



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Luiz Henrique Godoi Marola

**Avaliação do uso de folha de Polidioxanona para reconstrução orbitária:
estudo em modelo animal**

Araraquara

2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Luiz Henrique Godoi Marola

**Avaliação do uso de folha de Polidioxanona para reconstrução orbitária:
estudo em modelo animal**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia

Orientador:

Prof. Dr. Valfrido Antonio Pereira Filho

Araraquara

2024

M354a Marola, Luiz Henrique Godoi
Avaliação do uso de folha de Polidioxanona para
reconstrução orbitária : estudo em modelo animal /
Luiz Henrique Godoi Marola. -- Araraquara, 2024
65 p. : il., tabs., fotos, mapas

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientador: Valfrido Antonio Pereira Filho

1. Traumatismos oculares. 2. Fraturas Orbitárias.
3. Polidioxanona. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Luiz Henrique Godoi Marola

**Avaliação do uso de folha de Polidioxanona para reconstrução orbitária:
estudo em modelo animal**

Comissão julgadora

**Defesa de tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências Odontológicas
na área de Diagnóstico e Cirurgia**

Presidente e orientador: Prof. Dr. Valfrido Antonio Pereira Filho

2º Examinador: Profª. Drª. Ana Paula Farnezi Bassi

3º Examinador Profª. Drª. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli

4º Examinador Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

5º Examinador Prof. Dr. Eduardo Francisco de Souza Faco

Araraquara, 30 de agosto de 2024

DADOS CURRICULARES

Luiz Henrique Godoi Marola

NASCIMENTO: 18 de fevereiro de 1993 – Lins – São Paulo

FILIAÇÃO: Denise Arminante de Godoi e Narcizo Marola Junior

FORMAÇÃO:

2011 – 2016: Cirurgião-dentista pela Faculdade de Odontologia de Lins, Universidade Metodista de Piracicaba, Lins, São Paulo, Brasil.

2017 – 2020: Cirurgião Bucomaxilofacial pela Residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Universidade Federal de Santa Catarina em conjunto com o Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Bolsista em período total pelo Ministério da Saúde – Residência Multiprofissional em Saúde.

2021 – 2024: Pós-graduação stricto sensu, nível: Doutorado em Ciências Odontológicas, área de Diagnóstico e Cirurgia (Conceito CAPES 5) pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil. Orientador: Prof. Dr. Valfrido Antonio Pereira Filho. Bolsista em período parcial pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Grande área: Ciências da Saúde.

AGRADECIMENTOS

À minha querida esposa, Fabiana F. Bomente, pelo suporte ininterrupto que permitiu e suportou a realização deste sonho em meio a tantas outras atividades.

À minha mãe, Sra. Denise A. Godoi, minha irmã, Kamila A. Godoi, minha avó, Sra. Egle A. Godoi, e meu pai, Sr. Narcizo Marola Junior, pela compreensão diante de minha ausência em tantas oportunidades.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Valfrido A. Pereira Filho, pela plena compreensão diante da minha agenda apertada, pela liberdade concedida para desenvolver minhas ideias e pela prontidão em oferecer suporte sempre que necessário.

Ao colega de pós-graduação, Dr. Luiz H. S. Torres, que foi essencial em todas as etapas deste trabalho.

À Plenum® Health, por disponibilizar as membranas de PDO e custear parte deste trabalho.

À Bionnovation® Produtos Biomédicos LTDA, por disponibilizar as folhas de titânio sem custos para esta pesquisa.

Ao Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara, na pessoa da Profa. Dra. Marisa A. C. Gabrielli, por me acolher durante essa jornada.

Ao Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, na pessoa da Profa. Dra. Ana Paula F. Bassi, por não medir esforços para permitir a realização da etapa cirúrgica.

Ao Departamento de Fisiologia e Patologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara, por disponibilizar suas instalações para o processamento histológico.

Ao Departamento de Patologia Oral da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Faculdade de Odontologia, Florianópolis, na pessoa da Profa. Dra. Elena Riet Correa Rivero, por disponibilizar seu laboratório para algumas fotografias histológicas adicionais.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

“Science can never solve one problem without raising ten more problems.”

“A ciência nunca pode resolver um problema sem criar pelo menos outros dez.” (tradução livre).

George Bernard Shaw*

* Shaw and Einstein Speeches. The New York Times, 29 out. 1930.

Marola LHG. Avaliação do uso de folha de Polidioxanona para reconstrução orbitária: estudo em modelo animal [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

O traumatismo orbitário é um trauma frequente na rotina da Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, necessitando de constante aprimoramento técnico e de materiais. A utilização de implantes absorvíveis nesses traumas tem se mostrado benéfica, mas é ainda pouco difundida no Brasil. A proposta deste trabalho foi avaliar o perfil inflamatório, mensurar a área do tecido de granulação perimplantar e o comportamento do tecido periorbitário, em coelhos, frente ao uso de uma membrana de polidioxanona (PDO) nacional (Plenum Guide). O ensaio foi realizado em 17 coelhos, da espécie *Oryctolagus Cuniculus*, em que uma das órbitas foi submetida a exposição cirúrgica da bolha alveolar e posicionamento da membrana de PDO em formato circular com 8mm de diâmetro e espessura de 1mm; e na órbita contralateral, foi posicionada uma folha de titânio (FT) (Surgitime Titanium Seal) de 8mm de diâmetro e 0.04mm espessura, servindo ao propósito de controle positivo. As órbitas foram avaliadas para identificação do perfil inflamatório (neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e vasos sanguíneos) e mensuração do tecido de granulação ao redor dos implantes, em 7, 15 e 60 dias. Complicações pós-operatórias como proptose clinicamente relevante, inflamação incompatível, edema, sangramento ou abscesso não foram observados em nenhuma das amostras durante as avaliações clínicas. A avaliação histológica não revelou, em nenhum dos grupos, destruição óssea local, formação de granulomas, fibrose, necrose tecidual ou sinais de neoangiogênese patológica com edema ou exsudação. O grupo PDO apresentou maior quantidade de plasmócitos no período de 7 dias em comparação com o grupo FT ($p=0.012$). No período de 15 dias, o grupo PDO apresentou maior quantidade de linfócitos ($p<.001$), neutrófilos ($p<.001$) e plasmócitos ($p<0.004$) em comparação com o grupo FT. A análise da área do tecido de granulação revelou maior média ao redor do PDO nos períodos de 7 e 15 dias ($p=0.009$ e $p<.001$). A avaliação da PDO não sofreu alterações significativas entre os períodos, já o grupo FT revelou diminuição significativa entre o período de 7 e 15 dias ($p=0.041$) e sem alterações entre 15 e 60 dias. Aos 60 dias, nenhum remanescente da membrana de PDO foi observado em nenhuma das amostras e o tecido local não apresentou sinais de fibrose ou deterioração local. Considerando as limitações deste estudo, concluímos que a membrana de PDO causou um processo inflamatório maior que a FT, entretanto, essa inflamação não se estendeu aos tecidos periorbitais adjacentes e não levou a alterações clínicas relevantes durante o período de acompanhamento pós-operatório.

Palavras – chave: Traumatismos oculares. Fraturas Orbitárias. Polidioxanona.

Marola LHG. Evaluation of Polydioxanone sheet for orbital reconstruction: a study in animal model [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

Orbital trauma is a frequent trauma in the routine of Oral and Maxillofacial Surgery, requiring constant technical and material improvement. The use of absorbable implants in these traumas has been shown to be beneficial, but it is still not widespread in Brazil. This study aimed to evaluate the inflammatory profile, measure the peri-implant granulation tissue area, and the periorbital tissue's behavior in rabbits using a national polydioxanone membrane (PDO) (Plenum Guide). The assay was conducted in 17 rabbits, of the species *Oryctolagus Cuniculus*, in which one of the orbits was submitted to surgical exposure of the alveolar bulla and positioning of the PDO membrane in a circular shape with 8mm diameter and thickness of 1mm. In the contralateral orbit, a titanium sheet (FT) was positioned (Surgitime Titanium Seal) of 8mm diameter and 0.04mm thickness, serving the purpose of positive control. The orbits were evaluated to identify the inflammatory profile (neutrophils, plasma cells, lymphocytes, and blood vessels) and to measure the granulation tissue around the implants, at 7, 15, and 60 days. Postoperative complications such as clinically relevant proptosis, mismatched inflammation, edema, bleeding, or abscess were not observed in any samples during clinical evaluations. Histological evaluation did not reveal, in any of the groups, local bone destruction, granuloma formation, fibrosis, tissue necrosis, or signs of pathological neoangiogenesis with edema or exudation. The PDO group had a higher number of plasma cells in the 7 days compared to the FT group ($p= 0.012$). In the 15 days, the PDO group had a higher number of lymphocytes ($p= <.001$), neutrophils ($p= <.001$), and plasma cells ($p= <0.004$) compared to the FT group. The analysis of the granulation tissue area revealed a higher mean around the PDO in the periods of 7 and 15 days ($p= 0.009$ and $p= <.001$). The PDO assessment did not suffer significant changes between the periods, whereas the FT group showed a significant decrease between the period of 7 and 15 days ($p= 0.041$) and no changes between 15 and 60 days. At 60 days, no remnants of the PDO membrane were observed in any of the samples and the local tissue showed no signs of fibrosis or local deterioration. Considering the limitations of this study, we conclude that the PDO membrane caused a greater inflammatory process than TF, however, this inflammation did not extend to adjacent periorbital tissues and did not lead to relevant clinical changes during the postoperative follow-up period.

Keywords: Eye Injuries. Orbital Fractures. Polydioxanone.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Classificação das Fraturas Orbitárias.....	12
1.2 Biomateriais	13
1.2.1 Malhas de titânio.....	16
1.2.2 Polidioxanona (PDO)	17
1.3 Lacuna de Literatura.....	18
2 PROPOSIÇÃO	19
3 MATERIAL E MÉTODO.....	20
3.1 Cálculo Amostral.....	20
3.2 Seleção da Amostra	21
3.3 Procedimento Cirúrgico.....	22
3.4 Eutanásia	26
3.5 Processamento Histológico	26
3.6 Análise Histológica	28
3.6.1 Perfil inflamatório	28
3.6.2 Área de granulação	29
3.7 Análise Estatística.....	31
3.7.1 Perfil inflamatório	31
3.7.2 Área de granulação	31
4 RESULTADOS.....	32
4.1 Avaliação Intergrupos - Período de 7 Dias.....	34
4.1.1 Perfil inflamatório – 7 dias.....	35
4.1.2 Área de granulação – 7 dias	35
4.2 Avaliação Intergrupos - Período de 15 Dias.....	36
4.2.1 Perfil inflamatório – 15 dias.....	37

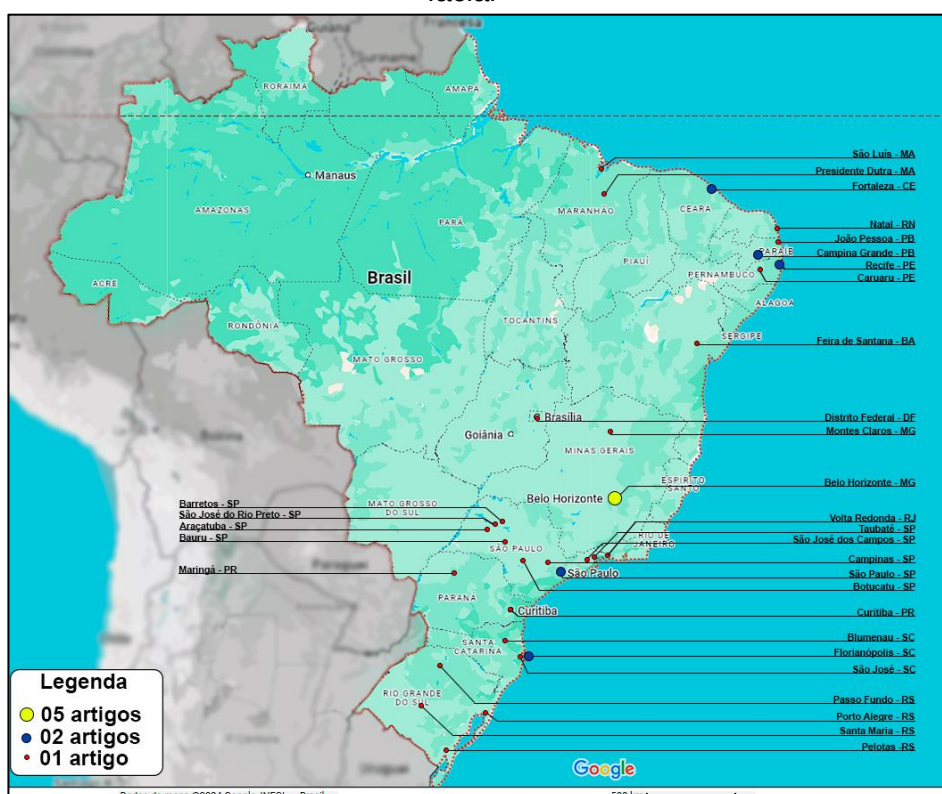
4.2.2 Área de granulação – 15 dias	38
4.3 Avaliação Intergrupos - Período de 60 Dias.....	39
4.4 Avaliação Intragrupo PDO	40
4.4.1 Perfil inflamatório	41
4.4.2 Área de granulação	41
4.5 Avaliação Intragrupo FT	42
4.5.1 Perfil inflamatório	42
4.5.2 Área de granulação	43
4.6 Avaliação Geral da Resposta Inflamatória	44
5 DISCUSSÃO	46
5.1 Ensaios Animais Anteriores.....	46
5.2 Principais Preocupações Com a PDO	47
5.2.1 Estabilidade estrutural	48
5.2.2 Resposta biológica.....	48
5.3 Recomendações Para Estudos Futuros.....	50
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	61
ANEXO B – CHECKLIST ARRIVE 2.0	62

1 INTRODUÇÃO

As fraturas faciais são um problema de saúde pública. Este tipo de trauma é debilitante e potencialmente perigoso, além de ser numeroso e oneroso ao sistema de saúde. Os custos do tratamento da vítima de trauma facial incluem diárias hospitalares, medicamentos, disponibilização de recursos humanos, sala de centro cirúrgico, tratamentos de reabilitação e em alguns casos, o valor dos materiais de órtese e prótese supera os anteriores^{1,2}.

Dentre as fraturas faciais, é necessária atenção especial ao trauma orbitário. A respeito de sua epidemiologia, a maior parte da literatura nacional publicada é heterogênea e não permite uma síntese de dados. Em um levantamento parcial da literatura³⁻⁴², com a distribuição geográfica vista na Figura 1, encontramos um total de 23.212 pacientes, o acometimento foi majoritariamente no sexo masculino (74.14%), e as fraturas orbitárias isoladas, quando relatadas, foram encontradas desde baixos índices (<5%)^{4,5,8,10,17,22,27,38} até quantidades relevantes, como 14⁶ e 17%²⁶.

Figura 1 – Localização das publicações encontradas sobre etiologia e epidemiologia do trauma facial



Fonte: Mapa base retirado de <https://google.com/maps>. Edições de elaboração própria.

Como visto, as fraturas orbitárias são frequentes, podem causar alterações visuais, importantes deformidades faciais e o tratamento ainda não possui um consenso na literatura⁴³⁻⁴⁶. As principais discussões estão em torno do tamanho mínimo do defeito para causar uma repercussão clínica que indique a cirurgia^{47,48}, qual o melhor momento operatório⁴⁸⁻⁵³ e qual material utilizar^{43,44,46,54-64}.

Atualmente, as malhas de titânio são os implantes mais utilizados para este fim, e apresentam excelentes resultados. Entretanto, visto sua permanência por toda vida do paciente, é essencial que o cirurgião disponha de opções absorvíveis que possam ser utilizadas em pacientes pediátricos^{65,66}, em praticantes de esporte de contato, e quando o suporte estrutural da órbita não foi comprometido, como em fraturas tipo Jaquiéry⁶⁷ I.

Uma pesquisa feita com PDO no passado não obteve bons resultados⁶⁸ e isso gerou muitas discussões sobre a indicação deste implante em reconstruções orbitárias. O material seguiu sendo pesquisado, algumas propriedades foram mais bem compreendidas^{69,70}, as indicações mais delimitadas e os resultados obtidos foram melhores e mais estáveis^{44,46,59,60}. Porém, levando em consideração os resultados de Kontio et al. 2001⁶⁸, entendemos ser necessário uma melhor avaliação do comportamento histológico deste material quando em contato com a periórbita e tecidos oculares, que até o momento, não estão bem esclarecidos na literatura.

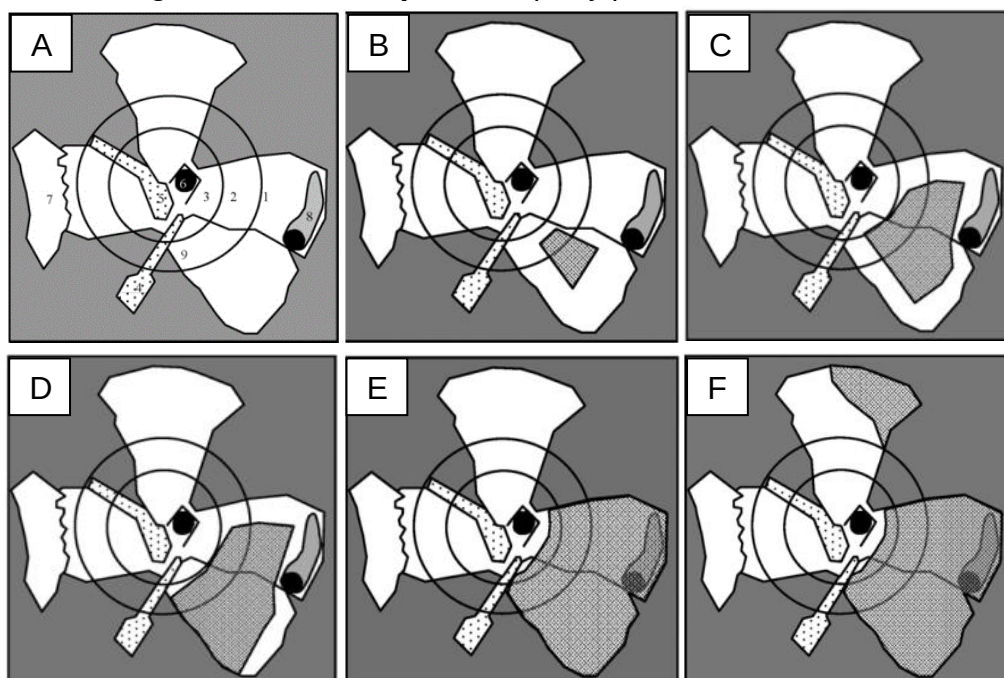
Portanto, o objetivo deste ensaio em modelo animal, foi compreender melhor o processo de reparo da periórbita em contato com uma membrana de PDO, desenvolvida por empresa nacional, nas reconstruções orbitárias, e assim fornecer mais dados que possam contribuir para a criação de novos protocolos/produtos para a utilização deste material.

1.1 Classificação das Fraturas Orbitárias

Como forma de padronizar o local e extensão das fraturas de órbita, Jaquiéry et al.⁶⁷ (2007) publicaram uma classificação após análise retrospectiva de 83 fraturas orbitárias. A classificação divide a órbita em três áreas de profundidade (Figura – 2A), sendo a área 1 mais próxima ao rebordo periorbitário; a área 2 representa a região intermediária e a área 3 mais próxima ao ápice orbitário. Também dispõe de cinco categorias, sendo a Categoria I (Figura – 2B): defeitos isolados do assoalho ou parede

medial, 1-2cm², na área 1 e/ou 2; Categoria II (Figura – 2C): defeitos do assoalho e/ou parede medial, >2cm², na área 1 e/ou 2, com a preservação da borda óssea medial da fissura orbitária inferior; Categoria III (Figura – 2D): defeitos do assoalho e/ou parede medial, >2cm², na área 1 e/ou 2, com a destruição da borda óssea medial da fissura orbitária inferior; Categoria IV (Figura – 2E): defeitos de todo assoalho orbitário e parede medial com extensão a área 3 e borda óssea medial da fissura orbitária inferior ausente; Categoria V (Figura – 2F): o mesmo que a categoria IV com extensão ao teto orbitário.

Figura 2 – Classificação de Jaquiéry para fraturas orbitárias



Fonte: Imagens retiradas do trabalho de Jaquiéry et al.⁶⁷ (2007).

1.2 Biomateriais

As qualidades que um material ideal deve apresentar para reconstruções orbitárias, são: biocompatibilidade; permitir uma fácil modelagem para adaptação ao assoalho orbitário; ser radiopaco; permanecer estável; não gerar um sítio doador; ser quimicamente inerte; não alergênico; não carcinogênico; estar amplamente disponível; não transmitir doenças cruzadas; permitir fixação passiva na posição desejada; ser absorvível; resistente a infecção; não dispor de bordas cortantes; apresentar uma superfície lisa; apresentar boa incorporação; apresentar fácil remoção

se for necessário; permitir a drenagem dos fluídos orbitários e por fim, ser osteoindutor/osteocondutor^{43,44,54,57,61,71,72}.

Sobre os biomateriais que temos atualmente para reconstruções orbitárias, podemos dividi-los em cinco grandes grupos: materiais biológicos (enxertos autógenos – osso, cartilagem e fáscia temporal –, heterógenos – fáscia irradiada, dura-máter e cartilagem liofilizada – ou xenógenos – membrana de colágeno –); cerâmicas biológicas (vidro bioativado e hidroxiapatita porosa); metais (titânio e ligas de cobalto); polímeros (silicone, nylon, politetrafluoroetileno, carboximetilcelulose, polietileno poroso, ácido polilático, ácido poliglicólico, polidioxanona e poligalactina) e os compósitos que são resultados da fusão de alguns materiais com a finalidade de anular os pontos indesejáveis ou somar características positivas^{43,54}.

Dentre as opções de implantes, em uma recente *overview* de revisões sistemáticas publicada pela nossa equipe⁷³, não encontramos evidências de moderada ou alta qualidade sobre a superioridade de um biomaterial absorvível em relação aos demais nas reconstruções orbitárias. Das 14 revisões sistemáticas analisadas, sete apresentaram alto risco de viés pela ferramenta ROBIS, e todas foram classificadas com baixa qualidade pela ferramenta AMSTAR 2. Observamos que, apesar de baixa qualidade de evidência, mas com forte recomendação de adesão, fraturas orbitárias extensas ou que envolvam pilares ósseos requerem maior suporte estrutural para sua reconstrução, idealmente com implantes não absorvíveis, rígidos e com possibilidade de modelagem com acurácia. Apesar de não preencher critérios de evidência, os enxertos com osso mandibular autógeno e reconstruções com implantes de silicone mostraram maiores índices de complicações e seu uso clínico deveria aguardar novos ensaios controlados para melhorar a qualidade dos dados. O quadro adaptado do sistema GRADE, usado no trabalho citado, está disponível no Quadro 1.

Quadro 1 – Quadro adaptado do sistema GRADE para evidências

Outcomes	SRs	Evidence found	Quality of evidence	Strength of recommendation
Enophthalmos	Gunarajah and Samman 2013 [16], Dubois <i>et al.</i> 2015 [17], Ramesh <i>et al.</i> 2018 [19], Bourry <i>et al.</i> 2020 [22]	Combined orbital fractures or those involving bony pillar fractures benefit from more rigid, non-absorbable, and accurate orbital implants.	⊕⊕⊕⊕ LOW Reasons: Heterogeneities, bias in primary studies and SR, low-quality review and primary studies, and overlap of primary studies.	STRONG RECOMMENDATION Understanding the need for mechanical support in more extensive fractures has become an axiom in reconstructive surgeries. Despite the low quality of evidence in SRs, based on the knowledge available thus far, we understand this approach is safer for the patient. Furthermore, these implants are widely available in trauma centers.
	Murray-Douglass <i>et al.</i> 2022 [26]	3D printed implants, contour models, and surgical planning are effective in reducing postoperative enophthalmos	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Reasons: Heterogeneities, low-quality, and bias in primary studies, low-quality review, and the impossibility of isolating the benefit from other confounding variables.	STRONG RECOMMENDATION 3D printers have become increasingly accessible and cost-effective. As this laboratory step MAY improve postoperative outcomes, we see no reason not to recommend its use.
Diplopia	Wan <i>et al.</i> 2015 [18]	Mirror image overlay, intraoperative navigation, and individualized preformed CAD/CAM implant may improve diplopia.	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Reasons: small sample, studies heterogeneities, and low-quality review.	WEAK RECOMMENDATION Although we acknowledge the apparent benefits of these technologies, especially when we consider evidence from related fields, intraoperative navigation, and CAD/CAM still entail the high acquisition and routine use costs. At present, we do not find evidence to support the acquisition of these technologies for use in orbital reconstructions. However, if available in the institution, as it represents a stage that MAY improve postoperative outcomes, there is no reason to not use it.
	Murray-Douglass <i>et al.</i> 2022 [26]	Contour model, mould, and surgical planning effectively reduce postoperative diplopia.	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Reasons: Heterogeneities, bias in primary studies, low-quality review, and the impossibility of isolating the benefit from other confounding variables.	STRONG RECOMMENDATION 3D printers have become increasingly accessible and cost-effective. As this laboratory step MAY improve postoperative outcomes, we see no reason to not recommend its use.
Orbital volume	Maher <i>et al.</i> 2021 [23] ^a Singh <i>et al.</i> 2023 [27] ^b	Manual molding of PSI on 3D-printed models is effective in maintaining postoperative orbital volume close to the contralateral orbit.	⊕⊕⊕⊕ LOW Reasons: unclear quality and bias in primary studies ^a , critically low-quality review ^{a,b} , high risk of bias review ^a , overlap of primary studies.	STRONG RECOMMENDATION We understand that establishing the orbital volume of the untraumatized orbit in the traumatized one is a surgical goal. Moreover, the access and cost of 3D printers have become increasingly available as they involve a laboratory step that MAY improve postoperative outcomes; we see no reason to not recommend its use.
Infection	Avashia <i>et al.</i> 2012 [15]	Reconstructions performed with autogenous mandibular grafts showed a 9% infection rate.	⊕⊕⊕⊕ DID NOT MEET EVIDENCE CRITERIA. We do not consider it as evidence, merely as a warning.	NO RECOMMENDATIONS This systematic review revealed a series of weaknesses and, did not provide sufficient evidence to make any recommendations. It should serve only as a cautionary note.
ROM or OSTE	-	∅	∅	∅
Miscellaneous complications	Su <i>et al.</i> 2016 [32]	Series of epithelial cysts following orbital reconstruction with silicone implants.	⊕⊕⊕⊕ DID NOT MEET EVIDENCE CRITERIA. We do not consider it as evidence, merely as a warning.	NO RECOMMENDATIONS This systematic review has revealed a series of clinical case reports detailing predominantly silicone-based orbital reconstructions. However, it did not provide sufficient evidence to make any recommendations on this matter; it should serve only as a cautionary note.
∅: No reliable evidence found. ⊕⊕: Grades of evidence. High quality: There is strong confidence that the evidence found is close to the truth. Moderate quality: There is moderate confidence in the evidence found, with low uncertainty in the findings. Low quality: There is low confidence in the evidence, with uncertainty in the findings. Very low quality: Confidence in the evidence is very limited, with a significant degree of uncertainty in the findings.				

Fonte: Imagem retirada do trabalho de Marola et al.⁷³ (2024).

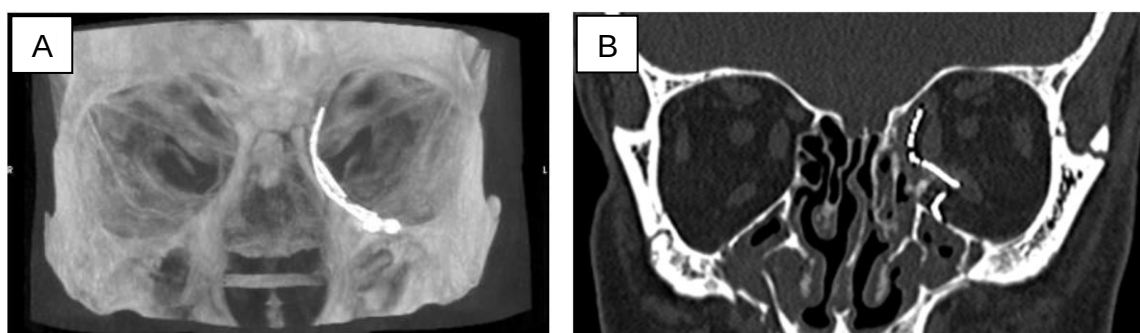
Apesar da resposta do hospedeiro ser menor frente ao uso de qualquer tecido autógeno, somado a possibilidade de osteoindução^{43,68,74,75}, sempre que possível deve ser evitado um sítio doador, que proporcionará aumento no porte e duração da cirurgia, da morbidade operatória e dos riscos cirúrgicos inerentes ao sítio adicional⁵⁵. A maioria dos implantes utilizados em reconstruções orbitárias ainda apresentam pouca evidência sobre propriedades osteocondutoras, como também é o caso da malha de titânio⁷⁶.

Há uma tendência em recomendar implantes sintéticos para estas reconstruções^{55,77}, dentre eles, a malha de titânio e os materiais absorvíveis estão entre os mais apontados na literatura internacional^{43,54,64,78}.

1.2.1 Malhas de titânio

Ainda que as malhas de titânio sejam os implantes mais utilizados para reconstruções orbitárias e mostrem excelentes índices de sucesso, também apresentam pontos de preocupação. O maior deles é o fato de apresentar uma resistência consideravelmente maior – na versão 0.25mm com 5.36 ± 0.25 N/mm² e na versão 0.5mm com 16.08 ± 5.17 – que o osso do assoalho orbitário – 0.8 ± 0.49 N/mm²⁶⁹, principalmente pela incerteza no comportamento desta malha frente um novo traumatismo no globo. Um relato de caso⁷⁹ mostrou extensa deformação da tela de titânio após novo trauma facial (Figura 4), e uma análise de elementos finitos demonstrou haver uma tendência de deslocamento da porção disto-medial tela em direção ao cone orbitário⁸⁰. Por fim, nos casos da necessidade de reoperação, normalmente existe uma firme adesão de tecido cicatricial ao material, o que dificulta sua remoção e gera trauma adicional ao paciente⁵⁴.

Figura 4 – Caso clínico descrito por Foletti & Scolozzi⁷⁹ (2017)



A. Tomografia pós-operatória da primeira intervenção em 2015. **B.** Tomografia de admissão do mesmo paciente após novo trauma (agressão física) em 2017.

Fonte: Imagem retirada do trabalho de Foletti & Scolozzi⁷⁹ (2017).

1.2.2 Polidioxanona (PDO)

Como uma opção absorvível, a PDO é um polímero de poliéster alifático semicristalino totalmente absorvido por hidrólise em até 1 ano, mas com decréscimo de 50% de sua sustentação após a 3ª semana^{43,44,64}. Em sua versão de 0.15mm apresentou força tênsil inicial de 2.57 ± 0.32 N/mm². Como parâmetro, o conteúdo orbitário pesa aproximadamente 30g, exercendo uma força de 0.0005N/mm² no assoalho orbitário⁶⁹. Além de ter seu uso estudado em reconstruções orbitárias^{44,46,58–61,63,68,71,81–83}, a PDO é utilizada em suturas reabsorvíveis^{84,85}, em fios para estética facial⁸⁶, em reconstruções alveolares^{87–89}, reparos de base de crânio em cirurgias endoscópicas⁹⁰, e cirurgias da cavidade nasal, como septoplastia e rinoplastia⁹¹.

A literatura diverge sobre o uso de PDO para reconstruções orbitárias. Os trabalhos têm sugerido que por ser um material com rápido decréscimo de força tênsil, deveriam ser utilizados apenas em defeitos Jaquiéry I^{46,60–62,71}, outros sugerem que podem ser utilizados em defeitos Jaquiéry II/III^{43–45,59,64,78} e alguns artigos demonstram que o material tem mais desvantagens que benefícios nas reconstruções orbitárias^{50,68,74,92}, afirmação que segundo Marola et al.⁷³ (2024), falhou em apresentar substrato metodológico de qualidade com controle de viés, ou evidências consistentes que a embasem⁷³.

Os resultados desfavoráveis pelo uso da PDO em reconstruções orbitárias relatam ausência de osteocondução, reação de corpo estranho, material excessivamente flexível, rápida reabsorção e que o material não corrige anatomicamente o defeito^{50,68,74,92}. Algumas dessas características são inerentes às propriedades do material e ressaltam a importância de uma indicação mais assertiva.

Os resultados negativos mais relevantes relacionados à PDO foram os reportados por Kontio et al.⁶⁸ (2001) antes de um conhecimento mais aprofundado das propriedades físico-químicas desse biomaterial e das melhores indicações do uso de PDO em reconstruções orbitárias. O trabalho em questão recrutou 16 pacientes consecutivos (11 homens e 5 mulheres) com fraturas orbitárias, excluindo apenas aqueles com comorbidades sistêmicas ou fraturas "grosseiramente deslocadas". Os critérios de inclusão foram restrição de mobilidade do olho, diplopia, e enoftalmo ou hipoftalmo. Os autores utilizaram acessos transconjuntivais ou subciliares e, após reposicionar o conteúdo orbitário, uma placa redonda (28 mm x 1 mm) ou uma folha (40 mm x 30 mm x 0.25 mm) de PDS Ethicon® foi posicionada para cobrir o defeito.

Nove fraturas foram reconstruídas com placas, seis com folhas, e um caso foi reconstruído com ambos os modelos de implante. A fixação do implante foi realizada, na maioria dos casos, com sutura de PDO no rebordo infraorbitário.

Os pacientes foram avaliados quanto à mobilidade do globo ocular, diplopia, enoftalmo e hipoftalmo nos pós-operatórios de 1, 2, 4, 8, 12 e 36 semanas. Avaliações por tomografia e ressonância magnética foram realizadas no pré e pós-operatório de 2 e 36 semanas. Dos 16 pacientes, seis apresentavam fratura de zigoma associada. Dos nove pacientes com diplopia pré-operatória, quatro permaneceram com diplopia em supravversão ao final das 36 semanas. Dois pacientes tinham enoftalmo pré-operatório, e cinco terminaram com 2 mm e um com 4 mm de enoftalmo até o final do estudo. Cinco pacientes apresentaram hipoftalmo pré-operatório e sete finalizaram as 36 semanas com 2 mm de hipoftalmo. Três pacientes terminaram com ambos os sinais (enoftalmo e hipoftalmo). Apenas um dos quatro pacientes com diplopia teve enoftalmo de 2 mm. Segundo os autores, não houve formação óssea no acompanhamento tomográfico. A ressonância magnética pós-operatória de 36 semanas mostrou 13 casos de protusão gordurosa, seis casos de irritação da membrana do seio maxilar, três casos de gás ao redor do implante e fibrose maior que 6 mm em sete casos⁶⁸.

O trabalho de Kontio et al.⁶⁸ (2001) foi de grande importância para a PDO, pois muitas das limitações do biomaterial foram identificadas e embasaram estudos subsequentes. Baumann et al.⁵⁹ (2002) sugeriram evitar o uso de PDO na presença de periórbitas amplamente laceradas com exposição da gordura intraconal, devido ao risco de inflamação e adesões nesse importante corpo adiposo que favorece o pleno funcionamento das polias orbitárias. Posteriormente, diversos estudos indicaram que a reconstrução orbitária com PDO é recomendada para defeitos pequenos, menores que 2 cm² ou classificados como Jaquiéry I/II com bons resultados clínicos^{44,59,60}, inclusive com um trabalho tendo acompanhado o material por 12 anos⁴⁶.

1.3 Lacuna de Literatura

Após o trabalho de Kontio et al.⁶⁸ (2001), outros trabalhos foram publicados com indicações mais precisas e, conseqüentemente, melhores resultados. No entanto, a questão relacionada à inflamação permanece como uma lacuna significativa na literatura.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar, em um modelo animal, o comportamento dos tecidos periorbitários em contato com membranas de PDO desenvolvidas por uma empresa nacional, visando contribuir para a compreensão da resposta inflamatória na periórbita após a implantação desse material.

A pergunta PICOT de pesquisa foi: Em coelhos submetidos à implantação de membrana de PDO e folha de titânio na órbita, como se comparam os efeitos histológicos, medidos pela contagem de células inflamatórias e área de tecido de granulação, aos 7, 15 e 60 dias após a cirurgia?

3 MATERIAL E MÉTODO

Para responder à pergunta de pesquisa, foi realizado um ensaio experimental em modelo animal (sob aprovação do CEUA UNESP Araçatuba, nº 0639-2021), em que cada animal foi seu próprio controle. Ambas as órbitas foram acessadas cirurgicamente, uma recebeu uma membrana de PDO (grupo experimental), enquanto na outra, grupo controle (positivo), recebeu uma folha de titânio (FT). A escolha do titânio em formato de folha e não de malha se deve a necessidade de remoção deste implante para processamento histológico.

Para a etapa cirúrgica, foi utilizado o biotério da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araçatuba. A pesquisa seguiu as normativas do CEUA UNESP – Araçatuba, do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA e a diretriz ARRIVE 2.0, que consta como Anexo⁹⁴.

3.1 Cálculo Amostral

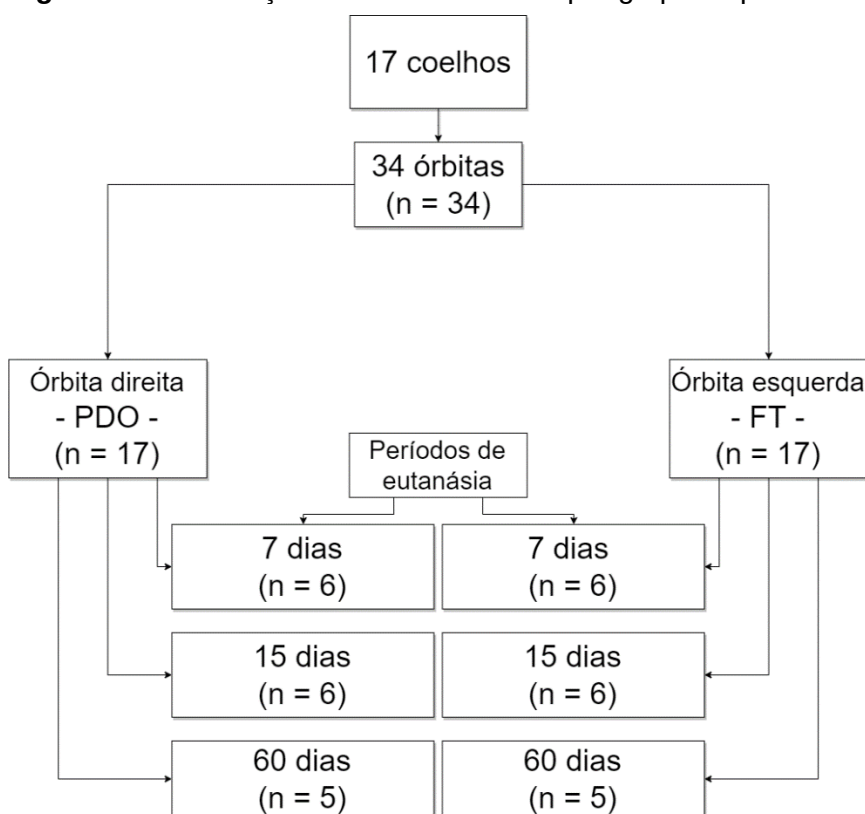
O cálculo amostral foi realizado utilizando dados previamente publicados por Lee e Baek⁹⁵ (2012), com auxílio da ferramenta *on-line* de livre acesso, do laboratório de bioestatística da Universidade de São Paulo - Bauru, disponível em: <Cálculo Amostral - Estatística (usp.br)>. Foram separados os *clusters* de análise para os diferentes grupos e tempos de eutanásia.

A extensão do tecido de granulação foi definida como desfecho primário, e os resultados quantitativos de média e desvio padrão foram comparados entre os grupos teste (com PDO) e controle (com FT). O erro α foi estabelecido em 5%, o poder de estudo em 80%. A mínima diferença a ser observada foi definida em 5mm² e o desvio padrão médio em 1,8. O cálculo amostral retornou um valor de 5 amostras por grupo em cada período, totalizando 30 órbitas (15 coelhos). Considerando a perda média de 20%, 18 animais foram incluídos neste estudo.

3.2 Seleção da Amostra

Após apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, foram selecionados aleatoriamente 18 coelhos machos (36 órbitas) da espécie *Oryctolagus Cuniculus* (Nova Zelândia) sem alterações genéticas, com peso corporal médio entre 3 e 4kg e aproximadamente 5 meses. Os coelhos foram mantidos em quarentena por duas semanas para descartar possíveis doenças e um animal veio a óbito neste período. A amostra final foi composta de 17 animais, como disposto na Figura 5.

Figura 5 – Distribuição da amostra animal por grupos e períodos



Fonte: Elaboração própria.

Os animais permaneceram em gaiolas separadas, nutridos com alimentação padronizada pelo laboratório, água disponível por período integral, e um período de luminosidade diária de aproximadamente 12 horas para evitar desregulação no seu ciclo circadiano, o que poderia causar desconforto ao animal e desregulação sérica hormonal. A amostra foi manipulada sempre pelo mesmo bioterista (para evitar desconforto animal), com luvas e por apreensão da pele na região dorso-cervical^{96,97}.

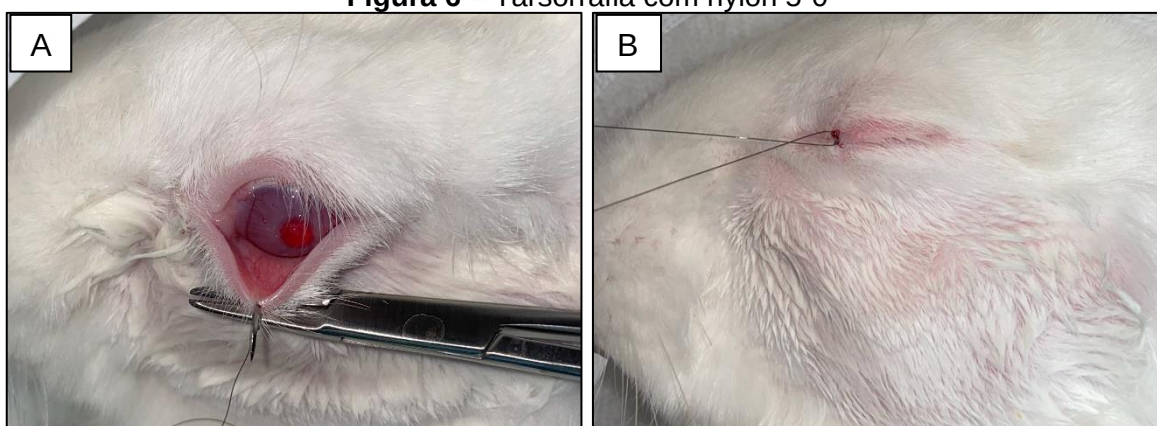
Os animais foram levados aleatoriamente para a sala cirúrgica, um de cada vez. As cirurgias foram realizadas sequencialmente e os animais foram distribuídos em diferentes períodos de eutanásia por alocação sistemática de acordo com a ordem em que foram retirados. Os primeiros seis animais foram alocados para eutanásia aos 7 dias, os seis seguintes para eutanásia aos 15 dias e os últimos cinco para eutanásia aos 60 dias.

3.3 Procedimento Cirúrgico

Após jejum sólido de oito horas e de água de 30 minutos, os animais foram pesados para cálculo das dosagens terapêuticas e em seguida sedados por via intramuscular pela combinação de 50mg/kg de Ketamina (Fracontar – Vibrac do Brasil Ltda., São Paulo, São Paulo) e 5 mg/kg de cloridrato de Xilazina (Rompum – Bayer AS – Saúde Animal, São Paulo, São Paulo). A sedação foi confirmada após resultado negativo em reflexo fotomotor.

Após sedação, o animal foi submetido a tricotomia infraorbital bilateral com tricótomo elétrico e os olhos foram protegidos com pomada oftálmica a base de Acetato de Retinol, Aminoácidos, Metionina e Cloranfenicol (Regencel – Latinofarma, Cotia, São Paulo).

Figura 6 – Tarsorrafia com nylon 5-0



A. Perfuração cuidadosa do tarso para evitar fricção do nylon com a córnea. **B.** Aspecto final da tarsorrafia.

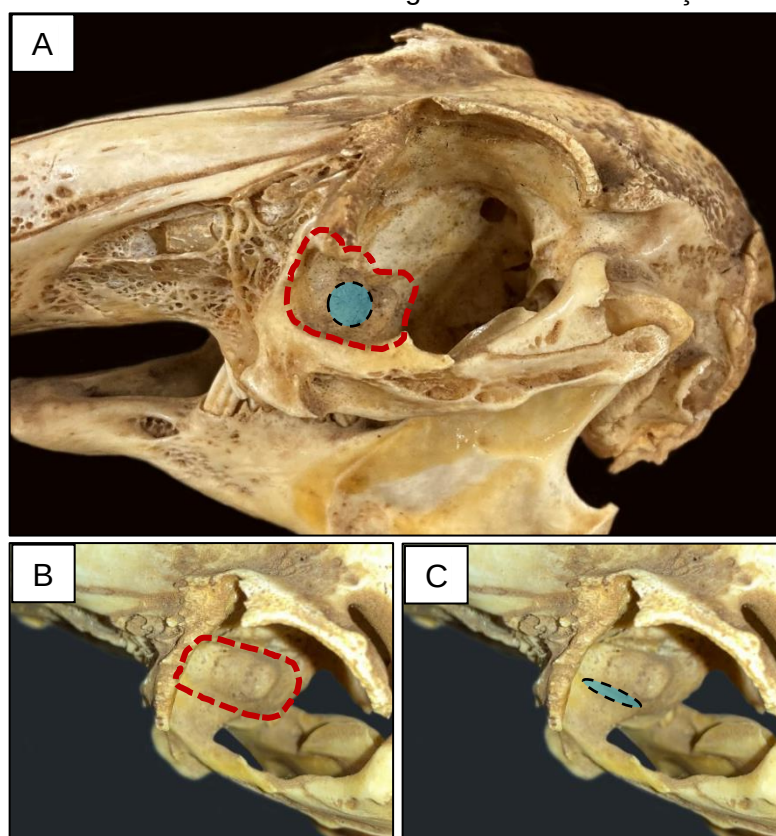
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A degermação da área foi realizada com digliconato de clorexidina 2% com tensoativos (Riohex 2% - Indústria Farmacêutica Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo)⁹⁷. Em seguida, suas pálpebras foram ocluídas com tarsorrafia por fio nylon 5-0 (Ethicon, Johnson Prod., São José dos Campos, São Paulo) (Figura 6).

Anestesia local foi realizada infiltrando aproximadamente 0,9ml (0,3ml/kg) de cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre – Nova DFL, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro) de forma subcutânea em região de arco zigomático bilateralmente e em profundidade na região ínfero-medial da órbita.

Para a instalação dos implantes, utilizamos a região ântero-inferior da órbita para acesso ao rebordo infraorbitário, evitando ramos terminais da artéria maxilar – artéria bucal e artéria infraorbitária, e veia facial profunda.

Figura 7 – Crânio seco mostrando a região da BAM e a relação com os implantes



A. Vista lateral. **B.** Vista superior mostrando a BAM. **C.** Vista superior mostrando a relação do implante com a BAM.

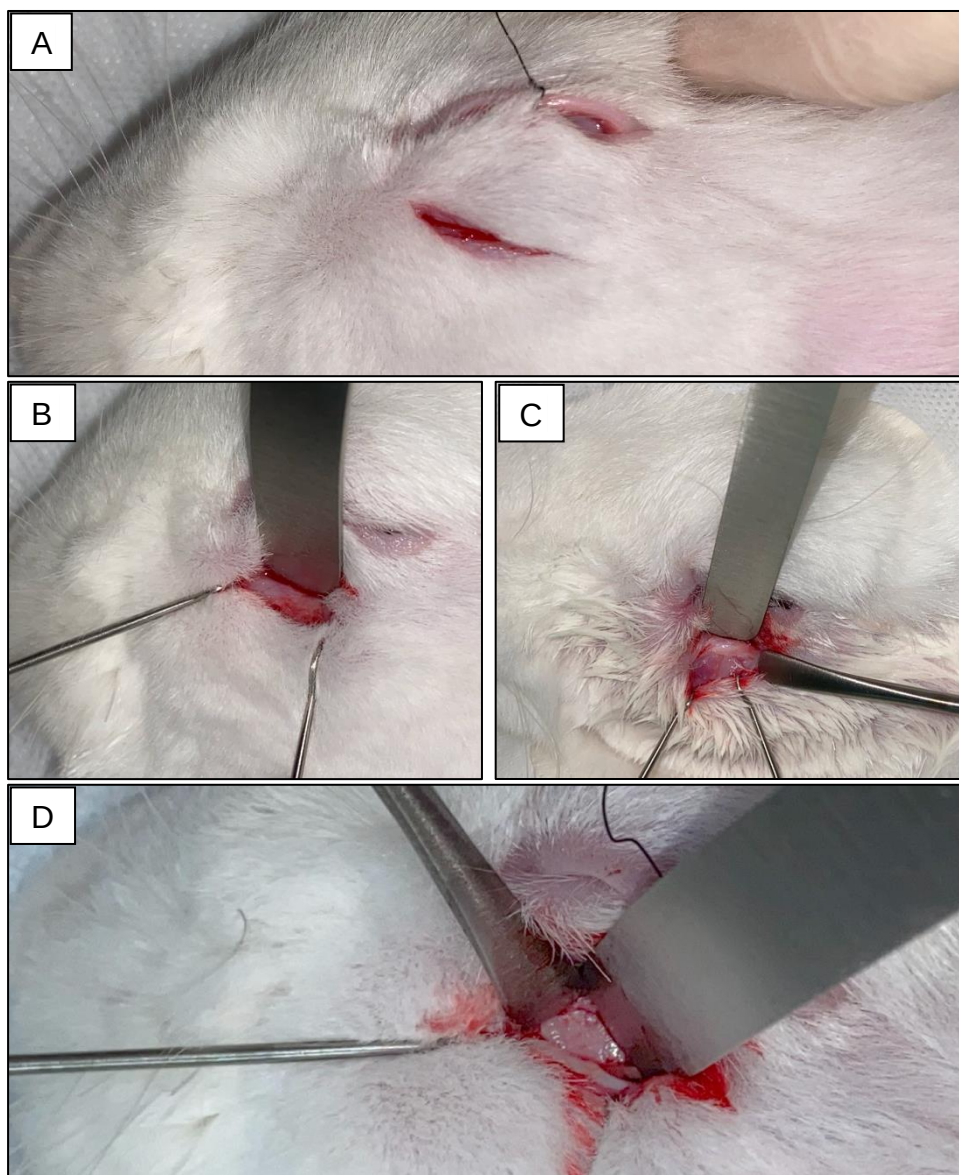
Obs.: Em vermelho pontilhado: BAM. Em azul pontilhado: representação dos implantes.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

De forma subperiosteal, evitando e protegendo o sistema lacrimal, optamos por repousar a PDO e FT sobre a bulha alveolar da maxila (BAM) (Figura 7 A-C).

Os acessos cirúrgicos foram realizados na região infraorbital, por meio de lâmina 15 (Lamedid, Barueri, São Paulo) medindo aproximadamente 1,5cm de comprimento nos planos cutâneo e subcutâneo (Figura 8A) no aspecto mais anterior do rebordo infraorbitário.

Figura 8 – Acesso cirúrgico



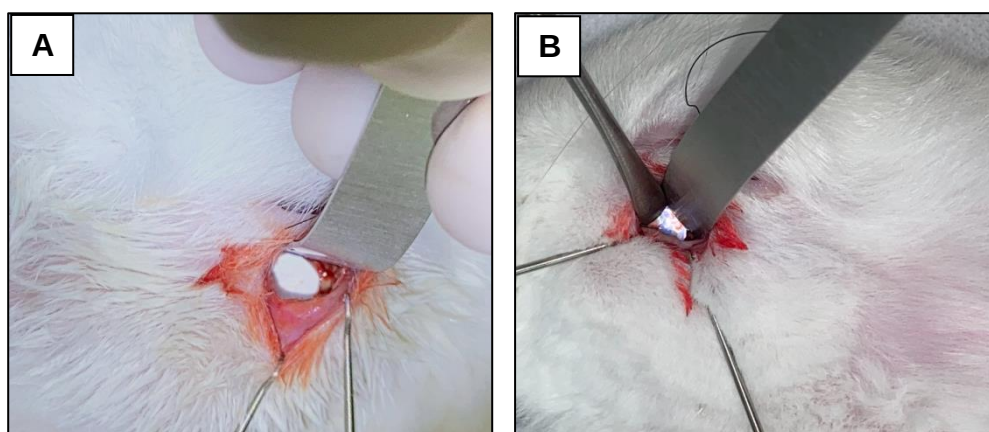
A. Incisão nos planos cutâneo e subcutâneo. **B.** Proteção do conteúdo orbitário e estabilização do músculo orbicular do olho para sua dissecação. **C.** Músculo orbicular afastado com a exposição do periósteo. **D.** Exposição da BAM após descolamento subperiosteal.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A divulsão seguiu nos planos orbicular do olho e periósteo (Figura 8B e C). O descolamento subperiosteal seguiu até encontrar a resistência óssea vertical da BAM (Figura 8D).

Uma vez exposta, a BAM recebeu uma membrana de PDO com 1mm de espessura (Plenum Guide, M3 Health Indústria e Comércio de Produtos Médicos, Odontológicos e Correlatos S.A. – Jundiaí, São Paulo), recortada de fábrica em formato circular com 8mm de diâmetro foi instalada totalmente apoiada em tecido ósseo (Figura 9A). A órbita contralateral recebeu uma folha de titânio de 8mm de diâmetro e 0,04mm de espessura (Surgitime Titânio Seal, Bionnovation Produtos Biomédicos LTDA. – Bauru, São Paulo), também previamente recortada de fábrica (Figura 9B).

Figura 9 – Instalação dos implantes



A. Membrana de PDO posicionada sobre a BAM; **B.** FT posicionada na mesma região, em órbita contralateral.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Ao final do procedimento foi realizada sutura do músculo orbicular com fio reabsorvível de polygalactina 910 4-0 (Vicryl, Ethicon, Johnson Prod., São José dos Campos, São Paulo), e a derme suturada de forma contínua intradérmica com fio monofilamentar de nylon 5-0 (Ethicon, Johnson Prod., São José dos Campos, São Paulo). Todos os animais foram submetidos ao procedimento pelo mesmo cirurgião, previamente treinado em animais abatidos para outros experimentos.

Os animais receberam enrofloxacino como antibiótico na dose de 5mg/kg (Venco Saúde Animal, Londrina, Paraná) uma vez ao dia por cinco dias e morfina

2.5mg/kg⁻¹ para analgesia (União Química, São Paulo, São Paulo) por dois dias. Doses adicionais de analgesia não foram necessárias uma vez que os animais não mostraram sinais de dor. Não foram utilizados anti-inflamatórios a fim não alterar a resposta inflamatória, que é o objetivo do estudo. Nenhuma restrição alimentar ou de mobilidade foi imposta aos animais.

3.4 Eutanásia

A eutanásia foi realizada em três períodos: 7, 15, e 60 dias. O procedimento foi realizado de forma individual, sem que os outros animais presenciassem, por meio de sedação intramuscular com 50mg/kg de Ketamina (Fracontar – Vibrac do Brasil Ltda., São Paulo, São Paulo) e 5 mg/kg de cloridrato de Xilazina (Rompum – Bayer AS – Saúde Animal, São Paulo, São Paulo). Após confirmada a sedação por meio do reflexo fotomotor negativo, o animal foi submetido a perfusão de 150mg/kg de Tiopental (Thiopentax – Cristália, Itapira, São Paulo) e 10mg/kg de Lidocaína (Anestt – Sintec, Santana de Parnaíba, São Paulo), ambos por via endovenosa, conforme orientações da CEUA - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araçatuba. Seu óbito foi confirmado após a aferição de assistolia conferida por uso de estetoscópio; ausência de pulsação carotídea; mucosas pálidas; e perda do reflexo corneal⁹⁸.

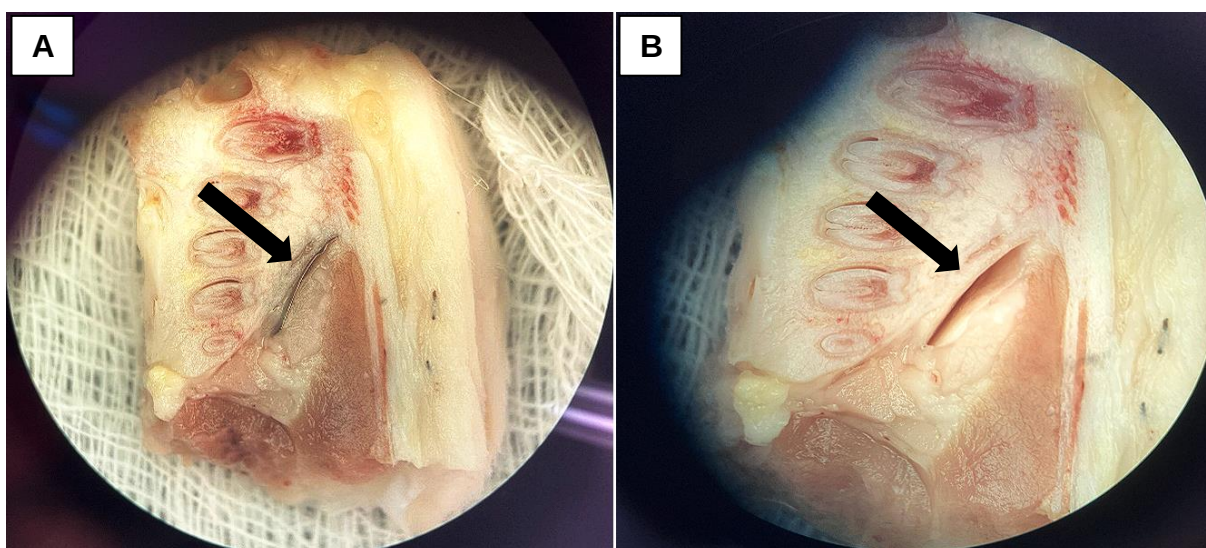
Após a eutanásia os animais foram submetidos à decapitação, desenluvamento facial com manutenção das pálpebras, e separação dos hemicrânios com as órbitas em sua totalidade.

3.5 Processamento Histológico

O material colhido foi identificado e fixado à temperatura ambiente em formaldeído 4% tamponado por fosfato de sódio 0.1M, pH 7,2 (Dinâmica Química Contemporânea LTDA, Indaiatuba, São Paulo) por 24 horas. Após fixação, foram lavados em água corrente e iniciaram o processo de descalcificação em solução de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 4% tamponado em fosfato de sódio 0,1M, pH 7,2. (Neon Comercial, Suzano, São Paulo). Durante este processo foram necessárias seriadas reduções de tamanho nas peças para possibilitar o contato do

EDTA com as porções profundas da órbita. Ao se constatar a descalcificação, as FT foram cuidadosamente removidas para possibilitar o processamento no micrótomo (Figura 10), as membranas de PDO não foram removidas por serem passíveis de corte com a lâmina. As peças seguiram para desidratação em concentrações crescentes de etanol a partir do 70°GL até o absoluto, e então incluídas em parafina. Os blocos foram cortados em um micrótomo (Micron HM 325, Thermo Scientific, Reino Unido) gerando lâminas de 6µm de espessura⁹⁹.

Figura 10 – Remoção da FT das peças antes da inclusão em parafina



A. A seta mostra a FT posicionada na peça. **B:** A seta mostra o aspecto após sua remoção.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

As lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e observadas por um microscópio óptico (Diastar – Leica Reichert Jung Products, Alemanha) em aumento 2.5 e 100x. As fotografias foram realizadas com uma câmera fotográfica digital (Olympus, CAMEDIA C50/60 Wide Zoom, Japão) acoplada ao microscópio, que gerou imagens no formato TIFF.

3.6 Análise Histológica

As imagens resultantes das fotografias foram inseridas no programa ImageJ (Instituto Nacional de Saúde, Bethesda, USA). Para uma análise mais abrangente da peça, uma lâmina foi destinada à histologia e a seguinte descartada, alternando dessa forma até obter três lâminas para histometria em profundidades distintas do processo inflamatório (Figura 11). Não foi realizado o cegamento, pois a avaliação das lâminas histológicas permite a visualização direta do implante.

Figura 11 – Esquema de utilização das lâminas histológicas



Fonte: Elaboração própria com imagens do arquivo pessoal do autor.

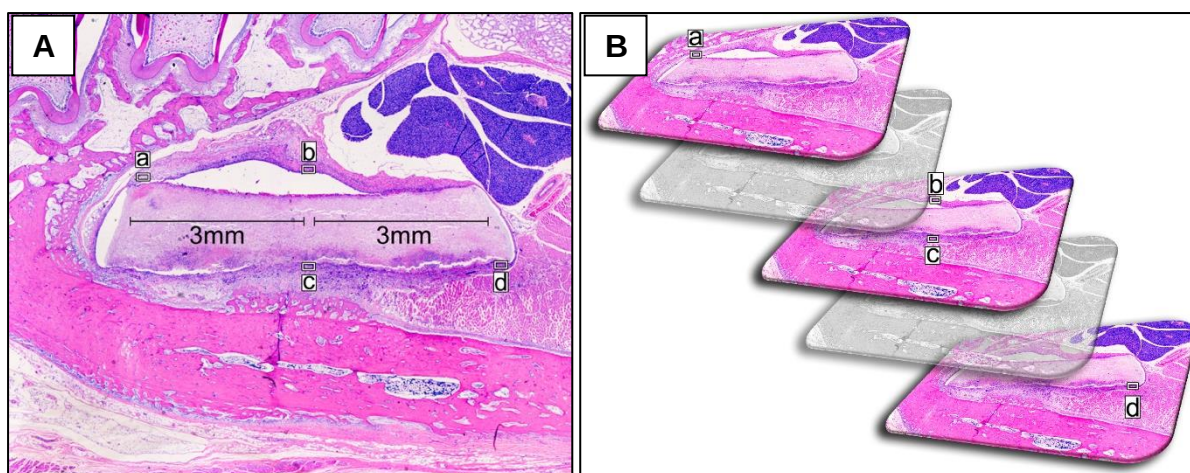
3.6.1 Perfil inflamatório

Como variáveis de caracterização do perfil inflamatório, realizamos a identificação e contagem de células inflamatórias seguindo critérios adaptados de Bassi et al.¹⁰⁰ (2020) para contagem de neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e vasos sanguíneos. Para tanto, no aumento de 100x, quatro fotos proveniente de diferentes regiões das três lâminas (Figura 12A), foram usadas sob uma grade de 130 pontos.

Para encontrarmos as regiões a serem fotografadas em 100x, procuramos e fotografamos o primeiro campo no vértice anteromedial (item “a” da Figura 12A), usando a régua presente na platina do microscópio, 3mm ao longo eixo da membrana

foram avançados e o segundo campo foi fotografado (item “b” da Figura 12A). A membrana foi atravessada de medial para lateral e o terceiro campo foi fotografado (item “c” da Figura 12A). Por último, mais 3mm foram avançados e o quarto campo foi fotografado (item “d” da Figura 12A). Quando descolamentos teciduais eram encontrados no campo a ser fotografado (como o da Figura 12), percorríamos a lâmina verticalmente até encontrar a primeira janela preenchida por tecido para a fotografia. A contagem das células ocorreu nas lâminas e campos conforme exposto na Figura 12B.

Figura 12 – Áreas de avaliação do perfil inflamatório em aumento de 100x



A. As quatro regiões da lâmina avaliadas em 100x. **B.** Esquema que demonstra como as quatro regiões foram divididas entre as três lâminas.

Fonte: Elaboração própria com imagens do arquivo pessoal do autor.

As lâminas foram avaliadas por um único avaliador. A calibração intraexaminador foi realizada buscando por neutrófilos em uma grade de 130 pontos usando 34 fotografias do grupo titânio (50% dessa amostra). Após 15 dias as mesmas lâminas foram novamente avaliadas. O ICC foi de 0.823, o que permitiu prosseguir com a análise histológica das lâminas restantes.

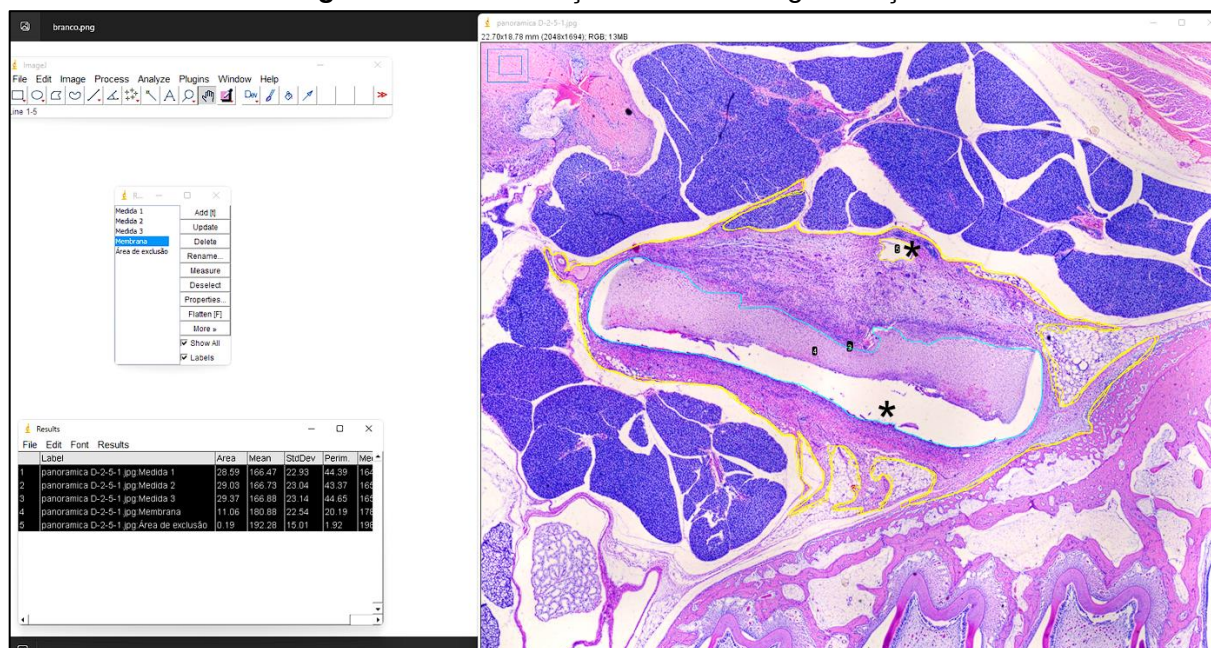
3.6.2 Área de granulação

A área do tecido de granulação ao redor do fragmento de PDO/FT é a variável dependente deste estudo. As imagens com aumento de 2.5x foram unidas digitalmente pelo programa AutoStitch (Departamento de Ciências da Computação,

Universidade da Colúmbia Britânica, Canada)¹⁰¹ para gerar uma imagem panorâmica, que posteriormente foi ajustada para escala 1:1 no ImageJ – confirmada por medidas físicas das lâminas que foram aferidas por um paquímetro digital com 0,01mm de resolução (Mitutoyo, Jundiaí, São Paulo).

A área de tecido de granulação foi medida com a ferramenta “mão livre” por três vezes em cada lâmina, com uma semana de intervalo entre as aferições, então a média dessas nove medidas foi utilizada. Como a membrana de PDO/FT também ocupam um espaço dentro área do tecido de granulação, esse espaço foi medido e subtraído da área final, assim como áreas de eventual descolamento tecidual (Figura 13).

Figura 13 – Mensurações da área de granulação



Os perímetros amarelos representam o contorno da área do tecido de granulação. O perímetro azul representa a área ocupada pela membrana.

Obs.: Atenção para as áreas de descolamento tecidual (marcadas com *) que estão incluídas nas medidas a serem subtraídas da média final. São vistas na imagem como: “Membrana” e “Área de exclusão”.

Fonte: Elaboração própria.

3.7 Análise Estatística

Para cada variável de interesse foi utilizado um planejamento estatístico. Para todas as análises foi considerado uma confiança de 95%, e alfa de 5% ($p < 0,05$). Os testes foram realizados no programa Jamovi (Sydney, Australia), versão 2.5.

3.7.1 Perfil inflamatório

A ausência de distribuição normal dos dados foi observada após aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar a significância estatística entre as medianas nos grupos de acordo com o material utilizado e tempo de eutanásia.

O teste de Friedman foi usado com pós teste de Durbin-Conover para comparar os valores dentro do grupo titânio nos diferentes tempos de eutanásia, e o teste de U de Wilcoxon para o grupo PDO.

3.7.2 Área de granulação

O teste de Shapiro-Wilk indicou, com exceção dos grupos PDO e FT 15 dias – $p = 0.028$ e $p = 0.015$ respectivamente, distribuição normal dos dados ($p = 0.179$; $p = 0.772$; $p = 0.489$). Assim, assumimos distribuição normal para esta variável.

O teste T para amostras independentes foi utilizado para comparar as médias entre os implantes PDO e FT. O teste T pareado foi empregado para comparar as médias dentro do grupo PDO, enquanto a comparação intragrupo FT foi realizada por meio de ANOVA de medidas repetidas com pós-teste de Tukey.

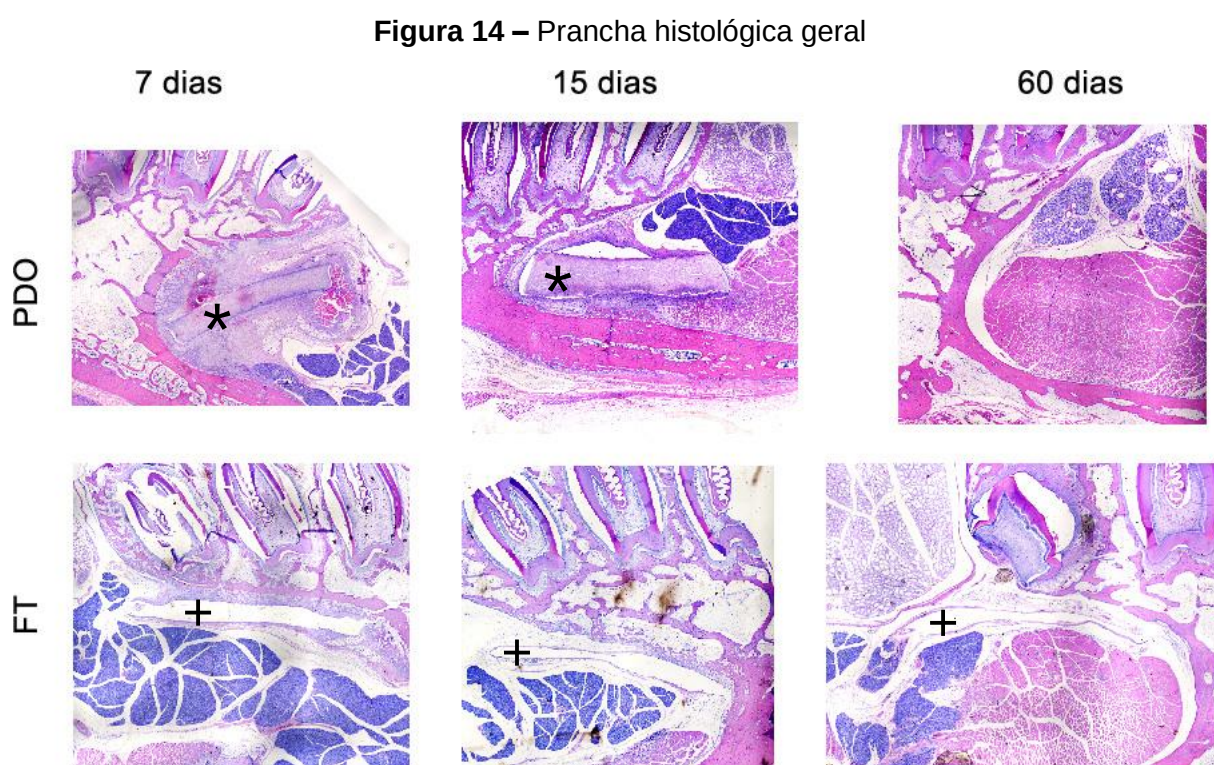
Devido à normalidade dos dados e ao tamanho pequeno da amostra, o tamanho do efeito foi calculado com Hedges' g , onde um resultado $> 0,8$ representa um grande efeito.

4 RESULTADOS

Nenhum dado de nenhuma unidade experimental foi excluído deste ensaio. Sinais de estresse animal (agitação, acuação ou autofagia) e complicações pós-operatórias como proptose clinicamente relevante, inflamação incompatível, edema, sangramento ou abscesso não foram observados em nenhuma das amostras durante as avaliações clínicas diárias.

A avaliação histológica não revelou, em nenhum dos grupos, a formação de granulomas, fibrose, necrose tecidual ou sinais de neoangiogenese patológica com edema ou exsudação.

No período de 60 dias, nenhuma órbita submetida ao implante de PDO apresentou remanescentes do material, impossibilitando a análise do grupo neste período. A Figura 14 apresenta uma prancha histológica dos diferentes grupos nos três períodos.



Reconstrução panorâmica das fotomicrografias realizadas em aumento de 2.5x. * indica a membrana de PDO; + representa a cavidade onde se encontrava a FT.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

As estatísticas descritivas podem ser consultadas nas Tabelas 1 e 2. A contagem de células para o perfil inflamatório falhou na distribuição normal dos dados, logo, a tabela mostra mediana e quartis.

Tabela 1 – Dados gerais, estatística descritiva e teste de normalidade do perfil inflamatório

	Grupo	N	Média	Mediana	Soma	Desvio-padrão	Shapiro-Wilk		Percentis		
							W	p	25th	50th	75th
Neutrófilos	TIT_7	24	0.875	1.000	21	0.797	0.802	< .001	0.000	1.000	1.250
	TIT_15	24	0.167	0.000	4	0.381	0.454	< .001	0.000	0.000	0.000
	TIT_60	20	0.250	0.000	5	0.444	0.544	< .001	0.000	0.000	0.250
	PDO_7	24	1.250	1.000	30	1.073	0.862	0.004	0.000	1.000	2.000
	PDO_15	24	1.000	1.000	24	0.933	0.797	< .001	0.000	1.000	1.000
	PDO_60	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plasmócitos	TIT_7	24	0.583	0.000	14	0.776	0.720	< .001	0.000	0.000	1.000
	TIT_15	24	0.417	0.000	10	0.830	0.578	< .001	0.000	0.000	0.250
	TIT_60	20	0.700	1.000	14	0.801	0.760	< .001	0.000	1.000	1.000
	PDO_7	24	1.333	1.000	32	1.167	0.863	0.004	0.750	1.000	2.000
	PDO_15	24	1.333	1.000	32	1.494	0.773	< .001	0.000	1.000	2.000
	PDO_60	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linfócitos	TIT_7	24	0.792	0.500	19	0.977	0.777	< .001	0.000	0.500	1.000
	TIT_15	24	0.458	0.000	11	0.588	0.702	< .001	0.000	0.000	1.000
	TIT_60	20	0.450	0.000	9	0.510	0.637	< .001	0.000	0.000	1.000
	PDO_7	24	1.000	1.000	24	0.978	0.806	< .001	0.000	1.000	1.000
	PDO_15	24	1.583	1.000	38	0.974	0.823	< .001	1.000	1.000	2.250
	PDO_60	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vasos Sanguíneos	TIT_7	24	0.250	0.000	6	0.676	0.393	< .001	0.000	0.000	0.000
	TIT_15	24	0.167	0.000	4	0.637	0.294	< .001	0.000	0.000	0.000
	TIT_60	20	0.300	0.000	6	0.923	0.351	< .001	0.000	0.000	0.000
	PDO_7	24	0.458	0.000	11	0.721	0.656	< .001	0.000	0.000	1.000
	PDO_15	24	0.208	0.000	5	0.415	0.503	< .001	0.000	0.000	0.000
	PDO_60	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaboração própria.

A área do tecido de granulação, por apresentar distribuição normal, será apresentada em média $\pm$ DP (mm²).

Tabela 2 – Dados gerais, estatística descritiva e teste de normalidade da área do tecido de granulação

Implante	Período	N	Média	Desvio-Padrão	Shapiro-Wilk	
					W	P
PDO	7 dias	6	13.62	7.91	0.85	0.179
	15 dias	6	10.05	4.26	0.76	0.028*
FT	7 dias	6	3.15	0.87	0.95	0.772
	15 dias	6	1.62	0.53	0.73	0.015*
	60 dias	5	1.44	0.43	0.91	0.489

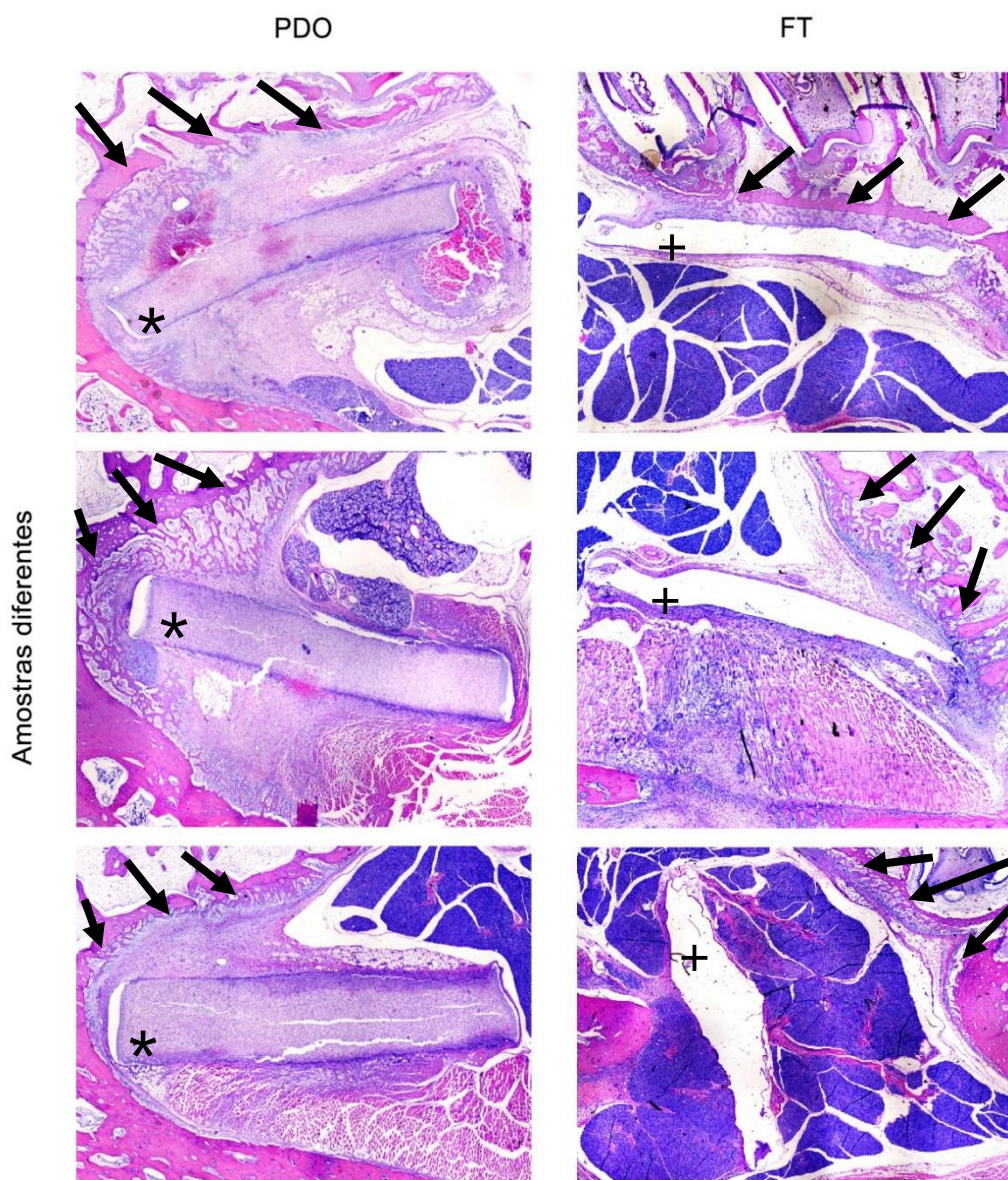
*: Distribuição não normal segundo o teste de Shapiro-Wilk.

Fonte: Elaboração própria.

4.1 Avaliação Intergrupos - Período de 7 Dias

Nas imagens panorâmicas foi possível observar a presença de infiltrado inflamatório no grupo PDO (Figura 15), porém, não observamos a extensão deste infiltrado para tecidos vizinhos (musculatura e glândulas adjacentes). Também é possível notar o frequente deslocamento do implante, em ambos os grupos.

Figura 15 – Prancha histológica, intergrupos, no período de 7 dias



Reconstrução panorâmica das fotomicrografias realizadas em aumento de 2.5x, provenientes de três amostras diferentes. * indica a membrana de PDO; + indica a cavidade onde se encontrava a FT; as setas indicam a superfície da BAM onde o implante foi posicionado no ato cirúrgico.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Apesar da neoformação óssea não ter sido formalmente avaliada, as raías de osteogênese que partem da cortical da bulha ficaram evidentes na Figura 15, em ambos os grupos.

4.1.1 Perfil inflamatório – 7 dias

O perfil inflamatório, no período de 7 dias, mostrou diferença estatística para a contagem de plasmócitos, sendo maior o valor apresentado pelo grupo PDO em comparação ao grupo titânio. Não houve diferença para as análises de neutrófilos, linfócitos e vasos sanguíneos (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação intergrupos (PDO e FT) das diferentes células inflamatórias avaliadas no período de 7 dias

	PDO Mediana [1º; 3º quartis]	FT Mediana [1º; 3º quartis]	Estatística	p
Neutrófilos	1.00 [0.00; 2.00]	1.00 [0.00; 1.25]	236	0.260
Plasmócitos	1.00 [0.75; 2.00]	0.00 [0.00; 1.00]	173	0.012*
Linfócitos	1.00 [0.00; 1.00]	0.50 [0.00; 1.00]	248	0.377
Vasos sanguíneos	0.00 [0.00; 1.00]	0	236	0.144

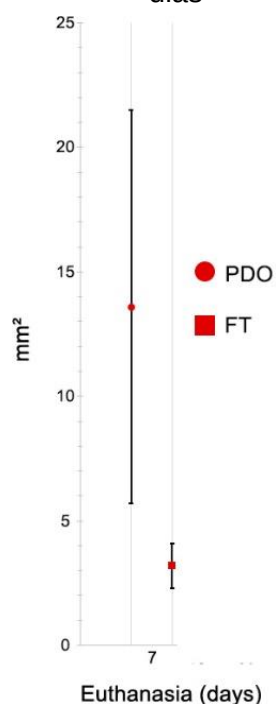
*: Diferença considerada significativa pelo teste de U de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

4.1.2 Área de granulação – 7 dias

A comparação entre os implantes mostrou uma maior área média de tecido de granulação ao redor da PDO (13.6 ± 7.9) em relação à FT (3.2 ± 0.9) no período de 7 dias ($p= 0.009$), com tamanho de efeito grande (1.84). Podemos observar essa relação na Figura 16.

Figura 16 – Gráfico do intervalo de confiança (média $\pm$ DP) dos grupos PDO e FT em 7 dias



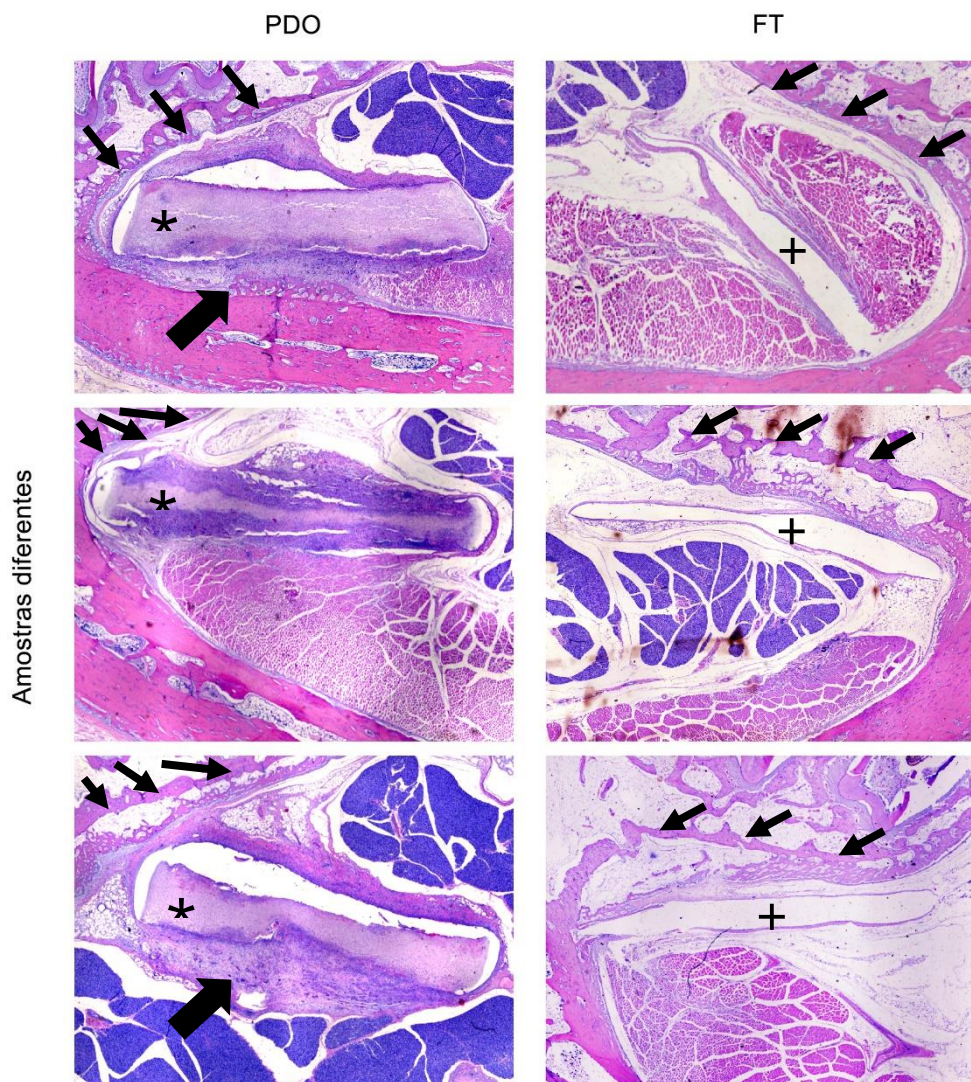
Fonte: Elaboração própria.

4.2 Avaliação Intergrupos - Período de 15 Dias

Nas fotografias panorâmicas observamos a presença de infiltrado inflamatório restrito ao entorno da membrana de PDO. Nota-se também áreas onde o infiltrado penetra a membrana, absorvendo-a.

O grupo FT apresenta discreto infiltrado inflamatório circunjacente ao implante. Também é possível notar o deslocamento de ambos os implantes (Figura 17).

Figura 17 – Prancha histológica, intergrupos, no período de 15 dias



Reconstrução panorâmica das fotomicrografias realizadas em aumento de 2.5x, provenientes de três amostras diferentes. * indica a membrana de PDO; + indica a cavidade onde se encontrava a FT; as setas espessas indicam áreas onde o infiltrado inflamatório penetra a membrana de PDO, nitidamente absorvendo-a; as setas comuns indicam a superfície da BAM, onde o implante foi posicionado no ato cirúrgico.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.2.1 Perfil inflamatório – 15 dias

O perfil inflamatório mostrou que a PDO recrutou significativamente mais neutrófilos, plasmócitos e linfócitos quando comparado ao grupo FT (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação intergrupos (PDO e FT) das diferentes células inflamatórias avaliadas no período de 15 dias

	PDO	FT	Estatística	p
	Mediana [1º; 3º quartis]	Mediana [1º; 3º quartis]		
Neutrófilos	1.00 [0.00; 1.00]	0	122	<.001*
Plasmócitos	1.00 [0.00; 2.00]	0.00 [0.00; 0.25]	158	0.004*
Linfócitos	1.00 [1.00; 2.25]	0.00 [0.00; 1.00]	102	<.001*
Vasos sanguíneos	0	0	255	0.266

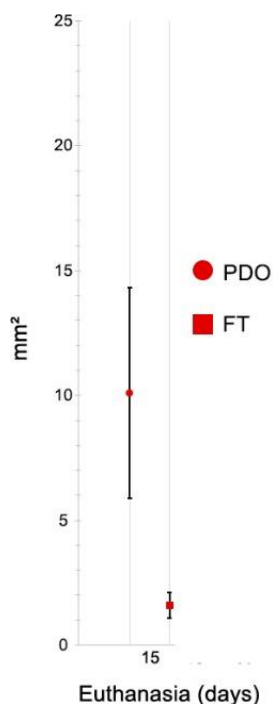
*: Diferença considerada significativa pelo teste de U de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

4.2.2 Área de granulação – 15 dias

O teste entre os implantes, no período de 15 dias, mostrou uma maior área média de tecido de granulação ao redor da PDO (10.1 ± 4.2) em relação à FT (1.6 ± 0.5) com diferença estatística significativa ($p = <.001$) e com tamanho de efeito grande (2.84). Essa relação pode ser observada na Figura 18.

Figura 18 – Gráfico do intervalo de confiança (média $\pm$ DP) dos grupos PDO e FT em 15 dias

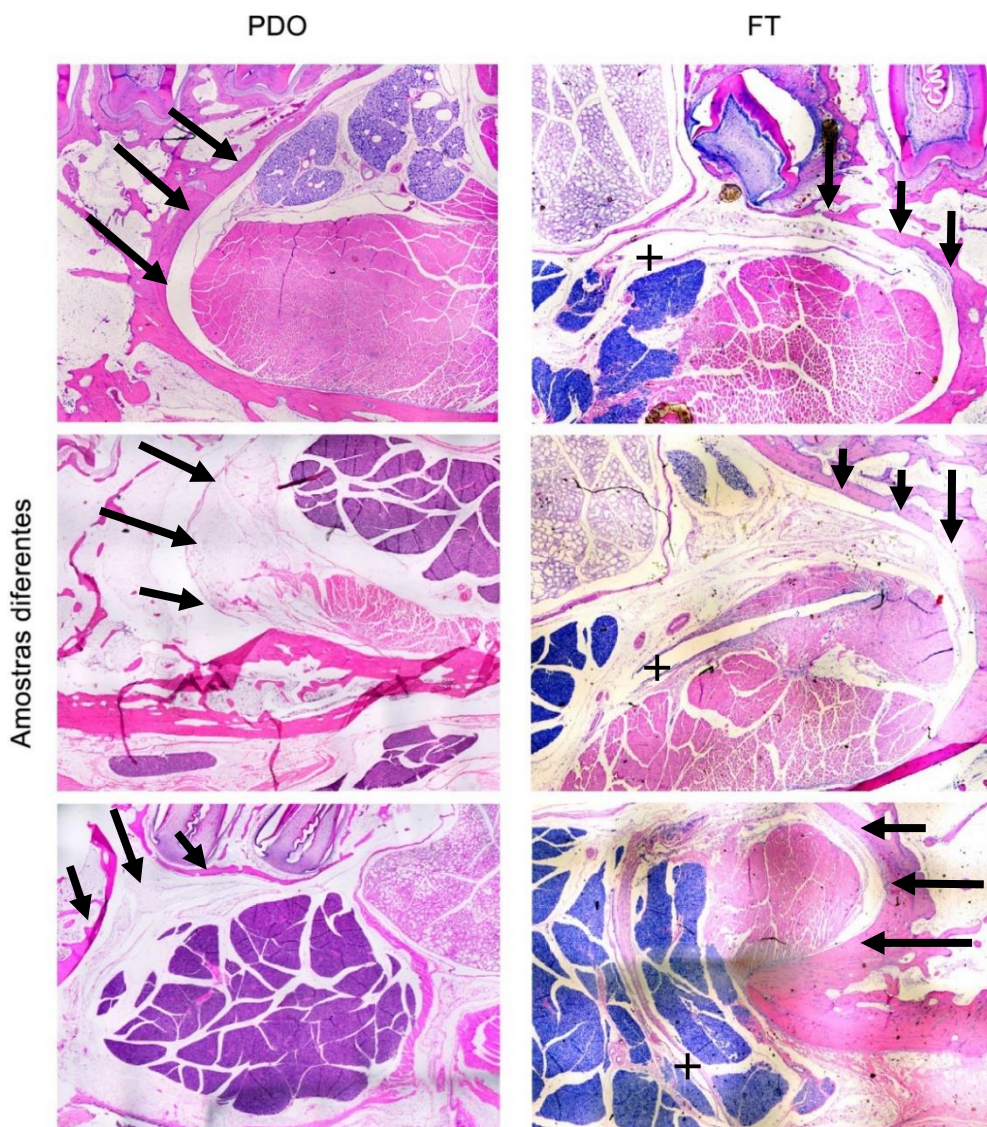


Fonte: Elaboração própria.

4.3 Avaliação Intergrupos - Período de 60 Dias

Como foi possível observar, nenhuma das amostras apresentou remanescentes da membrana de PDO para que as mensurações histométricas e comparação estatística pudessem ser realizadas. A região previamente ocupada pela membrana de PDO não mostrou sinais de degradação do tecido ao redor. Na Figura 19 podemos visualizar regiões de musculatura, corpo adiposo, tecido conjuntivo frouxo, glandular e ósseo sem alterações de aspecto, fibroses extensas ou áreas de destruição.

Figura 19 – Prancha histológica, intergrupos, no período de 60 dias



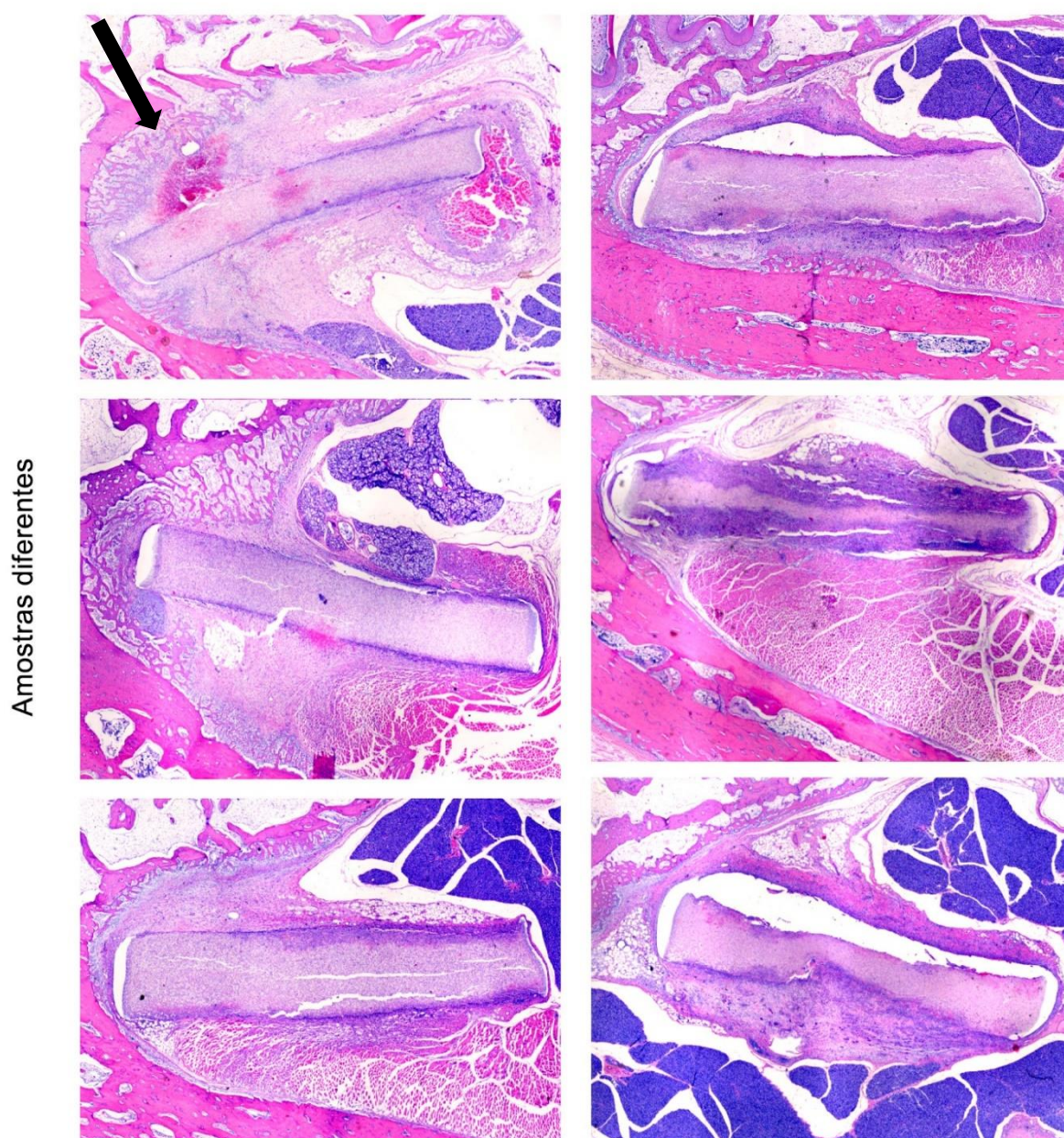
Reconstrução panorâmica das fotomicrografias em aumento de 2.5x. + indica a cavidade onde se encontrava a FT; as setas indicam a superfície da BAM.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.4 Avaliação Intragrupo PDO

Devido à ausência de remanescentes de PDO no período de 60 dias, a comparação intragrupo ocorreu apenas entre os 7 e 15 dias. A prancha histológica está disponível na Figura 20.

Figura 20 – Prancha histológica, intragrupo (PDO), nos períodos de 7 e 15 dias



Reconstrução panorâmica das fotomicrografias realizadas em aumento de 2.5x, provenientes de seis amostras diferentes. A seta mostra uma região de hematoma.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.4.1 Perfil inflamatório

A composição do perfil inflamatório nos períodos de 7 e 15 dias não revelou diferenças significativas (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação intragrupo (PDO) das diferentes células inflamatórias e vasos sanguíneos nos diferentes períodos

	7 dias	15 dias	Estatística	p
	Mediana [1º; 3º quartis]	Mediana [1º; 3º quartis]		
Neutrófilos	1.00 [0.00; 2.00]	1.00 [0.00; 1.00]	1.07	0.295
Plasmócitos	1.00 [0.75; 2.00]	1.00 [0.00; 2.00]	0.214	0.833
Linfócitos	1.00 [0.00; 1.00]	1.00 [1.00; 2.25]	1.45	0.162
Vasos sanguíneos	0.00 [0.00; 1.00]	0	1.45	0.162

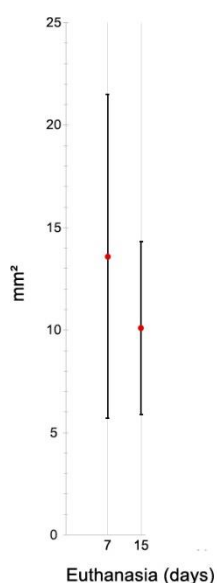
Diferenças não significantes pelo teste de U de Wilcoxon.

Fonte: Elaboração própria.

4.4.2 Área de granulação

A área de granulação não revelou diferença estatística entre os períodos ($p=0.387$). Essa relação pode ser visualizada na Figura 21.

Figura 21 – Gráfico do intervalo de confiança (média $\pm$ DP), intragrupo PDO, em 7 e 15 dias

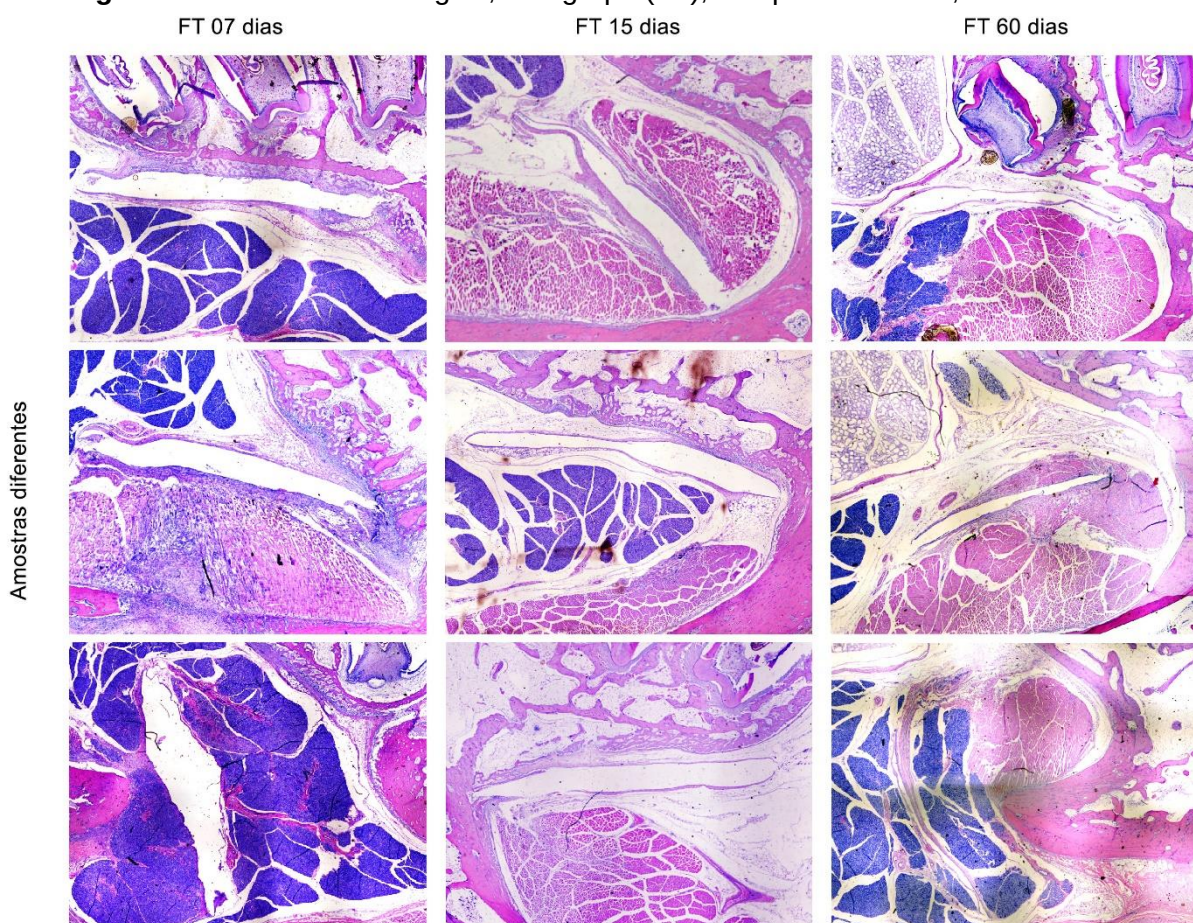


Fonte: Elaboração própria.

4.5 Avaliação Intragrupo FT

A avaliação intragrupo das reconstruções panorâmicas feitas com fotomicrografias mostram aparente estabilidade da resposta entre os períodos observados (Figura 22).

Figura 22 – Prancha histológica, intragrupo (FT), nos períodos de 7, 15 e 60 dias



Reconstrução panorâmica das fotomicrografias realizadas em aumento de 2.5x, provenientes de nove amostras diferentes.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.5.1 Perfil inflamatório

A histometria mostrou diferença significativa de neutrófilos entre os períodos. As demais variáveis não mostraram diferenças estatísticas (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação intragrupo (FT) das diferentes células inflamatórias e vasos sanguíneos nos diferentes períodos

	7 dias Mediana [1º; 3º quartis]	15 dias Mediana [1º; 3º quartis]	60 dias Mediana [1º; 3º quartis]	p de Friedman	p de Durbin- Conover
Neutrófilos	1.00 [0.00; 1.25]	0	0.00 [0.00; 0.25]	0.008*	7-15: 0.003# 7-60: 0.009# 15-60: 0.660
Plasmócitos	0.00 [0.00; 1.00]	0.00 [0.00; 0.25]	1.00 [0.00; 1.00]	0.397	-
Linfócitos	0.50 [0.00; 1.00]	0.00 [0.00; 1.00]	0.00 [0.00; 1.00]	0.360	-
Vasos sanguíneos	0	0	0	0.646	-

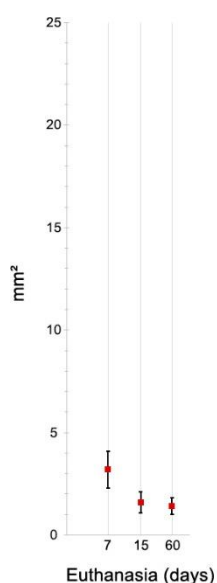
Diferenças significativas no teste de Friedman(*) e Durbin-Conover (#).

Fonte: Elaboração própria.

4.5.2 Área de granulação

O grupo mostrou diferenças entre períodos ($p = 0.003$), com o pós-teste revelando diferenças significativas entre os períodos de 7 (3.2 ± 0.9) vs. 15 dias (1.6 ± 0.5) ($p = 0.041$) e 7 vs. 60 dias (1.4 ± 0.4) ($p = 0.033$), enquanto a comparação entre 15 vs. 60 dias não mostrou diferença estatística ($p = 0.516$). Essa relação pode ser observada na Figura 23.

Figura 23 – Gráfico do intervalo de confiança (média $\pm$ DP), intragrupo FT, em 7, 15 e 60 dias



Fonte: Elaboração própria.

4.6 Avaliação Geral da Resposta Inflamatória

A soma das células inflamatórias e sua análise nos diferentes períodos revelou significância estatística, onde a PDO apresentou maior contagem (logo, maior densidade) dessas células nos períodos 7 ($p= 0.01$) e 15 dias ($p<0.001$). Vasos sanguíneos não apresentaram diferenças nos diferentes grupos (Tabela 7).

Tabela 7 – Contagem de células inflamatórias e vasos sanguíneos nas fotografias em aumento de 100x (unidades encontradas)

	PDO		FT		
	7 dias	15 dias	7 dias	15 dias	60 dias
Neutrófilos	30 ^{A, a}	24 ^{A, a}	21 ^{A, a}	4 ^{B, b}	5 ^b
Plasmócitos	32 ^{A, a}	32 ^{A, a}	14 ^{B, a}	10 ^{B, a}	14 ^a
Linfócitos	24 ^{A, a}	38 ^{A, a}	19 ^{A, a}	11 ^{B, a}	9 ^a
Vasos sanguíneos	11 ^{A, a}	5 ^{A, a}	6 ^{A, a}	4 ^{A, a}	6 ^a

- Letras maiúsculas comparam os resultados da variável (linha) entre os diferentes implantes, no mesmo período (PDO_7 vs. TIT_7; PDO_15 vs. TIT_15).
- Letras minúsculas comparam os resultados da variável (linha) dentro do mesmo implante, nos diferentes períodos (PDO_7 vs. PDO15; TIT_7 vs. TIT_15 vs. TIT_60).
- Letras iguais indicam que não houve diferença estatística no teste, p.ex.: $A = A$ ou $a = a$, enquanto letras diferentes indicam diferença significativa, p.ex.: $A \neq B$ ou $a \neq b$.

Fonte: Elaboração própria.

Em relação à área do tecido de granulação, a comparação entre os implantes revelou maior média ao redor da PDO em 7 e 15 dias. A FT mostra estabilização de resposta tecidual após 15 dias. Isso pode ser observado na Tabela 8 e Figura 24.

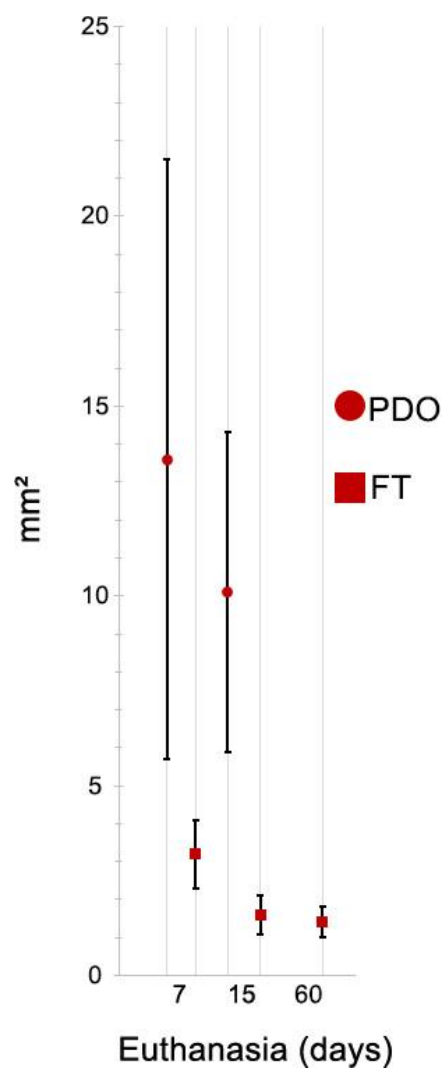
Tabela 8 – Área do tecido de granulação mensurada em reconstruções panorâmicas 1:1 das fotografias em aumento de 2.5x (média em $\text{mm}^2 \pm \text{DP}$)

	PDO	FT	Valor de P	Effect size
7 dias	13.6 ± 7.9 ^{A, a}	3.2 ± 0.9 ^{B, b}	0.009	1.84
15 dias	10.1 ± 4.2 ^{A, a}	1.6 ± 0.5 ^{B, c}	<.001	2.84
60 dias	Ø	1.4 ± 0.4 ^c	Ø	Ø

- Letras maiúsculas comparam os resultados na mesma linha (PDO_7 vs. TIT_7; PDO_15 vs. TIT_15).
- Letras minúsculas comparam os resultados na mesma coluna (PDO_7 vs. PDO15; TIT_7 vs. TIT_15 vs. TIT_60).
- Letras iguais indicam que não houve diferença estatística no teste, p.ex.: $A = A$, enquanto letras diferentes indicam diferença significativa, p.ex.: $a \neq b$.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 24 – Gráfico do intervalo de confiança (média $\pm$ DP) mostrando a relação entre ambos os grupos nos três períodos



Fonte: Elaboração própria.

5 DISCUSSÃO

A densidade inflamatória e área de granulação da PDO foi maior e levou mais tempo para regredir quando comparado com a FT (7 vs. 15 dias), porém, ao final dos 60 dias não observamos resíduos do PDO ou sinais de degradação tecidual na região que esteve em contato com o implante. O perfil inflamatório em 7 dias foi semelhante nos grupos, exceto pelos plasmócitos – células ativas na identificação de agentes externos¹⁰², que foram encontrados em maior quantidade no grupo PDO.

Este estudo tem algumas limitações. O período de 60 dias foi excessivamente longo para avaliarmos os estágios finais de degradação da membrana de PDO. A descalcificação profunda da órbita só foi possível após reduções seriadas das peças histológicas, e essa manipulação gerou alguns descolamentos entre os planos teciduais dos blocos. Com a movimentação dos implantes, encontrar as regiões de interesse durante a redução das peças anatômicas foi mais complexo que o esperado, isso poderia, em casos mais extremos, comprometer a viabilidade da amostra.

5.1 Ensaios Animais Anteriores

Estudos anteriores utilizaram Coelhos da linhagem *New Zealand* para avaliação histológica pós-reconstruções orbitárias^{95,103–108}. Alguns desses trabalhos optaram por confeccionar defeitos ósseos nas margens orbitárias^{104–108}, parede medial¹⁰³ e assoalho⁹⁵ para avaliar também a sustentação mecânica proporcionada pelos materiais ao conteúdo orbitário. Com a finalidade de isolar a resposta inflamatória apenas à presença do implante, optamos por realizar a menor intervenção cirúrgica possível apenas repousando a membrana de PDO e FT sobre BAM, diminuindo a exposição a variáveis intervenientes e assegurando que a resposta inflamatória encontrada seja resultado controlado e fiel do contato da periórbita com o implante.

A metodologia escolhida para mensuração histométrica da inflamação é heterogênea entre a literatura disponível, além de geralmente utilizarem análises qualitativas.

Costa et al.¹⁰⁸ (2005), após criarem um defeito no rebordo infraorbitário, reconstruíram nove rebordos com silicone e os outros nove com esclera bovina. As

avaliações pós-operatórias realizadas nos períodos de 30, 45 e 60 dias foram qualitativas.

Zheng et al.¹⁰⁴ (2010) avaliaram carga compressiva até a falha e o crescimento ósseo nas reconstruções realizadas com compósito de cimento de fosfato de cálcio e proteína morfogenética óssea humana recombinante por meio de histomorfometria.

Lee & Baek⁹⁵ (2012) usaram contagem de células para avaliar a resposta inflamatória criada sobre uma solução antiadesiva adicionada ao Medpor®.

Görgülü, Akçal e Ugurlu¹⁰⁵ (2016), avaliaram a resposta inflamatória da periórbita ao contato com unha de cadáveres humanos por uma escala de escores para diferentes aspectos da inflamação. Essa escala foi criada por Abramov et al.¹⁰⁹ (2006) e foi originalmente desenvolvida para caracterizar o reparo de feridas em abdome e vagina de coelhos.

Aral et al.¹⁰³ (2017), ao comprar Ácido Poli-L-Lactídeo/Glicólico e Polietileno poroso, utilizaram escalas de escores para avaliação da protusão do conteúdo orbitário visualizada na tomografia pós-operatória e para achados histológicos.

Gu et al.¹⁰⁶ (2020) quantificaram a expressão de VEGF em resposta ao implante de Poli-éter-éter-cetona (PEEK).

Pela heterogeneidade descritiva, não foi possível correlacionar nossos resultados com outros trabalhos. Optamos por utilizar a contagem de células inflamatórias e a mensuração da área de granulação, pois são medidas quantitativas que refletem a extensão e intensidade do reparo tecidual. Essa abordagem permite comparações diretas entre diferentes estudos que utilizem implantes de mesmo diâmetro.

5.2 Principais Preocupações Com a PDO

A literatura traz basicamente duas preocupações relacionadas à PDO em reconstruções orbitárias. A primeira trata-se do questionamento se a estabilidade estrutural é suficiente em força e tempo para permitir o reparo e formação de tecido fibroso denso da periórbita, evitando seu prolapso ao seio maxilar após a absorção do implante. A segunda preocupação é sobre a inflamação causada na periórbita e como esse processo pode interagir com o funcionamento das polias musculares.

5.2.1 Estabilidade estrutural

Muitos trabalhos que avaliam a PDO apresentam resultados conflitantes entre si, mas há um alinhamento quando o assunto é instabilidade mecânica da PDO após determinado período. O primeiro trabalho que temos conhecimento com follow-up de pacientes pós-reconstrução orbitária com PDO foi de Iizuka et al.⁶¹ (1991), os autores perceberam que o globo se tornava mais baixo conforme avançava o processo de absorção da placa. Desde então, há um consenso de restringir a indicação da PDO para fraturas $\leq 2.5\text{cm}^2$ ^{44,59,60,71}.

Apesar da maioria destes autores terem utilizado placas de PDO (PDS ® Ethicon) ao invés das membranas que utilizamos em nosso ensaio, foi possível compreender o motivo da insuficiência mecânica. No período de 15 dias (que em paralelo nos humanos representariam $\cong 45$ dias), as membranas mostraram sinais visuais de degradação estrutural que podem sugerir incapacidade de suporte da órbita, mesmo que essa variável não tenha sido formalmente avaliada neste trabalho.

Por entendermos que a projeção anteroposterior e vertical do olho são sensíveis às pequenas mudanças de volume da cavidade orbitária^{110,111}, a PDO, assim como os demais implantes absorvíveis, não apresentam plausibilidade biológica que sustente sua indicação para reconstruções moderadas ou grandes, ao menos até que novos ensaios bem controlados mostrem o contrário. Inclusive, recentemente foi identificado, com baixa qualidade de evidência mas forte recomendação, que fraturas orbitárias combinadas ou que envolvam pilares de sustentação se beneficiam de reconstruções com implantes rígidos, não absorvíveis e com boa conformação geométrica⁷³.

5.2.2 Resposta biológica

Além da quantificação e identificação das células envolvidas no processo inflamatório, é fundamental considerar também uma avaliação qualitativa da resposta inflamatória. Embora algumas escalas já tenham sido propostas^{99,109}, por entendermos que há uma carência de critérios claros que permitam uma parametrização precisa dos índices que assegurem sua replicabilidade plena,

optamos por não utilizá-las neste trabalho. O que podemos afirmar é que a inflamação decorrente do grupo PDO não mostrou tecido de granulação que causasse reabsorção óssea local, áreas de necrose ou abscesso, reação inflamatória crônica granulomatosa ou sinais de fibrose cicatricial pós absorção.

O significado de haver uma maior quantidade de plasmócitos no grupo PDO em 7 dias requererá uma investigação mais detalhada. Os plasmócitos desempenham papéis variados nos mecanismos das respostas inflamatórias. Além de sua função na identificação de antígenos para eliminação pelas células de defesa, os plasmócitos também são reconhecidos por seu papel regulador no processo imunológico, recebendo, em alguns trabalhos, o termo de “células B reguladoras”, ou “Bregs”^{112,113}.

Apenas uma maior quantidade de plasmócitos não é suficiente para afirmar que isso resultará em uma maior resposta imune em caso de uma segunda exposição, pois essa resposta envolve diversos outros fatores que não foram mensurados neste estudo. Aliás, desconhecemos estudos que expuseram as unidades experimentais à PDO mais de uma vez para comparar as reações entre a primeira e segunda exposição. A compreensão aprofundada da função dos plasmócitos e de sua interação com o processo inflamatório pode fornecer insights valiosos sobre a resposta imune em diferentes contextos experimentais. Ainda, apesar da contagem de células no grupo PDO ser estatisticamente superior ao grupo FT, não foi possível medir o tamanho deste efeito pela ausência de distribuição normal dos dados.

Uma recente revisão sistemática¹¹⁴ buscou evidenciar a segurança e performance dos diferentes implantes de PDO. Os revisores, além das buscas tradicionais nas bases de dados, procuraram por notificações de reações adversas nas bases de dados do FDA Estado-unidense. Os implantes foram divididos em 4 grupos: fios de sutura; placas/malhas; clips/grampos; e parafusos/alfinetes. Foram registrados 16 recalls envolvendo cinco modelos de fios de sutura e um clip vascular, os motivos envolveram majoritariamente problemas com embalagem. Dentre os resultados desfavoráveis avaliados – infecção no sítio cirúrgico, reação inflamatória, reação de corpo estranho, febre e dor pós-operatória, as placas/malhas mantiveram seus índices abaixo de 20%. Em níveis de segurança e performance, as placas/malhas se mantiveram acima dos 80%. Os revisores criaram um score de avaliação para segurança e efetividade com os resultados dos estudos comparativos, e as malhas/placas de PDO se mostraram equivalentes aos demais implantes na média geral.

Por ser totalmente absorvível, é esperado que a PDO gere mais inflamação que o titânio, considerado o padrão ouro em biocompatibilidade. Apesar dessa diferença, a segurança biológica da PDO já foi demonstrada^{114,115}. Embora a PDO para reconstruções orbitárias ainda não tenha sido liberada pelo FDA nos EUA, ela é aprovada para uso na Europa, tendo sido estudada em ensaios clínicos randomizados^{60,71}, coortes retrospectivas⁴⁶, série de casos prospectivo⁶⁸ e estudos observacionais retrospectivos^{44,58}.

Dos trabalhos que temos conhecimento, Kontio et al.⁶⁸ (2001) foi o que obteve maiores índices de inflamação pós reconstrução com PDO visualizados em RNM (50%), mas apenas um paciente (6.25%) apresentou sinais clínicos com necessidade de remoção da placa de PDO. Baumann et al.⁵⁹ (2002) relata apenas um caso de inflamação percebida após um traumatismo de LeFort III com fraturas de parede medial e assoalho reconstruídas com folhas de PDO. Os autores referem que partes da folha de PDO estruíram pela incisão oito semanas após a cirurgia. Em nossa amostra animal, reações inflamatórias clinicamente perceptíveis ou exteriorização dos implantes não foram presenciadas, entretanto, observamos a migração de ambos os implantes (FT e PDO), o que confirma a necessidade de fixação destes implantes.

Outro ponto importante diz respeito ao rompimento da periórbita com ampla exposição da gordura intraconal e lesão do sistema de septos. A degradação gordurosa acontecerá independente do implante utilizado¹¹⁶, mas existe plausibilidade teórica para acreditar ela pode ser exacerbada se exposta à presença de um implante absorvível. Portanto, mesmo que a inflamação seja apenas perimplantar e não progrida para tecidos periorbitários vizinhos como visto neste ensaio, é necessário ter cautela no uso da PDO em casos em que a periórbita se encontre lacerada com ampla exposição da gordura orbital⁵⁹.

5.3 Recomendações Para Estudos Futuros

Considerando as limitações da metodologia empregada e o disposto acima, entendemos que a PDO pode ser considerada com segurança para estudos clínicos controlados em humanos, visando a reconstrução de pequenos defeitos sem necessidade de suporte mecânico e sem ampla exposição da gordura periorbitária, da mesma forma que é utilizado na Europa atualmente.

6 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que, apesar de apresentar uma inflamação de maior área e densidade celular, o processo inflamatório decorrente do PDO não se estendeu aos tecidos periorbitários, não apresentou formação de granulomas, fibroses, necrose tecidual, neoangiogenese patológica com edema e exsudação, reabsorção óssea local, ou alterações clínicas dignas de nota.

REFERÊNCIAS

1. Melione LPR, Mello-Jorge MHP de. Gastos do Sistema Único de Saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(8): 1814–24.
2. Siqueira SP, Lauxen JR, De Conto F, Barbosa Avila VJ. Gastos financeiros do Sistema Único de Saúde em pacientes com traumatismo facial. *Rev Ciências Médicas e Biológicas*. 2016; 15(1): 27–33.
3. Marola LHG, Cassol J, Burigo F, Bomente FF, Chiarelli M. Etiologia do trauma facial: uma análise aprofundada entre 2016 e 2019 em Florianópolis/SC. *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac*. 2021; 21(3): 12–8.
4. Deus DP de, Pinho K, Teixeira AL de S. Levantamento epidemiológico das fraturas faciais no Hospital Regional de Urgência e Emergência de Presidente Dutra - MA. *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac*. 2015; 15(3): 15–20.
5. Silva JJ de L, Lima AAAS, Melo IFS, Maia RCL, Pinheiro Filho TR de C. Trauma facial: análise de 194 casos. *Rev Bras Cir Plástica*. 2011; 26(1): 37–41.
6. Lopes ALC, Rangel CLG, Paiva KG, Camara THQ, Ferreira MÂF. Prevalência dos traumas buco-faciais em pacientes atendidos no Hospital Walfredo Gurgel (Natal-Rio Grande do Norte). *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac*. 2011; 11(2): 123–30.
7. Marques AC, Guedes LJ, Sizenando RP. Incidência e etiologia das fraturas de face na região de Venda Nova – Belo Horizonte, MG – Brasil. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(4): 500–2.
8. Carvalho TBO, Cancian LRL, Marques CG, Piatto VB, Maniglia JV, Molina FD. Six years of facial trauma care: an epidemiological analysis of 355 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76(5): 565–74.
9. Junior JCM, Keim FS, Helena ET de S. Epidemiological characteristics of trauma patients maxillofacial surgery at the Hospital Geral de Blumenau SC from 2004 to 2009. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 14(2): 192–8.
10. Cavalcante JR, Guimarães KB, Vasconcelos BC do E, Vasconcellos RJ de H. Estudo epidemiológico dos pacientes atendidos com trauma de face no Hospital Antônio Targino - Campina Grande/Paraíba. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009; 75(5): 628–33.
11. Cavalcanti AL, de Lima IJD, Leite RB. Perfil dos pacientes com fraturas maxilo-faciais atendidos em um hospital de emergência e trauma, João Pessoa, PB, Brasil. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2009; 9(3): 339–45.
12. Silva JJ de L, Lima AAAS, Torres SM. Fraturas de face: análise de 105 casos. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac*. 2009; 12(1): 16–20.

13. Motta MM. Análise epidemiológica das fraturas faciais em um hospital secundário. *Rev Bras Cir Plást.* 2009; 24(2): 162–9.
14. Faverani LP, Jardim ÉCG, Gulinelli JL, Queiroz TP, Panzarini SR, Garcia Júnior IR, et al. Traumas faciais : estudo retrospectivo de 1190 casos na região de Araçatuba. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2009; 38(1): 22–5.
15. Pereira Marques N, Marzola C, Pastori CM, Toledo Filho JL, Zorzetto DLG, Capelari MM, et al. Etiologia e incidências das fraturas faciais no serviço de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do Hospital de Base de Bauru - São Paulo - Brasil. *Rev Odontol.* 2014; 14(2): 73–86.
16. Pereira MD, Krenski T, Santos R de A, Ferreira LM. Trauma craniofacial: perfil epidemiológico de 1223 fraturas atendidas entre 1999 e 2005 no Hospital São Paulo – UNIFESP-EPM. *Rev Soc Bras Cir Craniomaxilofac.* 2008; 11(2): 47–50.
17. Maliska MC de S, Júnior SML, Gil JN. Analysis of 185 maxillofacial fractures in the state of Santa Catarina, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23(3): 268–74.
18. Menezes MM, Yui KCK, Araujo MAM, Valera MC. Prevalência de traumatismos maxilo-faciais e dentais em pacientes atendidos no pronto-socorro municipal de São José Dos Campos/SP. *Rev Odonto Ciência.* 2007; 22(57): 210–6.
19. Macedo JLS de, Camargo LM De, Almeida PF de, Rosa SC. Perfil epidemiológico do trauma de face dos pacientes atendidos no pronto socorro de um hospital público. *Rev Col Bras Cir.* 2008; 35(1): 9–13.
20. Montovani JC, Campos LMP De, Gomes MA, Moraes VRS De, Ferreira FD, Nogueira EA. Etiologia e incidência das fraturas faciais em adultos e crianças: experiência em 513 casos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006; 72(2): 235–41.
21. Brasileiro BF, Passeri LA. Epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Brazil: a 5-year prospective study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006; 102(1): 28–34.
22. Rodrigues FHOC, Miranda ES de, Souza VE de M e, Castro VM de, Oliveira DRF de, Leão CEG. Avaliação do trauma bucomaxilofacial no Hospital Maria Amélia Lins da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. *Rev Soc Bras Cir Plást.* 2006; 21(4): 211–6.
23. Falcão MFL, Segundo AVL, Silveira MMF. Estudo epidemiológico de 1758 fraturas faciais tratadas no Hospital da Restauração, Recife/PE. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2005; 5(3): 65–72.
24. Portolan M, Torriani MA. Estudo de prevalência das fraturas buco-maxilo-faciais na região de Pelotas. *Rev Odonto Ciência.* 2005; 20(47): 63–8.
25. Leite Segundo AV, Campos MV de S, Vasconcelos BC do E. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de fraturas faciais. *Rev Ciênc Méd.* 2005; 14(4): 345–50.

26. Bortoli MM de, Eidt JMS, Engelmann JL, Rocha FD, Conto F de. Trauma maxilofacial: avaliação de 1385 casos de fraturas de face na cidade de Passo Fundo-RS. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2014; 14(2): 87–94.
27. Wulkan M, Parreira Junior JG, Botter DA. Epidemiologia do trauma facial. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; 51(5): 290–5.
28. Krause RG da S, Silva Júnior AN, Schneider LE, Aguiar RC de, Smidt R. Etiologia e incidência das fraturas faciais: estudo prospectivo de 108 pacientes. *R Ci méd biol.* 2004; 3(2): 188–93.
29. Camarini ET, Pavan AJ, Iwaki Filho L, Barbosa CEB. Estudo epidemiológico dos traumatismos bucomaxilofaciais na região metropolitana de Maringá-PR entre os anos de 1997 e 2003. *Rev Cir e Traumatol Buco-Maxilo-Facial.* 2004; 4(2): 131–5.
30. Chrcanovic BR, Freire-Maia B, Souza LN de, Araújo V de O, Abreu MHNG de. Facial fractures: a 1-year retrospective study in a hospital in Belo Horizonte. *Braz oral res.* 2004; 18(4): 322–8.
31. Rebellato NLB. Análise epidemiológica das fraturas faciais em um serviço da cidade de Curitiba-PR, de janeiro de 1986 a dezembro de 2000. Universidade Estadual de Campinas; 2003.
32. Silva JJ da, Nascimento MMM do, Machado RA. Perfil dos traumatismos maxilofaciais no serviço de CTBMF do Hospital Da Restauração – Recife – PE. *Int J Dent.* 2003; 2(2): 244–9.
33. Claro FA. Prevalência de fraturas maxilo-faciais na cidade de Taubaté: revisão de 125 casos. *Rev biociênc.* 2003; 9(4): 31–7.
34. Cavalcanti AV, Cavalcante JR, Cavalcanti AL. Fraturas faciais em pacientes atendidos no Hospital Antonio Targino - PB. *Rev facul Odont.* 2003; 9(1): 52–6.
35. Guidi M de C, Amaral CMR do. Estudo retrospectivo das fraturas faciais atendidas pela disciplina de cirurgia plástica da FCM - UNICAMP no período de maio de 1994 a maio de 2001. Universidade Estadual de Campinas; 2002.
36. Mota VC, Aguiar EG de, Dutra CEA. Levantamento sobre os atendimentos de trauma facial realizado em hospital de pronto socorro. *RGO.* 2001; 49(4): 187–90.
37. Gonzaga F, Santos AMB. Estudo dos traumas de face atendidos e tratados cirurgicamente no Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes, no ano de 2012. Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
38. Scannavino FLF, Santos F de S dos, Novo Neto JP, Novo LP. Epidemiological analysis of maxillofacial trauma of an emergency service. *Rev Cir e Traumatol Buco-Maxilo-Facial.* 2013; 13(4): 95–100.

39. Noronha Filho OL de, Valente C, Kozlowski K. Etiologia e incidência das fraturas faciais: análise de 152 casos. *Rev da Univ Val do Rio Verde*. 2012; 10(1): 117–23.
40. Oliveira JCS de, Bastos EG, Rabêlo Júnior PMS, Rabêlo LRS, Camelo J. Fraturas faciais no Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís – MA. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2011; 11(4): 97–102.
41. Freitas DA, Caldeira LV, Pereira ZM, Silva ADM, Freitas VA, Antunes SLNO. Estudo epidemiológico das fraturas faciais ocorridas na cidade de Montes Claros/MG. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2009; 38(2): 113–5.
42. Stolz ASB, Meller FB, Quesada GA, Bergoli C, Escobar CAB, Martins EM. Análise epidemiológica de fraturas bucomaxilofaciais em pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria-HUSM : um estudo retrospectivo. *Rev Odontol Bras Cent*. 2011; 20(53): 129–35.
43. Gunarajah DR, Samman N. Biomaterials for repair of orbital floor blowout fractures: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(3): 550–70.
44. Gierloff M, Karl Seeck NG, Springer I, Becker S, Kandzia C, Wiltfang J. Orbital floor reconstruction with resorbable polydioxanone implants. *J Craniofac Surg*. 2012; 23(1): 161–4.
45. Holtmann H, Eren H, Sander K, Kübler NR, Handschel J. Orbital floor fractures - short- and intermediate-term complications depending on treatment procedures. *Head Face Med*. 2016; 12(1): 1–6.
46. Beck-Broichsitter BE, Acar C, Kandzia C, Jochens A, Wiltfang J, Becker ST. Reconstruction of the orbital floor with polydioxanone: a long-term clinical survey of up to 12 years. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53(8): 736–40.
47. Dubois L, Steenen SA, Gooris PJJ, Mourits MP, Becking AG. Controversies in orbital reconstruction - I. defect-driven orbital reconstruction: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44(3): 308–15.
48. Kunz C, Sigron GR, Jaquiéry C. Functional outcome after non-surgical management of orbital fractures-the bias of decision-making according to size of defect: critical review of 48 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 51(6): 486–92.
49. Dubois L, Steenen SA, Gooris PJJ, Mourits MP, Becking AG. Controversies in orbital reconstruction - II. timing of post-traumatic orbital reconstruction: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 44(4): 433–40.
50. Kontio R, Lindqvist C. Management of Orbital Fractures. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009; 21(2): 209–20.
51. Hawes MJ, Dortzbach RK. Surgery on orbital floor fractures: influence of time of repair and fracture size. *Ophthalmology*. 1983; 90(9): 1066–70.

52. Dal Canto AJ, Linberg J V. Comparison of orbital fracture repair performed within 14 days versus 15 to 29 days after trauma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(6): 437–43.
53. Ben Simon GJ, Syed HM, McCann JD, Goldberg RA. Early versus late repair of orbital blowout fractures. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009; 40(2): 141–8.
54. Dubois L, Steenen SA, Gooris PJJ, Bos RRM, Becking AG. Controversies in orbital reconstruction - III. biomaterials for orbital reconstruction: a review with clinical recommendations. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 45(1): 41–50.
55. Nowinski D, Messo E, Hedlund A. Treatment of orbital fractures: evaluation of surgical techniques and materials for reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2010; 21(4): 1033–7.
56. Kontio RK, Laine P, Salo A, Paukku P, Lindqvist C, Suuronen R. Reconstruction of internal orbital wall fracture with iliac crest free bone graft: clinical, computed tomography, and magnetic resonance imaging follow-up study. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118(6): 1365–74.
57. Mok D, Lessard L, Cordoba C, Harris PG, Nikolis A. A review of materials currently used in orbital floor reconstruction. *Can J Plast Surg*. 2004; 12(03): 134–40.
58. Jank S, Emshoff R, Schuchter B, Strobl H, Brandlmaier I, Norer B. Orbital floor reconstruction with flexible Ethisorb patches: a retrospective long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(1): 16–22.
59. Baumann A, Burggasser G, Gauss N, Ewers R. Orbital floor reconstruction with an alloplastic resorbable polydioxanone sheet. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31(4): 367–73.
60. Dietz A, Dacho A, Althof F, Ziegler CM, Kolling G, H VB, et al. Effectiveness of a new perforated 0.15 mm poly-p-dioxanon-foil versus titanium-dynamic mesh in reconstruction of the orbital floor. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2001; 29(2): 82–8.
61. Iizuka T, Mikkonen P, Paukku P, Lindqvist C. Reconstruction of orbital floor with polydioxanone plate. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1991; 20(2): 83–7.
62. Bourry M, Hardouin JB, Fauvel F, Corre P, Lebranchu P, Bertin H. Clinical evaluation of the efficacy of materials used for primary reconstruction of orbital floor defects: meta-analysis. *Head Neck*. 2020; 43(2): 679–90.
63. Steinmassl O, Laimer J, Offermanns V, Wildauer M, Steinmassl PA, Grams AE, et al. Clinical outcome following surgical repair of small versus large orbital floor fractures using polyglactin 910/polydioxanone (Ethisorb®). *Materials (Basel)*. 2020; 13(1): 1–12.
64. Ramesh S, Hubschman S, Goldberg R. Resorbable implants for orbital fractures: a systematic review. *Ann Plast Surg*. 2018; 81(3): 372–9.

65. Azzi J, Azzi AJ, Cugno S. Resorbable material for pediatric orbital floor reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2018; 29(7): 1693–6.
66. Valente L, Tieghi R, Elia G, Galiè M. Orbital fractures in childhood. *Ann Maxillofac Surg*. 2019; 9(2): 403–6.
67. Jaquiéry C, Aeppli C, Cornelius P, Palmowsky A, Kunz C, Hammer B. Reconstruction of orbital wall defects: critical review of 72 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 36(3): 193–9.
68. Kontio R, Suuronen R, Salonen O, Paukku P, Konttinen YT, Lindqvist C. Effectiveness of operative treatment of internal orbital wall fracture with polydioxanone implant. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 30(4): 278–85.
69. Birkenfeld F, Behrens E, Kern M, Gassling V, Wiltfang J. Mechanical properties of collagen membranes: are they sufficient for orbital floor reconstructions? *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2015; 43(2): 260–3.
70. Winnand P, Ooms M, Ayoub N, Schick D, Paulßen von Beck F, Hölzle F, et al. The impact of polydioxanone (PDS) foil thickness on reconstruction of the orbital geometry after isolated orbital floor fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024;
71. Becker ST, Terheyden H, Fabel M, Kandzia C, Möller B, Wiltfang J. Comparison of collagen membranes and polydioxanone for reconstruction of the orbital floor after fractures. *J Craniofac Surg*. 2010; 21(4): 1066–8.
72. Büchel P, Rahal A, Seto I, Iizuka T. Reconstruction of orbital floor fracture with polyglactin 910/polydioxanone patch (Ethisorb): A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63(5): 646–50.
73. Marola LHG, Torres LHS, Mochizuki Junior C, Marinho BD, Chiarelli M, Pereira Filho VA. What solid evidence do systematic reviews provide about post-traumatic orbital reconstruction materials? An overview of systematic reviews. *Rev Científica Multidiscip Núcleo do Conhecimento*. 2024; 1(7): 47–81.
74. Ellis E, Messo E. Use of nonresorbable alloplastic implants for internal orbital reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(7): 873–81.
75. Potter JK, Malmquist M, Ellis E. Biomaterials for reconstruction of the internal orbit. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012; 24(4): 609–27.
76. Hirota M, Ikeda T, Tabuchi M, Nakagawa K, Park W, Ishijima M, et al. Bone generation profiling around photofunctionalized titanium mesh. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(1): 73–86.
77. Kirby EJ, Turner JB, Davenport DL, Vasconez HC. Orbital floor fractures: outcomes of reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2011; 66(5): 508–12.
78. Avashia YJ, Sastry A, Fan KL, Mir HS, Thaller SR. Materials used for reconstruction after orbital floor fracture. *J Craniofac Surg*. 2012; 23(1): 1991–7.

79. Foletti JM, Scolozzi P. Severe distortion of an orbital titanium mesh implant after recurrent facial trauma: a potential threat to the orbital contents? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 55(8): 836–8.
80. Foletti JM, Martinez V, Haen P, Godio-Raboutet Y, Guyot L, Thollon L. Finite element analysis of the human orbit. Behavior of titanium mesh for orbital floor reconstruction in case of trauma recurrence. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018; 120(2): 91–4.
81. Kruber D, Hierl T, Doerfler HM, Huempfner-Hierl H, Krause M. Preforming of polydioxanone sheets for orbital wall fractures – a technical note. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018; 46(7): 1159–61.
82. Roul-Yvonnet F, Tabchouri N, Cassier S, Constantinescu G, Vazquez MP, Picard A, et al. Children orbital floor fracture: retrospective study, about 34 cases. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012; 57(3): 240–4.
83. Blake F, Blessmann M, Smeets R, Friedrich R, Schmelzle R, Heiland M, et al. Long-term follow-up of blowout fractures of the orbital floor reconstructed with a polyglactin 910/PDS implant. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011; 37(6): 609–13.
84. van Steensel S, van den Hil LCL, Bloemen A, Gijbels MJ, Breukink SO, Melenhorst J, et al. Prevention of incisional hernia using different suture materials for closing the abdominal wall: a comparison of PDS, Vicryl and Prolene in a rat model. *Hernia*. 2019; 24(1): 67–78.
85. Tobias KM, Kidd CE, Mulon PY, Zhu X. Tensile properties of synthetic, absorbable monofilament suture materials before and after incubation in phosphate-buffered saline. *Vet Surg*. 2020; 49(3): 550–60.
86. Suh DH, Jang HW, Lee SJ, Lee WS, Ryu HJ. Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatologic Surg*. 2015; 41(6): 720–5.
87. Christgau M, Bader N, Felden A, Gradl J, Wenzel A, Schmalz G. Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanone (PDS) membrane: a 24-month split-mouth study. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(8): 710–23.
88. Dörfer CE, Kim TS, Steinbrenner H, Holle R, Eickholz P. Regenerative periodontal surgery in interproximal intrabony defects with biodegradable barriers. *J Clin Periodontol*. 2000; 27(3): 162–8.
89. Eickholz P, Kim T, Steinbrenner H, Dörfer C, Holle R. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers: intrabony defects and class II furcations. *J Periodontol*. 2000; 71(6): 999–1008.
90. Al-Asousi F, Okpaleke C, Dadgostar A, Javer A. The use of polydioxanone plates for endoscopic skull base repair. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31(2): 122–6.

91. Kim S, Yang H, Kim TK, Jeong JY, Shin C, Oh SH. In vitro and in vivo biocompatibility and degradability evaluation of modified polydioxanone plate. *J Craniofac Surg*. 2020; 31(7): 2059–62.
92. Kontio R. Treatment of orbital fractures: The case for reconstruction with autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(7): 863–8.
93. Gosau M, Schöneich M, Draenert FG, Ettl T, Driemel O, Reichert TE. Retrospective analysis of orbital floor fractures-complications, outcome, and review of literature. *Clin Oral Investig*. 2011; 15(3): 305–13.
94. du Sert NP, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The arrive guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *Plos Biol*. 2020; 18(7): 1–12.
95. Lee JM, Baek S. Antiadhesive effect of mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose after blow-out fracture repair. *J Craniofac Surg*. 2012; 23(6): 1878–83.
96. Olfert E, Cross B, Mc William A. Guide to the care and use of experimental animals. 2º. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA, editors. Vol. 1. Ottawa; 2020. 209 p.
97. Calasans-maia MD, Monteiro ML, Áscoli FO, Granjeiro JM. The rabbit as an animal model for experimental surgery. *Acta Cirúrgica Bras*. 2009; 24(4): 325–8.
98. BRASIL Ministério da Ciência T e I. Diretriz da Prática de Eutanásia do CONCEA. Resolução Normativa CONCEA nº 37, de 15.02.2018 Brasília/DF - 2015 - BRASIL; 2023 p. 1–54.
99. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol*. 1990; 136(6): 1235–46.
100. Bassi APF, Bizelli VF, Mendes Brasil LF, Pereira JC, Al-Sharani HM, Momesso GAC, et al. Is the bacterial cellulose membrane feasible for osteopromotive property? *Membranes*. 2020; 10(9): 1–15.
101. Brown M, Lowe DG. Automatic panoramic image stitching automatic 2D stitching. *Int J Comput Vis*. 2007; 74(1): 59-73.
102. Allen HC, Sharma P. Histology, Plasma Cells. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2024
103. Aral AM, Özmen S, Uygur S, Kaya B, Coskun N, Ömeroglu S, et al. Comparison of resorbable mesh (poly l-lactide/glycolic acid) and porous polyethylene in orbital floor fractures in an experimental model. *Plast Surg*. 2017; 25(3): 163–70.
104. Zheng YX, Wang J, Lin HT, Li L. Reconstruction of orbital defect in rabbits with composite of calcium phosphate cement and recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(24): 3658–62.

105. Görgülü T, Akçal A, Uğurlu K. Use of human nail for reconstruction of the orbital floor: an experimental study in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 54(6): 664–8.
106. Gu RD, Xiao F, Wang L, Sun KJ, Chen LL. Biocompatibility of polyetheretherketone for the treatment of orbital bone defects. *Int J Ophthalmol.* 2020; 13(5): 725–30.
107. Ho Han H, Yun S, Won JY, Lee JS, Kim KJ, Park KH, et al. Orbital wall reconstruction in rabbits using 3D printed polycaprolactone- β -tricalcium phosphate thin membrane. *Mater Lett.* 2018; 218: 280–4.
108. Costa JMC, Patrocínio LG, Rossi R de, Amorim ÂBC, Patrocínio JA. Utilização da esclera bovina para correção de fratura em assoalho de órbita de coelhos bovine sclerae graft for orbital floor fracture in rabbits. *Arq Otorrinolaringol.* 2005; 9(3): 181–9.
109. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJR, Alshahrour A, et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 80–6.
110. van Leeuwen AC, Ong SH, Vissink A, Grijpma DW, Bos RRM. Reconstruction of orbital wall defects: recommendations based on a mathematical model. *Exp Eye Res.* 2012; 97(1): 10–8.
111. Ploder O, Klug C, Voracek M, Burggasser G, Czerny C. Evaluation of computer-based area and volume measurement from coronal computed tomography scans in isolated blowout fractures of the orbital floor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(11): 1267–72.
112. Neta R, Salvin SB. Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity. *J Immunol.* 1974; 113(6): 1716–25.
113. Ben Nasr M, Usuelli V, Seelam AJ, D'Addio F, Abdi R, Markmann JF, et al. Regulatory B Cells in Autoimmune Diabetes. *J Immunol.* 2021; 206(6): 1117–25.
114. Martins JA, Lach AA, Morris HL, Carr AJ, Mouthuy PA. Polydioxanone implants: a systematic review on safety and performance in patients. *J Biomater Appl.* 2019; 34(7): 902–16.
115. Saska S, Pilatti L, De Sousa Silva ES, Nagasawa MA, Câmara D, Lizier N, et al. Polydioxanone-based membranes for bone regeneration. *Polymers (Basel).* 2021; 13(11): 1685–97.
116. Parameswaran A, Marimuthu M, Panwar S, Hammer B. Orbital Fractures. In: *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.* 2021. p. 1201–50.

ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

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 Projeto de Pesquisa intitulado **"Aplicabilidade da folha de polidioxanona para reconstrução de fraturas do assoalho orbitário – um estudo em animais"**, Processo FOA nº 0639-2021, sob responsabilidade de Ana Paula Farnezi Bassi apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 24 de Fevereiro de 2022.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 08 de Janeiro de 2024.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 08 de Fevereiro de 2024.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Applicability of polydioxanone sheet for orbital fractures reconstruction – an animal study"**, Protocol FOA nº 0639-2021, under the supervision of Ana Paula Farnezi Bassi presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on February 24, 2022.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: January 08, 2024.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: February 08, 2024.

Prof. Dr. João Carlos Callera
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

ANEXO B – CHECKLIST ARRIVE 2.0

The ARRIVE Essential 10

These items are the basic minimum to include in a manuscript. Without this information, readers and reviewers cannot assess the reliability of the findings.

Item	Recommendation	Section/line number, or reason for not reporting
Study design	1 For each experiment, provide brief details of study design including: - The groups being compared, including control groups. If no control group has been used, the rationale should be stated. - The experimental unit (e.g., a single animal, litter, or cage of animals).	✓ Pag. 21 - Figura 5
Sample size	2 - Specify the exact number of experimental units allocated to each group, and the total number in each experiment. Also indicate the total number of animals used. - Explain how the sample size was decided. Provide details of any <i>a priori</i> sample size calculation, if done.	✓ Pag. 21 - Figura 5 Pag. 20 – Cálculo amostral
Inclusion and exclusion criteria	3 - Describe any criteria used for including and excluding animals (or experimental units) during the experiment, and data points during the analysis. Specify if these criteria were established <i>a priori</i>. If no criteria were set, state this explicitly. - For each experimental group, report any animals, experimental units or data points not included in the analysis and explain why. If there were no exclusions, state so. - For each analysis, report the exact value of <i>n</i> in each experimental group.	✓ Pag. 21 – Seleção da amostra
Randomization	4 - State whether randomization was used to allocate experimental units to control and treatment groups. If done, provide the method used to generate the randomization sequence. - Describe the strategy used to minimize potential confounders such as the order of treatments and measurements, or animal/cage location. If confounders were not controlled, state this explicitly.	✓ Pag. 22 – Seleção da amostra
Blinding	5 Describe who was aware of the group allocation at the different stages of the experiment (during the allocation, the conduct of the experiment, the outcome assessment, and the data analysis).	⚠ Pag. 27 – Seleção da amostra
Outcome measures	6 - Clearly define all outcome measures assessed (e.g., cell death, molecular markers, or behavioral changes). - For hypothesis-testing studies, specify the primary outcome measure, i.e., the outcome measure that was used to determine the sample size.	✓ Pag. 28 – 31 Análise histológica Análise estatística
Statistical methods	7 - Provide details of the statistical methods used for each analysis, including software used. - Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach, and what was done if the assumptions were not met.	✓ Pag. 30 – 31 Análise estatística

Experimental animals	8	a. Provide species-appropriate details of the animals used, including species, strain and substrain, sex, age, or developmental stage, and, if relevant, weight. b. Provide further relevant information on the provenance of animals, health/immune, status, genetic modification status, genotype, and any previous procedures.	 Pag. 21 – Seleção da amostra
Experimental procedures	9	For each experimental group, including controls, describe the procedures in enough detail to allow others to replicate them, including: a. What was done, how it was done and what was used. b. When and how often. c. Where (including detail of any acclimatization periods). d. Why (provide rationale for procedures).	 Pag. 21 – 26 Seleção da amostra Procedimento cirúrgico
Results	10	For each experiment conducted, including independent replications, report: a. Summary/descriptive statistics for each experimental group, with a measure of variability where applicable (e.g., mean and SD, or median and range). b. If applicable, the effect size with a confidence interval.	 Pag. 33 – Resultados

The Recommended Set

These items complement the Essential 10 and add important context to the study. Reporting the items in both sets represents best practice.

Item	Recommendation	Section/line number, or reason for not reporting
Abstract	11 Provide an accurate summary of the research objectives, animal species, strain, and sex, key methods, principal findings, and study conclusions.	✓ Pag. 7 – 8 Resumo/Abstract
Background	12 a. Include sufficient scientific background to understand the rationale and context for the study and explain the experimental approach. b. Explain how the animal species and model used address the scientific objectives and, where appropriate, the relevance to human biology.	✓ Pag. 10 – 18 Pag. 46 – 47 Resumo/Abstract Ensaaios animais anteriores
Objectives	13 Clearly describe the research question, research objectives and, where appropriate, specific hypotheses being tested.	✓ Pag. 20 Material e método
Ethical statement	14 Provide the name of the ethical review committee or equivalent that has approved the use of animals in this study, and any relevant license or protocol numbers (if applicable). If ethical approval was not sought or granted, provide a justification.	✓ Pag. 20 Material e método
Housing and husbandry	15 Provide details of housing and husbandry conditions, including any environmental enrichment.	✓ Pag. 21 – 22 Seleção da amostra
Animal care and monitoring	16 a. Describe any interventions or steps taken in the experimental protocols to reduce pain, suffering, and distress. b. Report any expected or unexpected adverse events. c. Describe the humane endpoints established for the study, the signs that were monitored and the frequency of monitoring. If the study did not have humane endpoints, state this.	✓ Pag. 25 – 26 Procedimento cirúrgico Eutanásia
Interpretation/scientific implications	17 a. Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature. b. Comment on the study limitations including potential sources of bias, limitations of the animal model, and imprecision associated with the results.	✓ Pag. 46 – 50 Discussão
Generalizability/translation	18 Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to generalize to other species or experimental conditions, including any relevance to human biology (where appropriate).	✓ Pag. 46 – 50 Discussão
Protocol registration	19 Provide a statement indicating whether a protocol (including the research question, key design features, and analysis plan) was prepared before the study, and if and where this protocol was registered.	✗ Não realizado

Data access	20	Provide a statement describing if and where study data are available.	 Os dados estão no texto
Declaration of interests	21	a. Declare any potential conflicts of interest, including financial and non-financial. If none exist, this should be stated. b. List all funding sources (including grant identifier) and the role of the funder(s) in the design, analysis, and reporting of the study.	 Página 6 Agradecimentos  Pag. 7 – 8 Resumo/Abstract

Não autorizo a publicação deste trabalho pelo prazo de 2 anos após a data de defesa.

Direitos de publicação reservados ao autor.

Araraquara, 30 de agosto de 2024

Luiz Henrique Godoi Marola