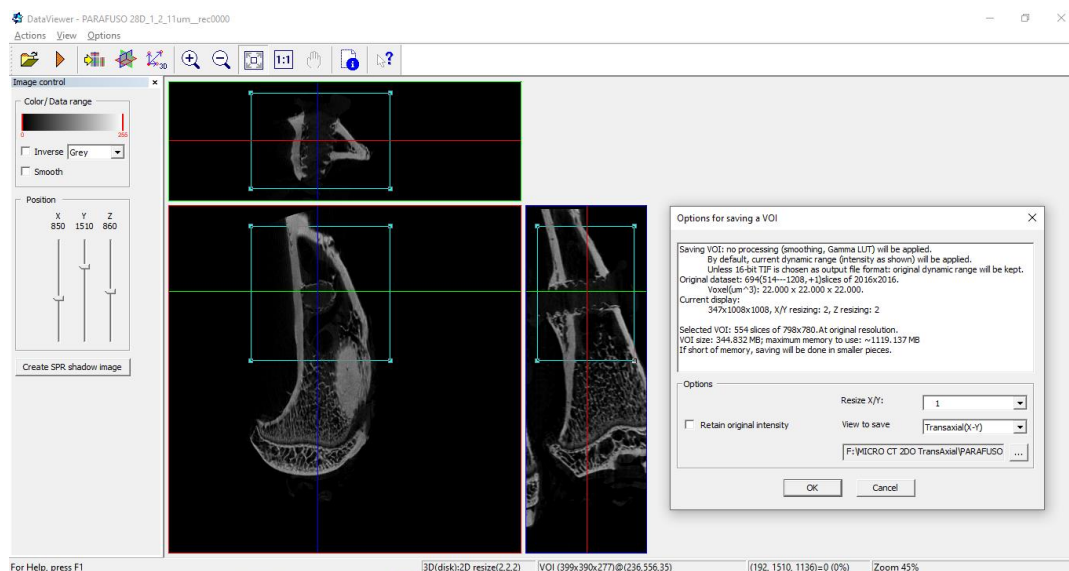
3.5 Análise Microtomográfica (Micro-Ct)

Após a eutanásia dos animais, as tíbias foram fixadas em solução de formalina tamponada a 10% (Reagentes Analíticos, Dinâmica Odonto-Hospitalar Ltda, Catanduva, SP, Brasil) durante 24 horas, seguidos de banho em água corrente por 24 horas. Após a fixação, as peças foram armazenadas em álcool 70%, para a realização da análise microtomográfica. A análise microtomográfica foi realizada de acordo com metodologia descrita por trabalho prévio publicado por Bouxsein et al. [38]. Por meio do microtomógrafoSkyscan (SkyScan 1272 BrukerMicroCT, Aatselaar, Bélgica, 2003) as peças foram escaneadas utilizando cortes de 6µm de espessura (90Kv e 111µA) com

filtro de Al. 0,5mm + Cu 0,038 e passo de rotação de 0,5mm, tamanho do pixel de 2016x1344 μm e com tempo de aquisição de 1h e 15min. As imagens obtidas pela projeção dos raios-X nas amostras foram armazenadas e reconstituídas, determinando a área de interesse pelo software NRecon (SkyScan, 2011; Versão 1.6.6.0), com smoothing de 1, correção dos anéis de artefato de 8, correção de Beam Hardening de 24% e a faixa de conversão de imagem poderá variar de 0,0 – 0,14.

Para análise linear 2D, utilizou-se o software Data Viewer (SkyScan, Versão 1.4.4 64-bit), utilizado para a determinação do volume de interesse (VOI), padronizado para todas as imagens. Todas as imagens foram reconstruídas para serem observadas em três planos (transversal, longitudinal e sagital) e posteriormente salvos em uma vista Transaxial (Figura 2).

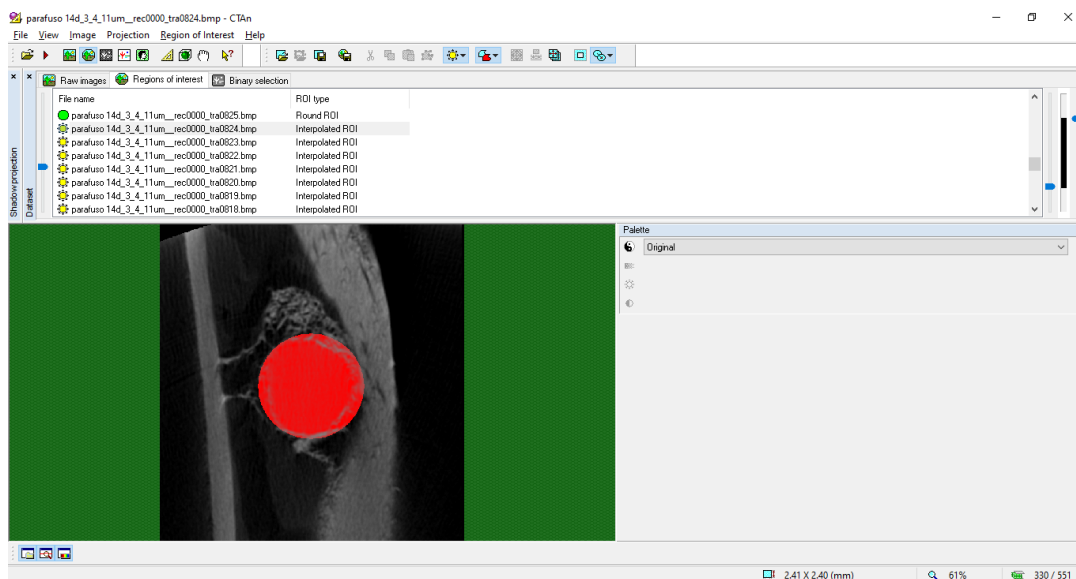
Figura 2 - Seleção do volume de interesse (VOI) pelo software DataViewer.



Fonte: Autoria própria, 2024.

As mensurações volumétricas em 3D foram realizadas utilizando um software específico (CT Analyzer Versão 1.15.4.0, Skyscan, Bruker, Kontich, Belgium), seguindo a determinação da região de interesse (ROI – region of interest) foi utilizada a ferramenta “Round” devido a morfologia circular do dispositivo de fixação, sendo essa também padronizada para todas as reconstruções (Figura 3).

Figura 3 - No software CTan, após seleção do número de cortes padronizados (230), a região de interesse foi delimitada com a ferramenta Round.



Fonte: Autoria própria, 2024.

3.6 Análise Estatística

Os dados obtidos na análise microtomográfica foram tabulados e levados ao teste de Shapiro Wilk para verificação da homogeneidade de distribuição. Após o teste foram submetidos à análise de two-Way ANOVA os parâmetros de porcentagem de volume ósseo (BV/TV), volume ósseo (BV), espessura do trabeculado ósseo (Tb.Th), separação trabecular (Tb.Sp), número de trabéculas (Tb.N). Após esta análise foram submetidas à análise de múltiplas comparações com teste de Tukey's para comparações inter grupos entre pinos e parafusos, somente no mesmo período e intra grupos nos diferentes períodos de análise.

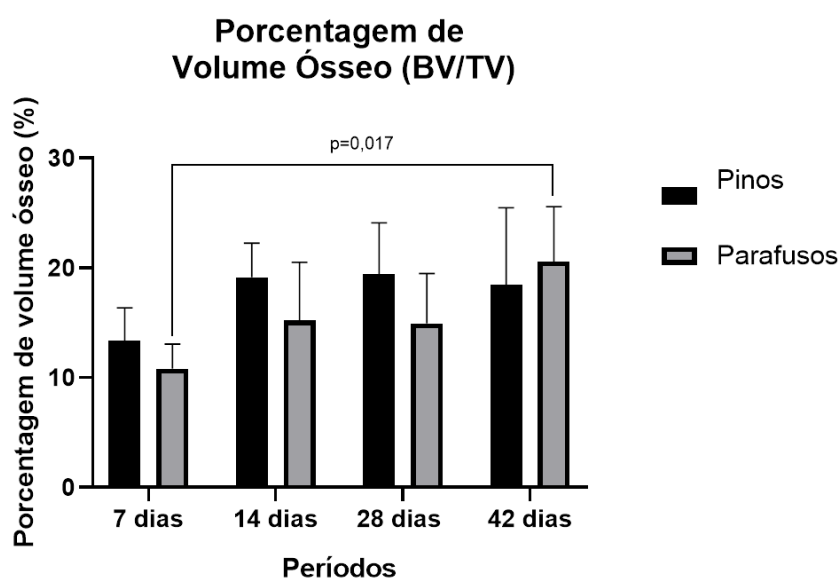
4. RESULTADOS

4.1 Análise Microtomográfica (MICRO-CT)

4.1.1 Porcentagem de volume ósseo (BV/TV)

Na análise inter grupos não houve diferenças estatisticamente significantes entre pinos e parafusos nos períodos analisados. Na análise intra grupos, a média de porcentagem de de volume ósseo para pinos e parafusos de uma forma geral foi maior no período de 42 dias ($18,49 \pm 6,88$ e $22,30 \pm 3,62$ respectivamente para pinos e parafusos), seguido do período de 28 dias ($19,40 \pm 4,69$ e $18,82 \pm 0,28$ respectivamente para pinos e parafusos), 14 dias ($19,12 \pm 3,14$ e $15,23 \pm 5,28$ respectivamente para pinos e parafusos) e 7 dias ($13,36 \pm 2,99$ e $10,80 \pm 2,26$ respectivamente para pinos e parafusos). Na comparação estatística os valores médios de BV/TV de parafusos em 42 dias foram estatisticamente superiores aos de 7 dias ($P=0,017$). Para pinos não houve diferenças estatisticamente significantes (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico demonstrando as médias de porcentagem do volume ósseo de pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

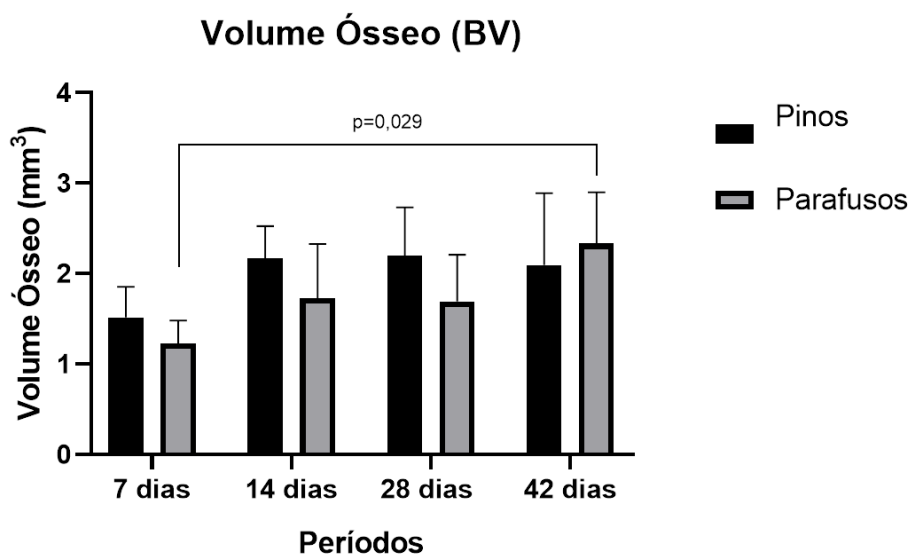


Fonte: Autoria própria, 2024.

4.1.2 Volume Ósseo (BV)

Na análise inter grupos não houve diferenças estatisticamente significantes entre pinos e parafusos nos períodos analisados. Na análise intra grupos, a média de porcentagem de volume ósseo para pinos e parafusos de uma forma geral foi maior no período de 42 dias ($2,09 \pm 0,79$ e $2,33 \pm 0,56$ respectivamente para pinos e parafusos), seguido do período de 28 dias ($2,19 \pm 0,53$ e $1,69 \pm 0,51$ respectivamente para pinos e parafusos), 14 dias ($2,16 \pm 0,35$ e $1,72 \pm 0,60$ respectivamente para pinos e parafusos) e 7 dias ($1,51 \pm 0,33$ e $1,22 \pm 0,25$ respectivamente para pinos e parafusos). Na comparação estatística os valores médios de BV de parafusos em 42 dias foram estatisticamente superiores aos de 7 dias ($P=0,029$). Para pinos não houve diferenças estatisticamente significantes (Figura 5).

Figura 5 - Gráfico demonstrando as médias do volume ósseo para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.



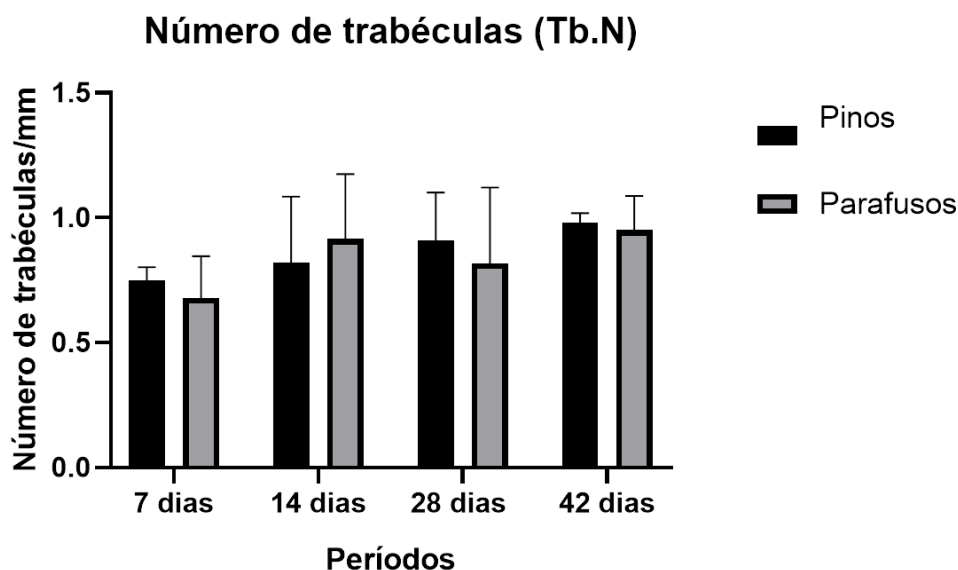
Fonte: Autoria própria, 2024.

4.1.3 Número de Trabéculas (Tb.N)

A média do número de trabéculas para pinos e parafusos de uma forma geral foi maior no período de 42 dias ($0,97 \pm 0,03$ e $0,95 \pm 0,13$ respectivamente para pinos e parafusos), seguido do período de 28 dias ($0,90 \pm 0,19$ e $0,81 \pm 0,30$ respectivamente para pinos e parafusos), 14 dias ($0,82 \pm 0,26$ e $0,91 \pm 0,26$ respectivamente para pinos e parafusos).

parafusos) e 7 dias ($0,74 \pm 0,05$ e $0,67 \pm 0,16$ respectivamente para pinos e parafusos). Na comparação estatística inter e intra grupos não houve diferenças estatisticamente significantes ($P=0,793$) (Figura 6).

Figura 6 - Gráfico demonstrando as médias de número de trabéculas para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

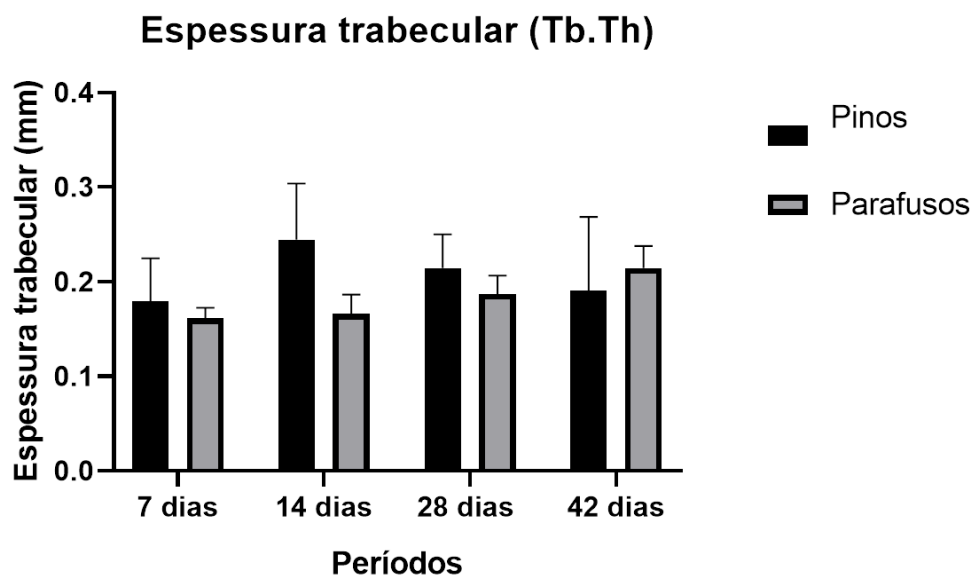


Fonte: Autoria própria, 2024.

4.1.4 Espessura Trabecular (Tb.Th)

A média de espessura trabecular para pinos e parafusos no período de 42 dias foi de ($0,19 \pm 0,07$ e $0,21 \pm 0,02$ respectivamente para pinos e parafusos), seguido do período de 28 dias ($0,21 \pm 0,03$ e $0,18 \pm 0,01$ respectivamente para pinos e parafusos), 14 dias ($0,24 \pm 0,05$ e $0,16 \pm 0,02$ respectivamente para pinos e parafusos) e 7 dias ($0,17 \pm 0,04$ e $0,16 \pm 0,01$ respectivamente para pinos e parafusos). Na comparação estatística inter e intra grupos não houve diferenças estatisticamente significantes ($P=0,147$) (Figura 7).

Figura 7 - Gráfico demonstrando as médias de espessura trabecular para pinos e parafusos em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

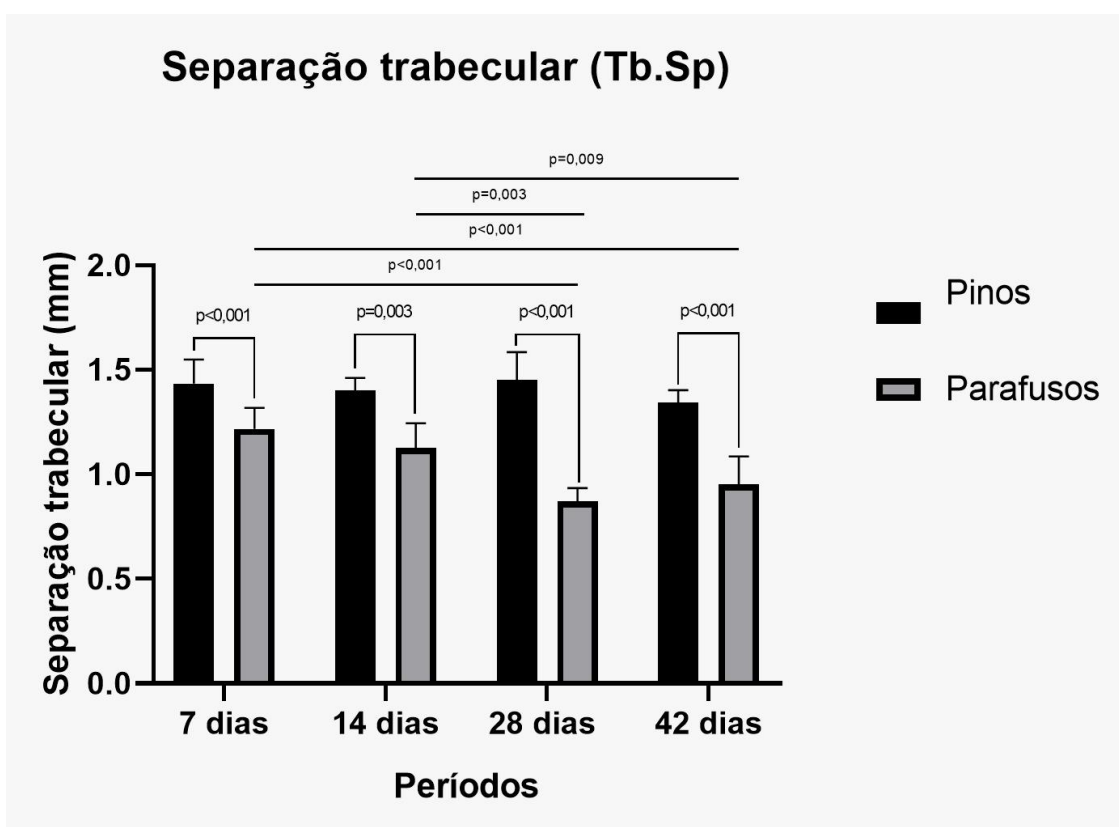


Fonte: Autoria própria, 2024.

4.1.5 Separação Trabecular (Tb.Sp)

A média de separação trabecular para pinos e parafusos no período de 42 dias foi de $(1,34 \pm 0,05$ e $0,95 \pm 0,13$ respectivamente para pinos e parafusos), seguido do período de 28 dias ($1,45 \pm 0,13$ e $0,87 \pm 0,06$ respectivamente para pinos e parafusos), 14 dias ($1,40 \pm 0,05$ e $1,12 \pm 0,11$ respectivamente para pinos e parafusos) e 7 dias ($1,43 \pm 0,11$ e $1,21 \pm 0,09$ respectivamente para pinos e parafusos). Na análise inter grupos os valores médios de Tb.sp para pinos foram maiores estatisticamente significantes, quando comparado a parafusos nos 4 períodos de análise ($P < 0,01$). Na análise intra grupos para pinos não houve diferenças estatísticas, enquanto para parafusos houve diferenças de 7 e 14 dias para 28 e 42 dias. Este fato indica que a separação trabecular para parafusos diminuiu no decorrer do tempo, indicando maior deposição mineral.

Figura 8 - Gráfico demonstrando as médias de separação trabecular em todos os períodos, obtidos através da análise de microtomografia computadorizada.

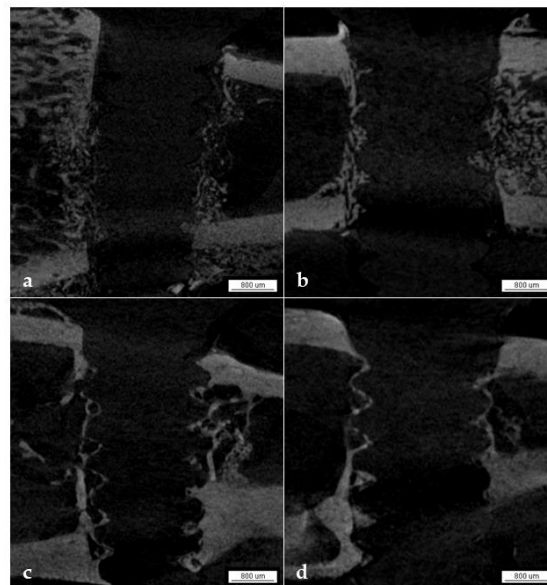


Fonte: Autoria própria, 2024.

4.1.6 Reconstrução em 3D

Os resultados obtidos através das análises microtomográfica possibilitaram observar a progressiva incorporação dos parafusos de PLDLLA ao tecido ósseo nos períodos 7, 14, 28 e 42 dias. (Figura 9).

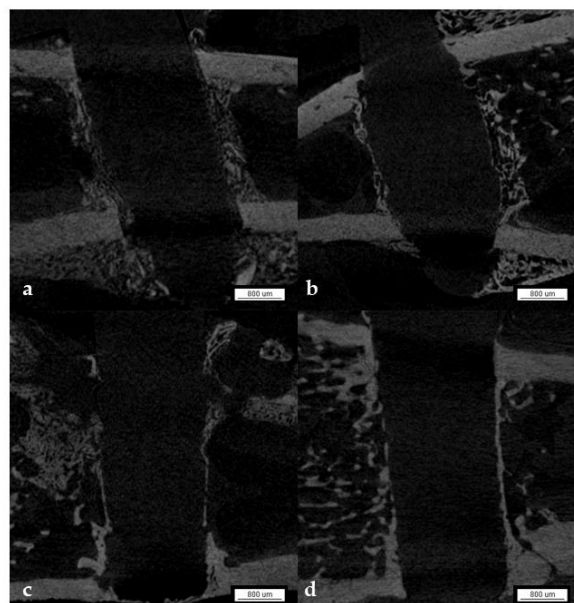
Figura 9. Imagens da reconstrução 3D dos 4 períodos analisados obtidos no software CTVox. Nos parafusos. a) período de 7 dias; b) período de 14 dias; c) período de 28 dias; d) período de 42 dias.



Fonte: Autoria própria, 2024.

Os resultados obtidos por meio das análises microtomográficas possibilitaram observar a progressiva incorporação dos pinos de PLDLLA ao tecido ósseo nos períodos 7, 14, 28 e 42 dias. (Figura 10).

Figura 10. Imagens da reconstrução 3D dos 4 períodos analisados obtidos no software CTVox nos pinos. a) período de 7 dias; b) período de 14 dias; c) período de 28 dias; d) período de 42 dias.



Fonte: Autoria própria, 2024.

5. DISCUSSÃO

Nos dias atuais, tem existido uma tendência para o emprego de materiais bio-reabsorvíveis em cirurgias reconstrutivas e regeneração óssea guiada. Dentre estes biomateriais, os mais utilizados são constituídos de uma combinação de polímeros de alto peso molecular, entre eles o ácido polilático (PLA), o ácido poliglicólico (PGA) e seus isômeros (PDLA), combinados em diferentes proporções. Eles degradam em meio aquoso por hidrólise de suas cadeias carbônicas e são metabolizados e excretados pelo pulmão como CO₂ e água em períodos entre 12-36 meses [17]. De acordo com um estudo prévio publicado, através de uma pesquisa com ratos, onde foi utilizado fixação interna com dispositivos de PLLA/PGA, a completa reabsorção do co-polímero ocorreu em um ano, mostrando um resultado satisfatório para a utilização deste polímero[17]. No entanto, nesta pesquisa nenhum sinal de degradação foi observado na análise microtomográfica tanto em pinos, como parafusos. O PLDLA é um copolímero de poli-(L,DL-lactídeo) em proporções variadas, geralmente 70/30, oferecendo um equilíbrio de propriedades [30]. Estudos anteriores demonstraram resultados promissores usando membranas PLDLA para promover a formação óssea por meio de osteocondução e osteoindução em defeitos da calota craniana [31].

A literatura científica tem demonstrado que estes biomateriais absorvíveis, embora apresentem uma menor resistência mecânica, quando comparado com o titânio, tem múltiplas vantagens como biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade termoplástica e propriedades físico-mecânicas muito apropriadas [11,22,23]. Embora o objetivo desta presente pesquisa não tenha sido avaliar a resistência mecânica dos dispositivos de fixação em forma de pinos e parafusos, não foi observada nenhuma fratura dos dispositivos no transoperatório e nem nos períodos de análise.

Estes achados da literatura corroboram com os resultados encontrados nesta pesquisa, empregando a microCT. Quando realizado a análise inter grupos pode-se observar maiores valores de separação trabecular (Tb.sp) para pinos, quando comparados a parafusos, nos 4 períodos de análise, sugerindo atraso no processo de incorporação óssea. Este fato pode ser explicado, uma vez que os parafusos apresentam roscas que favorece a estabilidade primária. Na análise intra-grupos, isoladamente para pinos não houve diferenças estatísticas, enquanto para parafusos houve diferenças entre os períodos 42 e 7 dias nos parâmetros de porcentagem de volume ósseo (BV/TV, P = 0,017), volume ósseo (BV, P = 0,029) e nos 4 períodos analisados para o parâmetro

separação trabecular (Tb.Sp, $P = <0,001$) o que indicou um aumento nos valores médios de BV/TV e BV e diminuição nos valores médios de Tb.sp. Estes achados indicam que ocorreu um processo de deposição mineral mais fisiológico para o dispositivo de fixação em forma de parafusos, quando comparados aos pinos. Estudo prévio publicado (Wang et al. 2023) obteve em 12 semanas pós-apareatórias uma porcentagem de volume ósseo (BV/TV), espessura trabecular (Tb. T) e número trabecular (Tb.N) no grupo PLLA-HA maiores do que no grupo PLLA, enquanto no parâmetro separação trabecular (Tb.Sp) foi menor do que no grupo PLLA ($P <0,05$), corroborando com os resultados encontrados nesta pesquisa, mostrando um processo de deposição mineral mais fisiológico para PLLA-HA, semelhante ao que ocorreu na nossa pesquisa com os dispositivos de fixação em formato de parafusos. [32]

Estudo prévio publicado empregando um modelo experimental in vitro e uma revisão de literatura relataram o mecanismo de degradação dos polímeros a base de PLA e os autores mostraram que estes polímeros são eliminados pelo organismo em 2 estágios, hidrólise e metabolismo [7,15]. Primeiramente ocorre a redução do peso molecular, seguido da redução da resistência mecânica e por consequente redução de massa. Durante a hidrólise, o peso molecular das cadeias poliméricas diminui consideravelmente, Com cadeias menores, estas poderão se mover mais livremente e serão mais facilmente deformadas. A hidrólise progride, ao ponto do dispositivo de fixação começar a perder integridade e fraturar. Por fim, os macrófagos fagocitam os detritos poliméricos, convertendo-os em água e dióxido de carbono, através do ciclo de Krebs [7,14,15]. A modulação destes eventos é de suma importância para o desenvolvimento e a aplicação clínica do material reabsorvível. Embora o objetivo desta pesquisa não foi avaliar os eventos de degradação, ficou evidente neste modelo in vivo pré-clínico que o PLDLLA não foi degradado em nenhum dos períodos analisados, tendo o último período de análise, 42 dias que corresponde, aproximadamente em humanos a 6 meses. Essas observações são consideradas positivas, uma vez que a estabilidade estrutural do dispositivo de fixação em forma de parafuso ou pino, uma vez que estes mantidos por 6 meses pode favorecer o processo de incorporação e reparo ósseos, seja em cirurgias reconstrutivas ou regeneração óssea guiada.

Como limitações desta pesquisa, pode-se citar a falta de análises histológica qualitativa, histométrica para determinar a extensão linear de contato entre o tecido ósseo e o dispositivo de fixação, bem como área óssea neoformada e análises biomecânicas para determinar as propriedades físicas e físico-químicas dos dispositivos.

Neste sentido, os autores desejam relatar que os resultados desta pesquisa serão complementados com as análises de microscopia confocal a laser e análise histométrica, a fim de determinar a neoformação óssea e consequentemente incorporação do dispositivo de fixação em forma de pino ou parafuso.

6. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que pinos e parafusos manufaturados em PLDLLA apresentaram progressiva deposição mineral periimplantar, porém com maior deposição para parafusos, sugerindo uma aceleração do processo de incorporação ao tecido ósseo no decorrer dos períodos analisados, quando comparados aos pinos. Destaca-se a ausência de degradação dos dispositivos de fixação nos dois formatos em nenhum dos períodos de análise.

REFERÊNCIAS

1. Alqahtani AM. Guided Tissue and Bone Regeneration Membranes: A Review of Biomaterials and Techniques for Periodontal Treatments. *Polymers (Basel)*. 2023 Aug 10;15(16):3355. doi: 10.3390/polym15163355. PMID: 37631412; PMCID: PMC10457807.
2. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J*. 2014 May 16;8:56-65. doi: 10.2174/1874210601408010056. PMID: 24894890; PMCID: PMC4040931.
3. Ren Y, Fan L, Alkildani S, Liu L, Emmert S, Najman S, Rimashevskiy D, Schnettler R, Jung O, Xiong X, Barbeck M. Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 29;23(23):14987. doi: 10.3390/ijms232314987. PMID: 36499315; PMCID: PMC9735671.
4. Kačarević ŽP, Rider P, Elad A, Tadic D, Rothamel D, Sauer G, Bornert F, Windisch P, Hangyási DB, Molnar B, Kämmerer T, Hesse B, Bortel E, Bartosch M, Witte F. Biodegradable magnesium fixation screw for barrier membranes used in guided bone regeneration. *Bioact Mater*. 2021 Dec 2;14:15-30. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.036. PMID: 35310352; PMCID: PMC8892133.
5. Hollier LH Jr, Sharabi SE, Koshy JC, Stal S. Facial trauma: general principles of management. *J Craniofac Surg*. 2010;21(4):1051-53.
6. Brożyna B, Szymańska H, Ptaszyński K, Woszczyński M, Lechowska-Piskorowska J, Gajewska M, et al. Tissue response after implantation of pure titanium and bioresorbable screws in scapula with postoperative irradiation: an experimental study on rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(4):443-52.
7. Martínez-Villalobos Castillo, S. Osteosíntesis maxilofacial con titanio. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2004;26(6):351-68.
8. Gareb B, van Bakelen NB, Buijs GJ, Jansma J, de Visscher JGAM, Hoppenreijts TJM, et al. Comparison of the long-term clinical performance of a biodegradable and a titanium fixation system in maxillofacial surgery: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177152.
9. Yoshioka I, Igawa K, Nagata J, Yoshida M, Ogawa Y, Ichiki T, et al. Comparison of material-related complications after bilateral sagittal split

- mandibular setback surgery: biodegradable versus titanium miniplates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(4):919-24.
10. Campbell CA, Lin KY. Complications of rigid internal fixation. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2009;2(1):41-7.
 11. Alsaheb R.A, Aladdin A, Othman NZ, Malek RA, Leng OM, Aziz R, et al. Recent applications of polylactic acid in pharmaceutical and medical industries. *J Chem Pharm Res.* 2015;7(12):51-63.
 12. Mazzonetto R, Paza AO, Spagnoli DB. A retrospective evaluation of rigid fixation in orthognathic surgery using a biodegradable self-reinforced (70L:30DL) polylactide. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(7):664-669.
 13. Mukherjee DP, Pietrzak WS. Bioabsorbable fixation: scientific, technical, and clinical concepts. *J Craniofac Surg.* 2011;22(2):679-89.
 14. Pietrzak WS. Heat adaptation of bioabsorbable craniofacial plates: a critical review of science and technology. *J Craniofac Surg.* 2009;20(6):2180-4.
 15. Pietrzak WS. Principles of development and use of absorbable internal fixation. *Tissue Eng.* 2000;6(4):425-33.
 16. Simon JA, Ricci JL, Di Cesare PE. Bioresorbable fracture fixation in orthopedics: a comprehensive review. Part I. Basic science and preclinical studies. *Am J Orthop.* 1997;26(10):665-71.
 17. Eppley BL. Use of resorbable plates and screws in pediatric facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(3):385-91.
 18. Farah S, Anderson DG, Langer R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications - A comprehensive review. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;107:367-92.
 19. Annunziata M, Nastri L, Cecoro G, Guida L. The use of Poly-d,l-lactic Acid (PDLLA) devices for bone augmentation techniques: a systematic review. *Molecules.* 2017;22(12):2214.
 20. Doll C, Thieme N, Schönmuß S, Voss JO, Nahles S, Beck-Broichsitter B, et al. Enhanced radiographic visualization of resorbable foils for orbital floor reconstruction: a proof of principle. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2018;46(9):1533-8.
 21. Pihlajamäki H, Böstman O, Hirvensalo E, Törmälä P, Rokkanen P. Absorbable pins of self-reinforced poly-L-lactic acid for fixation of fractures and osteotomies. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(6):853-7.

22. Ngo HX, Bai Y, Sha J, Ishizuka S, Toda E, Osako R, et al. A narrative review of u-HA/PLLA, a bioactive resorbable reconstruction material: applications in oral and maxillofacial surgery. *Materials*. 2021;15(1):150.
23. Ketola-Kinnula T, Suuronen R, Kontio R, Laine P, Lindqvist C. Bioabsorbable plates and screws for fixation of mandibulotomies in ablative oral cancer surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(8):1753-1762.
24. NC3Rs Reporting Guidelines Working Group. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *J Physiol*. 2010;14:2519-21.
25. Ramalho-Ferreira G, Faverani LP, Prado FB, Garcia IR Jr, Okamoto R. Raloxifene enhances peri-implant bone healing in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(6):798-805.
26. Oliveira D, Hassumi JS, Gomes-Ferreira PH, Polo TO, Ferreira GR, Faverani LP, et al. Short term sodium alendronate administration improves the peri-implant bone quality in osteoporotic animals. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(1):42-52.
27. Faverani LP, Polo TOB, Ramalho-Ferreira G, Momesso GAC, Hassumi JS, Rossi AC, et al. Raloxifene but not alendronate can compensate the impaired osseointegration in osteoporotic rats. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):255-65.
28. Palin LP, Polo TOB, Batista FRS, Gomes-Ferreira PHS, Garcia Junior IR, Rossi AC, et al. Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170470.
29. Mulinari-Santos G, Souza Batista FR, Kirchweiger F, Tangl S, Gruber R, Okamoto R. Losartan reverses impaired osseointegration in spontaneously hypertensive rats. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(11):1126-34.
30. Błaszczuk B, Kaspera W, Ficek K, Kajor M, Binkowski M, Stodolak-Zych E, Grajoszek A, Stojko J, Bursig H, Ładziński P. 567 Effects of Polylactide Copolymer Implants and Platelet-Rich Plasma on Bone Regeneration within a Large Calvarial Defect 568 in Sheep. *Biomed Res Int*. 2018 May 13;2018:4120471. doi: 10.1155/2018/4120471. PMID: 29862268; PMCID: PMC5971313. 569
31. Wang B, Xie X, Jiang W, Zhan Y, Zhang Y, Guo Y, Wang Z, Guo N, Guo K, Sun J. Osteoinductive micro-nano guided bone 570 regeneration membrane for in situ bone defect repair. *Stem Cell Res Ther*. 2024 May 7;15(1):135. doi: 10.1186/s13287-024-03745-w. PMID: 38715130; PMCID: PMC11077813.

32. Wang Y, Ren C, Bi F, Li P, Tian K. The hydroxyapatite modified 3D printed poly L-lactic acid porous screw in reconstruction of anterior cruciate ligament of rabbit knee joint: a histological and biomechanical study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):151.

ANEXO A



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Relatório Final do trabalho intitulado **"Avaliação da incorporação de dispositivo de fixação interna de Poli (L-lactideo-co-D, L-lactideo) PLDLLA instalado em tibia de ratos. Análises microtomográfica, confocal a laser e histométrica"**, Processo FOA nº 2022-335, sob responsabilidade de Francisley Ávila Souza e colaboração de Harrison Lucho Mamani Valeriano, Nelson Padinha Silva, Maísa Pereira da Silva e Maria Eduarda de Freitas Santana Oliveira foi aprovado pela CEUA em 23 de Abril de 2024.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Evaluation of the incorporation of internal fixation device made of Poly (L-lactide-co-D, L-lactide) PLDLLA installed in rat tibiae. Microtomographic, laser confocal, and histometric analyses"**, Process FOA nº 2022-335, under the supervision of Francisley Ávila Souza and collaboration of Harrison Lucho Mamani Valeriano, Nelson Padinha Silva, Maísa Pereira da Silva and Maria Eduarda de Freitas Santana Oliveira had its the Final Report approved by the CEUA on April 23, 2024.

Prof. Assoc. Fellippo Ramos Verri
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br