



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Anderson Maikon de Souza Santos

**Análise histométrica de diferentes xenoenxertos aplicados
em cirurgia de elevação de membrana de seio maxilar: um
estudo clínico controlado e randomizado**

Araçatuba
2023

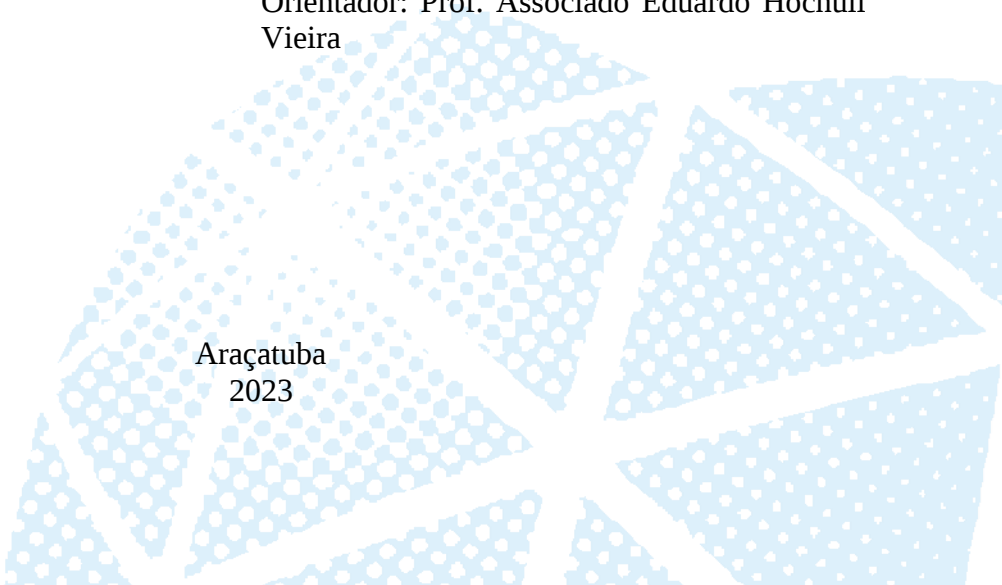
ANDERSON MAIKON DE SOUZA SANTOS

**Análise histométrica de diferentes xenoenxertos aplicados
em cirurgia de elevação de membrana de seio maxilar: um
estudo clínico controlado e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, para
obtenção do Título de Doutor em Odontologia
(Área de concentração em Cirurgia e
Traumatologia Buco-Maxilo-Facial).

Orientador: Prof. Associado Eduardo Hochuli
Vieira

Araçatuba
2023



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

S237a Santos, Anderson Maikon de Souza.
Análise histométrica de diferentes xenoinxertos aplicados em
cirurgia de elevação de membrana de seio maxilar: um estudo
clínico controlado e randomizado / Anderson Maikon de Souza
Santos. - Araçatuba, 2023
39 f.: il.; graf.

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

1. Transplante ósseo 2. Xenoinxertos 3. Seio maxilar I. T.
Black D7
CDD 617.64

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a **Deus**, por sempre me abençoar e ser meu refúgio e fortaleza em meios aos desafios e conquistas desta jornada.

Aos meus pais, **José Joseilson dos Santos e Maria Ednalva de Souza Santos**, que mesmo em meios às dificuldades inerentes à vida de uma “megalópole” de 2.251 habitante do interior paraibano sempre fizeram de tudo para que seu filho alcance seus sonhos.

À minha noiva, **Simony Aparecida Maciel Silva**, que é minha companheira e confidente em todos os momentos, você é a resposta divina para as minhas orações.

Aos **meus familiares**, que de maneira direta ou indireta foram essenciais para o sucesso desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Renovo meus agradecimentos ao **Prof. Josuel Raimundo Cavalcante**, que deste o período da graduação acreditou no meu potencial e me apresentou a linda área da Cirurgia Bucomaxilofacial. O senhor é um exemplo de humildade e cuidado com seus pacientes.

Ao meu orientador, **Prof. Eduardo Hochuli Vieira**, que em meio a tantas atribuições, que são consequência de ser referência na Cirurgia Bucomaxilofacial, sempre teve paciência e dedicação ao direcionar sua atenção a este jovem pós-graduando que tanto tem a aprender com o senhor.

Ao **Prof. Rodrigo dos Santos Pereira**, que é um amigo, fonte de inspiração e referencial a ser seguido como pessoa e profissional. Agradeço principalmente pela amizade, mas também por tantas discussões e ensinamentos metodológicos, estatísticos e acadêmicos.

À **Prof^a. Ana Paula Farnezi Bassi**, que foi uma verdadeira mãe durante os últimos anos, a senhora é um exemplo de cirurgiã, pesquisadora e professora, com seu coração gigante e que mesmo nos momentos mais difíceis de incertezas da jornada sempre teve as palavras adequadas para acalmar o coração desesperado deste seu aluno e amigo.

Ao **Prof. Leonardo Perez Faverani**, que se tornou um amigo e conselheiro acadêmico, profissional e pessoal ao longo dos últimos 4 anos. Só tenho a agradecer a amizade, oportunidades e ensinamentos a mim direcionados.

Ao **Prof. Idelmo Rangel Garcia Júnior**, pela honra de desfrutar dos seus conhecimentos e experiência. Mesmo em meio a tantas obrigações, sempre se fez presente na minha formação, mostrando que o ambiente cirúrgico deve ser calmo.

Ao **Prof. André Luis da Silva Fabris**, agradeço a amizade, acolhimento e ensinamentos. As muitas recepções em festividades, principalmente as natalinas, foram cruciais para seguir minha formação estando a quase 3 mil quilômetros de casa.

Ao **Prof. Francisley Ávila Souza**, por todo o acolhimento e suporte nesse período. Que Deus possa sempre lhe manter como esta pessoa carinhosa e acolhedora, que torna os dias dos seus alunos mais alegres e alivia a saudade de casa.

Ao **Prof. Osvaldo Magro Filho** e às **Prof^a. Daniela Ponzoni** e **Prof^a. Alessandra Marcondes Aranega**, que nunca pouparam esforços para proporcionar um ambiente de desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Aos demais **professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba** – FOA Unesp – que contribuíram direta ou indiretamente nesta jornada.

Ao **Tiburtino José de Lima Neto** (Tibu), companheiro de jornada desde a residência. Agradeço imensamente a amizade e os conselhos que tanto ajudaram a ajustar meu perfil impulsivo. Que Deus continue abençoando essa amizade e que ilumine a nova fase da sua vida.

Aos meus irmãos de pós-graduação e grupo de pesquisa, **Bruno Coelho Mendes, Cristian Statkiewicz e Eduardo Dallazen**, foram muitos desafios e aperreios compartilhados, mas sempre acompanhados de um churrasco e boas conversas. Que Deus proporcione a realização dos seus sonhos.

Aos meus amigos da pós-graduação, **Gustavo Momesso, Willian Phillip, Vinicius Bizelli, Lara Esteves, Ana Vasques, Leonardo Delanora, Matheus Paveslki, Paulo Honda, João Matheus, Stefany Barbosa, Mirela, Kim Henderson**. Vocês foram minha família nos últimos anos, torço para que os laços de amizade desse período possam durar pela vida toda.

Aos **alunos da Iniciação Científica**, os quais não listarei para não esquecer nenhum. Vocês são fundamentais para o desenvolvimento desde e de tantos outros trabalhos. Muito obrigado por todo o apoio, sem vocês nada disso seria possível.

Aos demais **amigos de pós-graduação**, que tanto me ajudaram e me orientaram por diversas vezes. Meu sincero agradecimento por tudo que foi feito. Peço que Deus vos abençoe para que a vossa jornada seja um sucesso.

Aos funcionários do departamento de Diagnóstico e Cirurgia, **Marco Ianner, Paulo Gratão, Renato Oliveira e Fausto Canuto**. Através desses estendo meu agradecimento a todos os funcionários desta maravilhosa instituição (FOA – Unesp), que sempre me receberam com carinho e me ajudaram incansavelmente.

Aos meus orientadores de iniciação científica, **Prof Sérgio D'Ávila Lins Bezerra Cavalcanti, Prof Gustavo Pina Godoy e Profª Nadja Maria da Silva Oliveira**, se hoje sigo na área de pesquisa é graças às oportunidades que vocês me proporcionaram durante a graduação.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Unesp, por ter sido minha casa nos últimos quatro anos e pela oportunidade de poder carregar o brasão desta instituição histórica e fundamental para a Cirurgia Bucomaxilofacial.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia desta faculdade, que na pessoa do seu coordenador, o Prof. Wirley Gonçalves Assunção, não mede esforços para manter esta faculdade no seu patamar de direito. Aproveito para estender meus agradecimentos às funcionárias desta pós-graduação, **Cristiane Regina Lui Matos, Valéria de Queiroz Marcondes Zagatto e Lilian Sayuri Mada.**

Aos **funcionários e colaboradores** das instituições parceiras (Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, Hospital da Unimed Araçatuba, Hospital da Unimed Birigui e NEC).

Aos pacientes que se dispuseram e acreditaram na nossa equipe durante o desenvolvimento desta pesquisa, sem eles este trabalho não seria possível.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** – pelo acreditar nos pesquisadores brasileiros e me incentivar por meio de bolsa de estudo (processo 140427/2021-0).

**“É para isso que estamos aqui (na universidade) para buscar
meios de ajudar os outros”**

Ana Paula Farnezi Bassi

Santos AMS. Análise histométrica de diferentes xenoenxertos aplicados em cirurgia de elevação de membrana de seio maxilar: um estudo clínico controlado e randomizado [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia; 2023.

RESUMO

Diversos biomateriais de enxertia são de origem animal, os chamados xenoenxertos, todavia, embora tenham origem semelhante, o processamento destes biomateriais pode alterar suas propriedades físico-químicas e alterar seu comportamento biológico. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar o comportamento biológico de diferentes xenoenxertos na cirurgia de elevação de membrana sinusal em humanos. Trinta seios maxilares foram submetidos a aumento do assoalho sinusal e preenchidos com Bio-oss, Cerabone ou Endobon. Após seis meses, as biópsias foram realizadas e submetidas à histomorfometria para calcular a área de osso neoformado, biomaterial remanescente e tecido conjuntivo. O Endobon apresentou a maior porcentagem de osso neoformado (36%), sendo superior ao Bio-oss (21%) e ao Cerabone (25.8%) ($p < 0.05$). O Cerabone teve a maior porcentagem de formação de tecido conjuntivo ($59.9 \pm 5\%$) ($p = 0.011$). A quantidade de biomaterial remanescente não apresentou diferença estatística entre os grupos. Conclui-se que todos os biomateriais estudados são adequados para enxertia em elevação de membrana sinusal, mas o Endobon apresenta a maior taxa de formação óssea.

Palavras-chave: Enxerto ósseo. Xenoenxerto. Seio maxilar.

Santos AMS. Histometric analyze of different heterograft applied in sinus floor augmentation: a randomized and controlled clinical trial [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia; 2023.

ABSTRACT

Several grafting biomaterials are from animal, called xenografts, however, even in those of similar origin, the processing of these biomaterials can alter their physicochemical properties and biological behavior. Therefore, this study aimed to evaluate the biological behavior of different xenografts in sinus floor augmentation in humans. 30 maxillary sinuses were submitted to sinus floor augmentation and filled with Bio-oss, Cerabone, or Endobon. After six months biopsies were performed and submitted to histomorphometry to calculate the area of new bone formed, remaining biomaterial, and connective tissue. Endobon had the highest percentage of new bone formed (36%), being superior to Bio-oss (21%) and Cerabone (25.8%) ($p < 0.05$). Cerabone had the highest percentage of connective tissue formation ($59.9 \pm 5\%$) ($p = 0.011$). The remaining biomaterial showed no statistical difference among the groups. It is concluded that all studied biomaterials are suitable for grafting in sinus floor augmentation, but Endobon has the highest rate of new bone formation.

Keywords: Bone Transplantation. heterograft. Sinus Floor Augmentation.

LISTAS E SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema representativo hipotético da randomização do material 20
de enxertia por seio maxilar. De acordo com o esquema, caso o paciente 1
necessite de enxertia em apenas um seio maxilar ele receberá material de
enxertia relacionado ao grupo 2. Caso o paciente 2 necessite de enxerto de
seio maxilar bilateral receberá material de enxertia relacionado ao grupo 2
em ambos os seios maxilares. Por fim, caso o paciente 3 também necessite
de enxerto de seio maxilar bilateral ele receberá material de enxertia
relacionado ao grupo 3 no primeiro seio maxilar a ser operado e material de
enxertia relacionado ao grupo 2 no segundo seio maxilar a ser operado

Figura 2 – Visão geral de um espécime biopsiado do seio maxilar, 23
demonstrando as três regiões estudadas; corado com hematoxilina eosina,
magnificação de x1.25

Figura 3 - Fotomicroscopia representativa dos 3 grupos analisados. 24
Coloração em hematoxilina e eosina. Observar a área de osso neoformado
(*), biomaterial remanescente (#) e tecido conjuntivo (círculo preto) podem
ser observadas nas imagens

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Box-plot de representação dos dados estatísticos para área de osso 25 neoformado (AON). * representa diferença estatística notada para o Endobon frente aos demais grupos.

Gráfico 2 – Barras de representação dos dados de média de desvio padrão para 26 área de tecido conjuntivo. * representa diferença estatística notada entre o Endobon e o Cerabone. Não houve diferença nas demais comparações.

Gráfico 3 – Box-plot de representação dos dados estatísticos para área de 27 Biomaterial remanescente. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados ($p=0.059$)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 MATERIAIS E MÉTODOS	19
2.1 Procedimento Cirúrgico	20
2.1.1 Elevação da Membrana Sinusal	21
2.1.2 Procedimento para Realização das Biópsias	21
2.2 Análise Laboratorial	22
2.2.1 Análise Histomorfométrica	22
2.4 Análise Estatística	23
3 RESULTADOS	24
4 DISCUSSÃO	30
5 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação implantossuportada na região posterior de maxila é frequentemente limitada pela pneumatização do seio maxilar, que acaba reduzindo a quantidade de tecido ósseo disponível para a instalação de implantes dentários. Diante disto diferentes técnicas de elevação de seio maxilar vêm sendo descritas para aplicação de enxertos ósseo, a fim de possibilitar a instalação de implantes nestas áreas.¹⁻³

O enxerto ósseo autógeno é visto como o de maior previsibilidade por apresentar propriedade osteogênica, osteoindutora e osteocondutora. Todavia para aquisição deste enxerto é necessária uma segunda cirurgia para remoção dele. Esta cirurgia pode apresentar diversas complicações associadas, como edema, infecção e dor, que irão variar em frequência e intensidade a depender, dentre outros fatores, da área doadora.⁴

Embora o enxerto autógeno se destaque por suas propriedades, cada vez mais biomateriais vêm sendo desenvolvidos na busca por substitutos ósseos com resultados satisfatórios,⁵⁻¹⁰ entre eles os xenoenxertos, biomateriais derivados de matriz óssea de outros animais. Eles são produzido por meio da remoção dos componentes orgânicos do osso, mantendo um arcabouço para a migração de células osteogênicas do leito receptor por meio de sua macro e microestrutura com sistema de poros interconectados (osteocondução).^{11, 12}

Para a aquisição dos xenoenxertos um processo frequentemente utilizado é a calcinação do osso, com exposição deste a temperatura acima de 900°C, o que causa alteração na estrutura dos cristais de hidroxiapatita e tem influência no comportamento biológico do biomaterial.^{12, 13} Estudos têm mostrado que xenoenxertos originados de diferentes animais ou mesmo com processamento distintos apresentam formação óssea, taxas de reabsorção e manutenção volumétrica divergente.^{10, 12, 14}

O Bio-ossTM, Cerabone[®] e o Endobon[®] são exemplos de xenoenxertos de origem bovina que vêm apresentando resultados satisfatórios em diferentes modelos de estudo¹¹⁻²¹ e embora todos tenham origem de osso bovino, suas características macro e microestruturais, bem como suas características químicas e taxa de reabsorção são diferentes e podem levar a resultados distintos.^{14, 17, 22} Por tanto, há necessidade de avaliação do comportamento biológico desses biomateriais, que nunca foram comparados em um mesmo estudo.

Objetiva-se avaliar e comparar qualitativamente e quantitativamente a neoformação óssea em cirurgia de elevação de membrana de seio maxilar preenchido com diferentes xenoenxertos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), por meio da Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE 47711015.4.0000.5420). O cálculo amostral foi determinado pelo resultado do power test estatístico através do programa estatístico Sigma Plot 12.0 (Exakt Graphs and Data Analysis, San Jose, CA, EUA) com base nos resultados de estudo prévio.⁶ Os dados de área de osso new formado foram acessados, encontrando diferença entre média de 15.1, com desvio padrão de 9.9, nível de significância de 5% e poder do teste atribuído à 80%. Como resultado, foram alocados 10 seios maxilares por grupo.

Critérios de Inclusão

A amostra contou com 30 seios maxilares, provenientes de pacientes adultos, com atrofia de rebordo alveolar maxilar, com remanescente ósseo inferior a 5mm de altura, que almejavam reabilitação com prótese implantossuportada e que aceitaram participar da presente pesquisa.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes: 1- fumante; 2- com doenças sistêmicas não controladas; 3- com discrasias sanguíneas; 4- com patologias sinusais; 5- que façam ou tenham feito uso de medicamentos que interfiram no turnover ósseo; 6- irradiados em região de cabeça e pescoço; 7- gestantes; 8- e com doenças periodontais não tratadas.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) os pacientes foram randomizados por um pesquisador (E.D.) e distribuídos em 3 grupos, sendo:

Grupo 1 – 10 seios maxilares enxertados com Bio-ossTM (com partículas de 1-2mm)

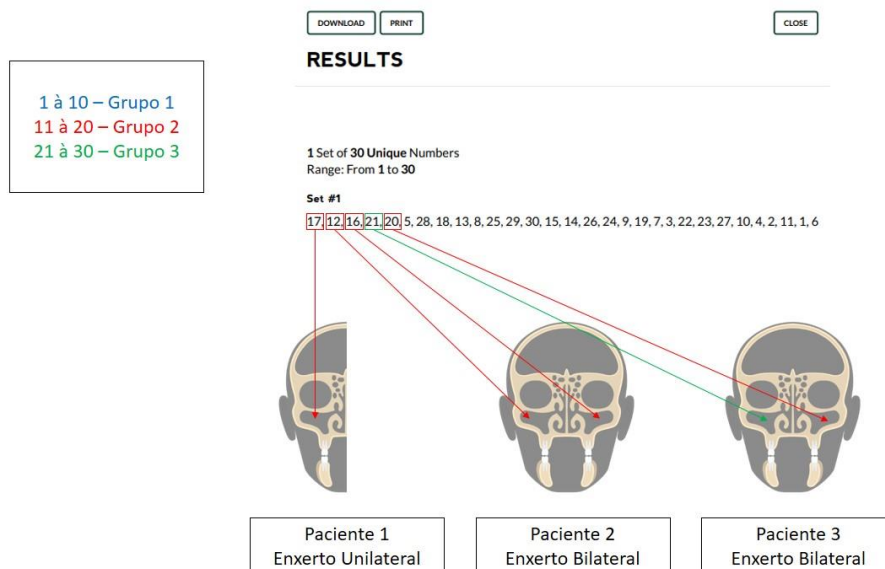
Grupo 2 – 10 seios maxilares enxertados com Cerabone® (com partículas de 1-2mm)

Grupo 3 – 10 seios maxilares enxertados com Endobon® (com partículas de 1-2mm)

A seleção de qual material que representa cada grupo (1, 2, ou 3) foi previamente determinada por sorteio em envelopes. O grupo 1 foi representado pelos números de 1 à 10, o grupo 2 foi representado pelos números de 11 à 20 e o grupo 3 foi representado pelos números de 21 a 30. Na sequência, por meio do site www.randomizer.org, realizou-se a randomização da sequência de material de enxertia utilizado para cada seio maxilar. Pacientes que

necessitaram de enxertia bilateral tiveram cada lado tratado como amostras diferentes, sendo cada um deles submetido ao processo de randomização separadamente (Fig. 1).

Figura 1 – Esquema representativo hipotético da randomização do material de enxertia por seio maxilar. De acordo com o esquema, caso o paciente 1 necessite de enxertia em apenas um seio maxilar ele receberá material de enxertia relacionado ao grupo 2. Caso o paciente 2 necessite de enxerto de seio maxilar bilateral receberá material de enxertia relacionado ao grupo 2 em ambos os seios maxilares. Por fim, caso o paciente 3 também necessite de enxerto de seio maxilar bilateral ele receberá material de enxertia relacionado ao grupo 3 no primeiro seio maxilar a ser operado e material de enxertia relacionado ao grupo 2 no segundo seio maxilar a ser operado



Fonte: Autor, 2023

Após a randomização, os pacientes seguiram para o procedimento cirúrgico, e foram acompanhados clinicamente por 6 meses, após esse período foi colhida amostra do tecido mineralizado da área enxertada, no sentido ínfero-superior, utilizando uma broca trefina de 3,0 mm de diâmetro e subsequentemente, a instalação do implante de acordo com o planejamento prévio. A reabilitação protética foi realizada após a osseointegração dos implantes.

2.1 Procedimento Cirúrgico

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados através de um rigoroso protocolo asséptico, incluindo esterilização de todo material cirúrgico, delimitação da área a ser operada com campos estéreis e uso de aventais e luvas estéreis. Todos os procedimentos foram

realizados na clínica de cirurgia oral da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (A.M.S.S.) sob anestesia local com mepivacaína associado à adrenalina 1:100.000 (Mepiadre 100®, DFL LTDA, Rio de Janeiro, Brasil).

2.1.1 Elevação da Membrana Sinusal

O acesso ao seio maxilar foi realizado também por anestesia local de acordo com a técnica preconizada por Boyne & James.¹ Com uma lâmina nº 15 (Solidor® - Barueri/SP) acoplada a um cabo de bisturi, uma incisão crestal foi realizada no osso maxilar para exposição da parede óssea lateral.

Após, com uma broca diamantada esférica nº 8 (KG Sorensen – Cotia/SP) sob irrigação copiosa com soro fisiológico 0.9% (ADV – Nova Odessa/SP), foi confeccionada uma fenestração para acesso à membrana do seio maxilar e elevadores de membrana sinusal (Neodent – Curitiba/Brasil) foram utilizados para o cuidadoso processo de elevação dela, seguido de enxertia óssea, sendo os biomateriais preparados conforme orientação dos fabricantes e inseridos segundo os grupos propostos.

As feridas foram suturadas com fio absorvível de poligalactina 4.0 Ethicon (Johnson & Johnson – São Paulo/Brasil). Durante a primeira semana os pacientes foram medicados com 500 mg de dipirona sódica (EMS; São Paulo, SP, Brasil) 4 vezes ao dia para analgesia (substituída por paracetamol para pacientes alérgicos à dipirona), se necessário e, 500 mg de amoxicilina (EMS; São Paulo-SP/Brasil) 3 vezes ao dia para reduzir as chances de infecção (substituída por azitromicina 1 vez ao dia por 3 dias em pacientes alérgicos à amoxicilina).

2.1.2 Procedimento para Realização das Biópsias

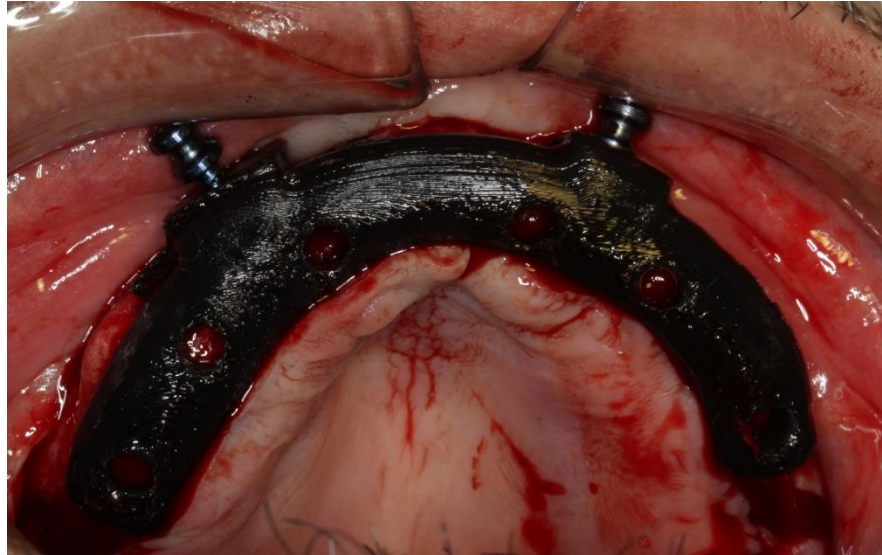
No momento da instalação do implante, decorridos 6 meses de reparo ósseo, após a anestesia local, foi realizado novo acesso crestal para biópsia do material utilizado no preenchimento do seio, por meio de broca trefina de 3,0mm (WF Cirúrgicos®, Barueri, São Paulo, Brasil), irrigando-se copiosamente com soro fisiológico estéril 0.9% (ADV – Nova Odessa, São Paulo, Brasil), sendo realizada no sentido de inserção do implante.

Para facilitar a realização da biópsia, evitando vibração da broca e para auxiliar no

posicionamento dos implantes foi utilizado um guia cirúrgico de baixo custo impresso em resina, mas sem uso das anilhas, conforme exemplificado na figura 2.

As peças foram acondicionadas em solução de formalina tamponada 10%, PH = 7, por 48 horas.

Figura 2 – Guia cirúrgico de baixo custo, utilizado para auxiliar no procedimento de biópsia.



2.2 Análise Laboratorial

Após as 48 horas em solução de formalina tamponada, as amostras foram lavadas em água corrente por 24 horas, descalcificadas em ácido etilenodiaminotetracético por 5 semanas, sob trocas semanais para seguir o processo de diafanização e posterior inclusão em parafina.

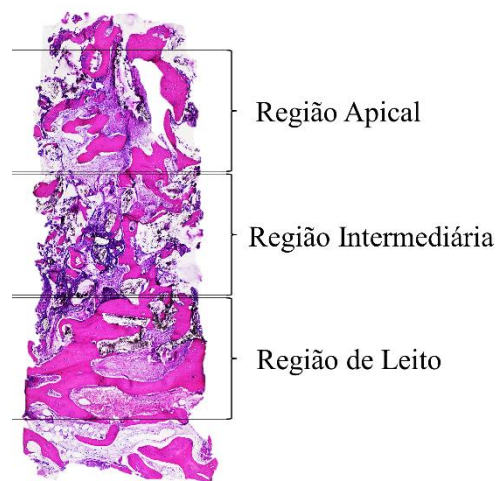
Os blocos de parafina foram submetidos a cortes semisseriais de 5 µm em um micrótomo e após a montagem das lâminas foi realizada análise Histomorfométrica por avaliador independente.

2.2.1 Análise Histomorfométrica

Após processamento dos blocos de parafina e montagem das lâminas com cortes de 5µm, estas foram coradas em hematoxilina & eosina. Cada biópsia foi codificada em 3 regiões: leito (2mm acima do leito ósseo do seio maxilar), intermediária e apical (2mm abaixo da membrana de Schneider) (Fig. 2) e examinadas através de um microscópio de luz com

objetiva de 12,5X por um único avaliador, sendo obtida a média das três regiões para determinar os valores histométricos analisados, conforme descrito por Pereira *et al.*⁷ As imagens das lâminas foram obtidas utilizando um microscópio óptico (LeicaR® DMLB, Heerbrugg, Suíça) acoplado a uma câmera de captação de imagem (LeicaR® DC 300F microsystemsltd, Heerbrugg, Suíça) e conectado a um microcomputador com software analisador de imagens digitalizadas, Axiovision 4.8 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha). Todas as imagens foram gravadas em arquivos TIFF. A avaliação histomorfométrica foi realizada utilizando o software Image J (National Institutes of Health, Maryland, USA), por meio da aplicação de grade com 100 pontos e contagem dos pontos equivalentes a porcentagem de osso neoformado, biomaterial remanescente e tecido conjuntivo, sempre com aumento original.

Figura 3 - Visão geral de um espécime biopsiado do seio maxilar, demonstrando as três regiões estudadas; corado com hematoxilina eosina, magnificação de x1.25



Fonte: Autor, 2023

2.3 Análise estatística

Os dados quantitativos foram tabulados e submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk no programa Sigma Plot 12.3 (Graphysand Data Analysis, San Jose, CA, USA). A AON e a quantidade de biomaterial remanescente tiveram dados não paramétricos e foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis, já a quantidade de tecido conjuntivo teve dados paramétricos e foi avaliada pelo teste de ANOVA com um fator de variação, sendo aplicado o pós-teste de Tukey. O nível de significância $p < 0,05$ foi adotado para todos os testes.

3 RESULTADOS

Foram operados 21 pacientes, totalizando 30 seios maxilares que foram distribuídos de acordo com o observado nas tabelas 1, 2 e 3. Destes pacientes, 14 eram do sexo feminino e 7 do sexo masculino, com uma média de idade de 52 ± 12 anos.

Tabela 1. Resultados histomorfométricos para neoformação óssea, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente do Bio-oss.

Seio Maxilar	Osso neoformado (%)	Tecido conjuntivo (%)	Biomaterial remanescente (%)
1E	23.66	75	1.33
4D	20.33	78	1.66
5D	18.66	58	26.66
7D	21	45.33	33.66
10E	25.33	50.66	24
12D	21	60.66	18.33
14D	22	40	38
16E	16.33	51.33	32.33
20E	18	46.33	36.33
21E	24	37	39
Média/DP		54.2 ± 13.8	
Mediana	21		29.5

Tabela 2. Resultados histomorfométricos para neoformação óssea, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente do Cerabone.

Seio Maxilar	Osso neoformado (%)	Tecido conjuntivo (%)	Biomaterial remanescente (%)
2E	11	55	34
3D	14	62.66	23.33
4E	23.66	61.33	15
6E	30.33	55.33	14.33
8D	36.33	53.33	10.33

10D	25.33	61.33	13.33
13D	30	61	12.33
14E	26.33	70.33	6.66
17D	28.66	62.66	8.66
19E	23.66	57	19.33
Média/DP		59.9 ± 5	
Mediana	25.8		13.8

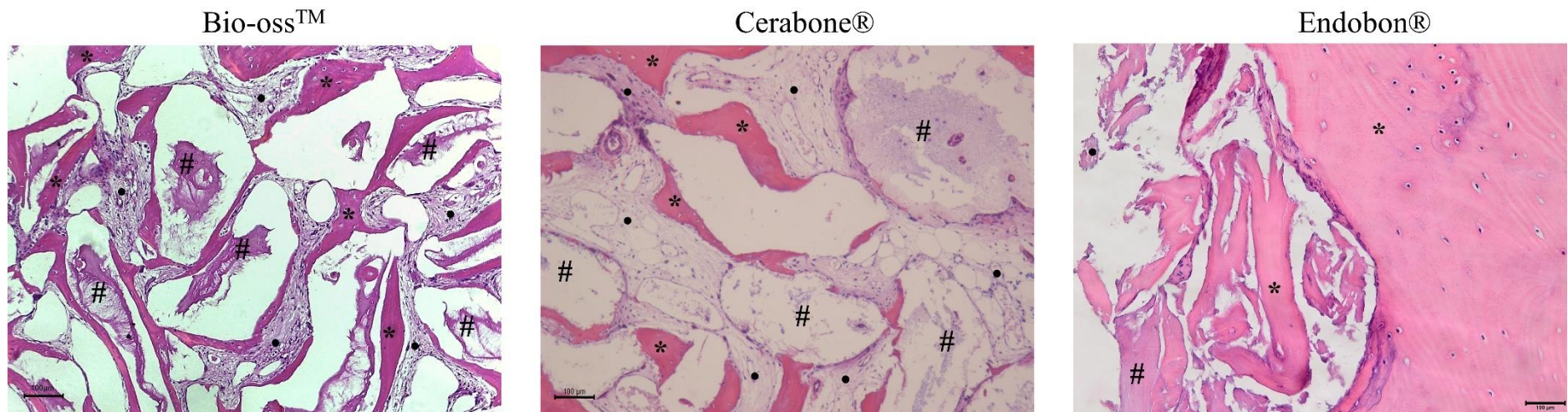
Tabela 3. Resultados histomorfométricos para neoformação óssea, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente do Endobon.

Seio Maxilar	Osso neoformado (%)	Tecido conjuntivo (%)	Biomaterial remanescente (%)
1D	52	39	9
2D	57	28	15
3E	68	25	7
6D	67	18	15
9E	33	55	12
11E	32	60	8
13E	33	52	15
15E	39	47	14
18E	31	54	15
19D	30	54	16
Média/DP		43.2 ± 14.7	
Mediana	36		14.5

Todos os biomateriais analisados apresentaram formação óssea satisfatória para a reabilitação implantossuportada, havendo estabilidade primária adequada para todos os casos. Não houve perdas de implantes e nem complicações associadas aos enxertos.

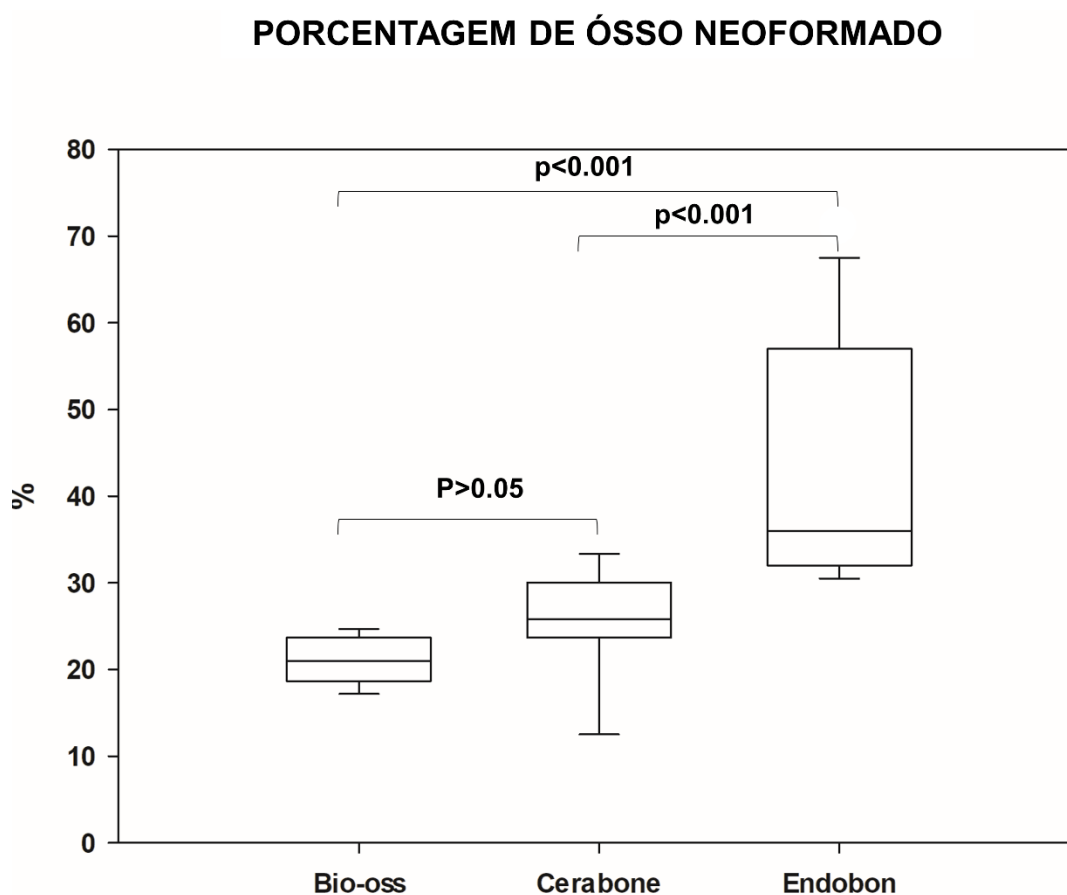
Na análise histológica qualitativa o Bio-ossTM mostrou importante área de biomaterial remanescente, permeado por osso neoformado maduro e com presença de tecido conjuntivo fibroso sem presença de infiltrado inflamatório. O Cerabone[®] também apresentou permanência de biomaterial remanescente, mas em menor quantidade que a observada no Bio-oss, além disso foi notado que o Cerabone remanescente era em sua maioria rodeado por tecido conjuntivo, o qual se apresentava predominantemente fibroso. O Endobon[®] apresentou área ampla de osso neoformado maduro com pouca quantidade de biomaterial remanescente, que era também rodeado por tecido ósseo neoformado. Todos os biomateriais apresentaram osso lamelar com presença de osteócitos na matriz óssea e osteoblastos na periferia do tecido ósseo norfomado (Figura 4).

Figura 4 - Fotomicroscopia representativa dos 3 grupos analisados. Coloração em hematoxilina e eosina, magnificação de 12.5x. Observar a área de osso neoformado (*), biomaterial remanescente (#) e tecido conjuntivo (círculo preto) podem ser observadas nas imagens



O Endobon® apresentou a maior porcentagem de osso neoformado com mediana de 36% com diferença estatística para os demais grupos ($p < 0.001$, teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Tukey). O Cerabone® e o Bio-oss™ obtiveram formação óssea estatisticamente semelhante, com mediana de 25.8 e 21%, respectivamente ($p > 0,05$, teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Tukey) (Tabela 1 e gráfico 1).

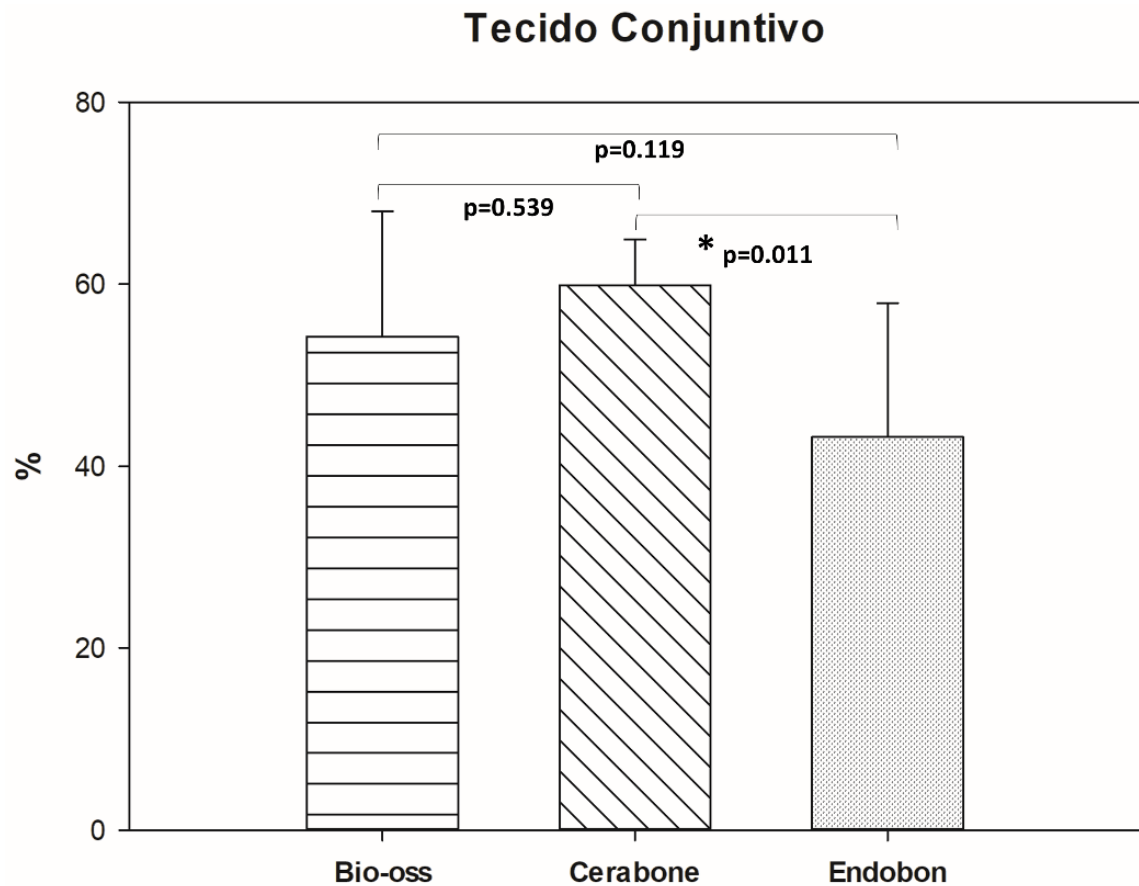
Gráfico 1 – Box-plot de representação dos dados estatísticos para porcentagem de osso neoformado. Houve similaridade entre os resultados encontrados no Bio-oss e no Cerabone, todavia o Endobon apresentou diferença estatística frente a estes grupos.



Fonte: Autor, 2023

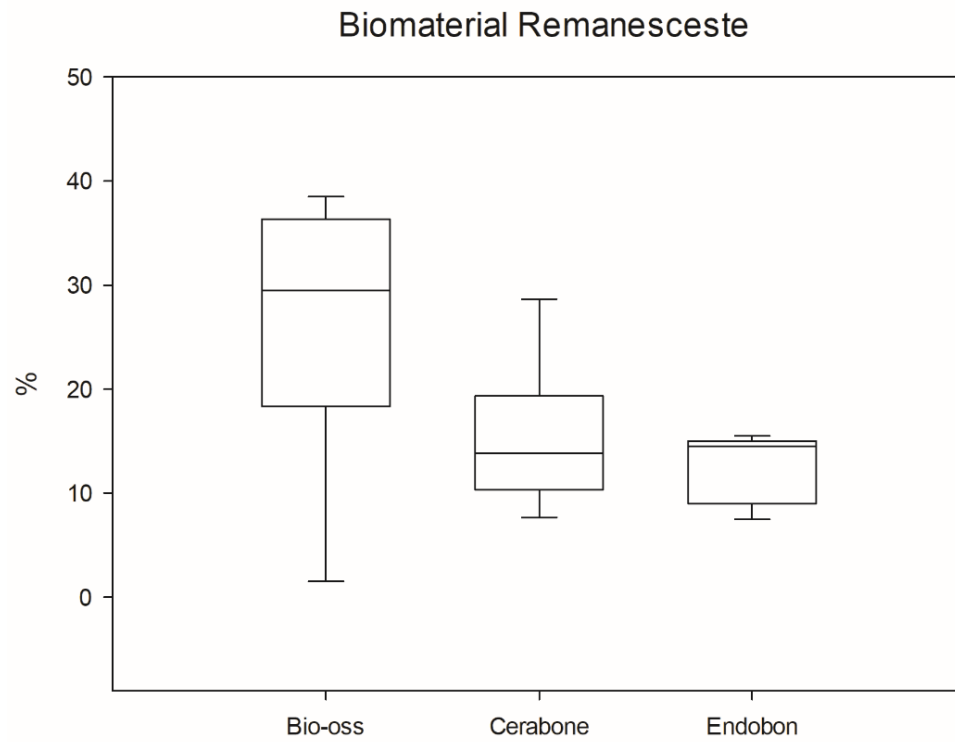
Quanto à presença de tecido conjuntivo o Bio-oss™ obteve $54.2\% \pm 13.8$, o Cerabone® apresentou $59.9\% \pm 5$ e o Endobon® 43.2 ± 14.7 . Havendo diferença estatística entre o Cerabone® e o Endobon® ($p = 0.011$, teste de ANOVA one-way e pós teste de Tukey), mas as demais comparações não apresentaram diferença estatística (gráfico 2).

Gráfico 2 – Barras de representação dos dados de média de desvio padrão para área de tecido conjuntivo. * representa diferença estatística notada entre o Endobon e o Cerabone. Não houve diferença nas demais comparações.



A quantidade de biomaterial remanescente foi estatisticamente semelhante entre os grupos, sendo encontrada uma mediana de 29.5 para o Bio-ossTM, 13.8 para o Cerabone® e 14.5 para o Endobon® ($p = 0.059$, teste de Kruskal Wallis) (gráfico 3).

Gráfico 3 – Box-plot de representação dos dados estatísticos para área de Biomaterial remanescente. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados ($p=0.059$)



Fonte: Autor, 2023

4 DISCUSSÃO

Diversos substitutos ósseos são disponibilizados como alternativa à utilização de osso autógeno na enxertia de cirurgia de elevação de membrana sinusal, com resultado satisfatório tanto aplicados isoladamente quanto em associação ao osso autógeno.⁵⁻¹⁰ Os xenoenxertos são exemplos desses substitutos e mesmo aqueles com origem do mesmo grupo de animais podem apresentar resultados distintos a depender de suas características estruturais e físico-químicas.^{11, 13-17, 22}

No presente estudo o Endobon apresentou a maior porcentagem de osso neoformado (36%), sendo estatisticamente superior ao Bio-oss e ao Cerabone. O Cerabone teve a maior quantidade de tecido conjuntivo (59.9%), com diferença estatística para o Endobon. Embora não tenha havido diferença estatística na porcentagem de biomaterial remanescente, o Bio-oss foi o biomaterial com maior porcentagem de biomaterial remanescente (29,5%).

A semelhança dos dados histológicos entre o Bio-oss e o Cerabone observados neste estudo corroboram achados prévio de Mahesh et al.¹⁸, que constatarem dados de porcentagem de neoformação óssea e biomaterial remanescente similar entre o Bio-oss e o Cerabone. O Endobon já apresentou biocompatibilidade e osteocondução adequada em estudos prévios envolvendo cirurgia de elevação de membrana sinusal,¹⁹ defeitos periimplantares²¹ e em preservação alveolar,²⁰ tendo resultados semelhantes ao Bio-oss em alguns estudos,^{20, 21} diferente do que foi observado neste trabalho, onde o Endobon teve resultados superiores.

Desterro et al.¹³ relataram que durante o processamento dos xenoenxertos o osso passa por altas temperaturas e que temperaturas acima de 900°C poderiam alterar a estrutura óssea, interferindo no comportamento do biomaterial. Eles observaram ainda que o Bio-oss®, diferente de outros xenoenxertos como o Bonefill® e o GenoxInorgânico®, mantém a estrutura óssea mesmo após o seu processamento, o que pode auxiliar no processo de osteocondução. Por outro lado, Trajkovski et al.²³ notaram que o Cerabone apresenta melhor hidrofilicidade que o Bio-oss o que facilita a vascularização no biomaterial e consequentemente otimiza o reparo ósseo.

Porter e colaboradores, em estudo *in vitro*, avaliaram o Bio-oss (que é processado a uma temperatura de 350°C) frente a um novo xenoenxerto que foi processado a baixas temperaturas (100°C, 130°C, 160°C, 190°C e 220°C). Os resultados mostraram que o biomaterial submetido a baixas temperaturas apresenta maior proliferação de osteoblastos, atividade de fosfatase alcalina e expressão de genes osteogênicos.²⁴ Todavia, os resultados da

presente pesquisa confrontam estes resultados, pois o Cerabone, que apresentou formação óssea semelhante ao Bio-oss e o Endobon, que apresentou a maior porcentagem de formação óssea têm processamento acima de 1200°C.

Em revisão sistemática com metanálise, Canellas e colaboradores¹² notaram que o Osteoplan Osteoxenon®, um xenoenxerto de origem equina, apresentou formação óssea superior a alguns xenoenxertos (Bio-oss, Lumina-Bone Porous, THE graft, Osseous, Inducera e combinações de Bio-oss com concentrados leucoplaquetários e fatores de crescimento), mas o Cerabone e Endobon, que apresentaram bons resultados na presente pesquisa, não foram investigados nesta revisão. Todavia, esses autores ressaltaram que o Bio-oss é o xenoenxerto mais estudado e com bons resultados em diversos estudos com longos períodos de análise.

Peric Kacarevic et al.²⁵ observaram em revisão da literatura que embora o aspecto físico-químico dos xenoenxertos seja alterado pelo seu processamento, influenciando no processo de reabsorção destes biomateriais e no processo inflamatório, diversos estudos pré-clínicos e clínicos mostraram osteocondutividade semelhante entre o Cerabone e o Bio-oss, o que foi corroborado com os dados da presente pesquisa.

Riachi e colaboradores¹⁴ observaram que o Bio-oss apresentam maior taxa de reabsorção e liberação de cálcio que o Cerabone, havendo aumento de tais taxa até a quarta semana após a enxertia e estabilidade dos valores a partir do segundo mês. Contraditoriamente a estes achados, o presente estudo mostrou o Bio-oss com maior porcentagem de biomaterial remanescente.

Poucos artigos com avaliação do perfil físico-químico e estrutural do Endobon estão presentes na literatura¹⁹ o que dificulta a discussão dos resultados encontrados nesta pesquisa e encoraja a realização de novas pesquisas para melhor investigação de tais características afim de compreender os motivos para a superioridade deste biomaterial.

Os resultados desta pesquisa são limitados pelo pouco tempo de acompanhamento, pela impossibilidade de avaliação dos tempos iniciais (visando investigar a possibilidade de instalação dos implantes em tempos menores) e da área de contato entre o implante e o osso (B.I.C. do inglês *bone implant contact*), pela não padronização do tamanho das reconstruções de maneira que alguns pacientes necessitavam de reabilitação para área de um implante enquanto outros casos havia áreas enxertadas correspondentes a 3 implantes. Além do não acompanhamento do comportamento do enxerto após a instalação do implante e recebimento de carga mastigatória.

5 CONCLUSÃO

Todos os biomateriais testados apresentaram resultados satisfatórios para a instalação de implantes após serem utilizados na elevação de membrana do seio maxilar. Entretanto, o Endobon® apresentou maior porcentagem de formação óssea que o Bio-oss® e o Cerabone®.

REFERÊNCIAS

1. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980;38(8):613-6.
2. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986;30(2):207-29.
3. Abdulkarim HH, Miley DD, McLeod DE, Garcia MN. Short-term evaluation of bioactive glass using the modified osteotome sinus elevation technique. *Implant Dent.* 2013;22(5):491-8.
4. Misch CE, Dietsh F. Endosteal implants and iliac crest grafts to restore severely resorbed totally edentulous maxillae--a retrospective study. *J Oral Implantol.* 1994;20(2):100-10.
5. Pereira RS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Comparative study of volumetric changes and trabecular microarchitecture in human maxillary sinus bone augmentation with bioactive glass and autogenous bone graft: a prospective and randomized assessment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(5):665-71.
6. Pereira RS, Gorla LF, Boos F, Okamoto R, Garcia Junior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(4):503-10.
7. Pereira RDS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Histomorphometric and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF of Biogran and autogenous bone graft in human maxillary sinus bone augmentation: A prospective and randomized study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(5):867-75.
8. Menezes JD, Pereira RDS, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170296.
9. Santos Pereira R, Boos FB, Gorla LF, Garcia IR Jr, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Maxillary sinus elevation surgery with chronos and autogenous bone graft:

immunohistochemical assessment of RUNX2, VEGF, TRAP, and osteocalcin. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(6):e321-e7.

10. Bonardi JP, Pereira RDS, Boos Lima F, Faverani LP, Griza GL, Okamoto R, et al. Prospective and randomized evaluation of ChronOS and Bio-Oss in human maxillary sinuses: histomorphometric and immunohistochemical assignment for Runx 2, vascular endothelial growth factor, and osteocalcin. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(2):325-35.

11. Tapety FI, Amizuka N, Uoshima K, Nomura S, Maeda T. A histological evaluation of the involvement of Bio-Oss in osteoblastic differentiation and matrix synthesis. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(3):315-24.

12. Canellas J, Drugos L, Ritto FG, Fischer RG, Medeiros PJD. Xenograft materials in maxillary sinus floor elevation surgery: a systematic review with network meta-analyses. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(7):742-51.

13. Desterro FP, Sader MS, Soares GD, Vidigal GM Jr. Can inorganic bovine bone grafts present distinct properties? *Braz Dent J*. 2014;25(4):282-8.

14. Riachi F, Naaman N, Tabarani C, Aboelsaad N, Aboushelib MN, Berberi A, et al. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. *Int J Dent*. 2012;2012:737262.

15. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(1):114-20.

16. Manfro R, Fonseca FS, Bortoluzzi MC, Sendyk WR. Comparative, histological and histomorphometric analysis of three anorganic bovine xenogenous bone substitutes: bio-oss, bone-fill and gen-ox anorganic. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014;13(4):464-70.

17. Mendes LD, Bustamante RP, Vidigal BC, Favato MN, Manzi FR, Cosso MG, et al. Effect of amount of biomaterial used for maxillary sinus lift on volume maintenance of grafts. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e830-e7.

18. Mahesh L, Mascarenhas G, Bhasin MT, Guirado C, Juneja S. Histological evaluation of two different anorganic bovine bone matrixes in lateral wall sinus elevation procedure: a retrospective study. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020;11(2):258-62.

19. Ramirez-Fernandez MP, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Mate-Sanchez del Val JE, Negri B, Diago MP. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of biomaterial-to-bone interface and mineral degradation of bovine xenografts in maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(6):645-51.
20. Sivolella S, Botticelli D, Prasad S, Ricci S, Bressan E, Prasad H. Evaluation and comparison of histologic changes and implant survival in extraction sites immediately grafted with two different xenografts: A randomized clinical pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(9):825-35.
21. Polymeri A, Anssari-Moin D, van der Horst J, Wismeijer D, Laine ML, Loos BG. Surgical treatment of peri-implantitis defects with two different xenograft granules: a randomized clinical pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(11):1047-60.
22. Silva HF, Goulart DR, Sverzut AT, Olate S, Moraes M. Comparison of two anorganic bovine bone in maxillary sinus lift: a split-mouth study with clinical, radiographical, and histomorphometrical analysis. *Int J Implant Dent.* 2020;6(1):17.
23. Trajkovski B, Jaunich M, Muller WD, Beuer F, Zafiropoulos GG, Houshmand A. hydrophilicity, viscoelastic, and physicochemical properties variations in dental bone grafting substitutes. *Materials.* 2018;11(2):215.
24. Porter GC, Abdelmoneim D, Li KC, Duncan WJ, Coates DE. The effect of low-temperature thermal processing on bovine hydroxyapatite bone substitutes, toward bone cell interaction and differentiation. *Materials.* 2022;15(7):2504.
25. Peric Kacarevic Z, Kavehei F, Houshmand A, Franke J, Smeets R, Rimashevskiy D, et al. Purification processes of xenogeneic bone substitutes and their impact on tissue reactions and regeneration. *Int J Artif Organs.* 2018;41(11):789-800.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo da reparação óssea no seio maxilar de humanos.

Pesquisador: Eduardo Hochuli Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47711015.4.0000.5420

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.807.656

Apresentação do Projeto:

Para o presente estudo serão convidados, através de termo de consentimento livre e esclarecido, voluntários com atrofia do rebordo alveolar da região posterior da maxila sendo altura óssea de 5mm ou inferior que queiram ser reabilitados com implantes dentais. O procedimento cirúrgico para o levantamento do assoalho sinusal será realizado em 90 seios maxilares onde 10 serão enxertados com osso autógeno sendo este o grupo

controle, 10 com cada biomaterial proposto e 10 com os biomateriais com autogeno na proporção 1:1. Os critérios de exclusão do estudo serão

pacientes que apresentam comprometimentos sistêmicos não controlados, problemas periodontais não tratados, patologias sinusais, tabagistas,

irradiados na região da cabeça ou pescoço, com a presença de raízes residuais no seio maxilar ou que possuíssem volume ósseo inadequado no

ramo ou mento mandibular onde será realizada a coleta do enxerto ósseo autógeno. Os pacientes serão submetidos à uma tomografia

computadorizada da maxila e da mandíbula com o intuito de avaliar os requisitos propostos. O osso autógeno será coletado no local onde houver o

volume ósseo adequado e os pacientes serão informados sobre o mesmo. O presente estudo será cadastrado na Comissão Nacional de Ética em

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.807.656

Pesquisa (CONEP) por meio da Plataforma Brasil e submetido ao comitê de ética em pesquisa local para apreciação. Após deliberação favorável, os voluntários catalogados na seção de triagem da Faculdade de Odontologia de Araçatuba serão convidados à clínica de cirurgia oral para avaliação.

Os que se enquadrarem nos requisitos da pesquisa serão convidados e, os que aceitarem, assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido junto aos autores da pesquisa. Todo procedimento cirúrgico será realizado através de um rigoroso protocolo asséptico, incluindo esterilização de todo material cirúrgico, delimitação da área a ser operada com campos estéreis e uso de aventais e luvas estéreis. Os procedimentos serão realizados na clínica de cirurgia oral da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP. A coleta do osso autógeno será feita nas regiões do mento e ramo ascendente por meio de brocas trefinas de 10 mm de diâmetro (Neodent® - Curitiba/PR) (Fig. 1) e/ou brocas fissuradas 701 (KG Sorensen – Cotia/SP) sob anestesia local com Lidocaína com adrenalina 1:100.000 (DFL – Jacarepaguá/RJ) ou Mepivacaína com adrenalina 1:100.000 (DFL – Jacarepaguá/RJ) para pacientes alérgicos. Após a remoção do enxerto, este será triturado em particulador ósseo (Neodent® - Curitiba/PR) para instalação puro ou misturado ao Biogran® nos seios maxilares. As feridas serão realizadas com fio absorvível de poligalactina 4.0 Ethicon (Johnson & Johnson – São Paulo/Brasil). O acesso ao seio maxilar será realizado também por anestesia local com os mesmos anestésicos propostos e de acordo com a técnica preconizada por Boyne & James (5). Com uma lâmina n° 15 (Solidor® - Barueri/SP) acoplada a um cabo de bisturi, uma incisão crestal será realizada no osso maxilar para exposição da parede óssea lateral. Após, com uma broca diamantada esférica n° 8 (KG Sorensen – Cotia/SP) sob irrigação copiosa com soro fisiológico 0.9% (ADV – Nova Odessa/SP), uma fenestração será feita para acesso à membrana do seio maxilar (Fig. 2) Elevadores da membrana sinusal (Neodent – Curitiba/Brasil) serão utilizados para o cuidadoso processo de elevação da mesma onde, a seguir, se enxertará o local com o enxerto ósseo proposto (Fig. 3). As feridas serão realizadas, também, com fio absorvível de poligalactina 4.0 Ethicon. Após 10 dias, uma tomografia computadorizada será solicitada ao

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.807.656

paciente para obtermos o volume ósseo inicial enxertado (T1). O volume ósseo final (T2) será obtido com uma nova tomografia computadorizada, após 6 meses, previamente à instalação dos implantes dentais (Fig. 4). No momento da instalação dos implantes, serão realizadas biópsias do material enxertado por meio de brocas trefinas de 3.0 mm

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador solicita na presente emenda aumentar o numero de participantes e inclusão de mais 3 biomateriais diferentes 45 indivíduos e 10 grupos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco Moderado

Benefícios:

Aumento da altura óssea maxilar posterior para reabilitação protética oral dos pacientes com implantes osseointegrados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

neoformação óssea serão analisados e comparados aos grupos pré-existentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ndn

Recomendações:

ndn

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ndn

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP Aprova a alteração proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_813183 E1.pdf	20/10/2016 14:31:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/10/2016 14:19:33	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.807.656

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/10/2016 14:18:02	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Plataorma Brasil.pdf	23/07/2015 14:10:00		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 07 de Novembro de 2016

Assinado por:
André Pinheiro de Magalhães Bertoz
(Coordenador)

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** andrebertoz@foa.unesp.br