

João Paulo Bonardi

**Estudo clínico prospectivo, randomizado do tipo
“Split mouth” do aumento ósseo em enxertos
sinusais realizados com o fosfato de cálcio bifásico**

**Araçatuba – SP
2020**

João Paulo Bonardi

**Estudo clínico prospectivo, randomizado do tipo
“Split mouth” do aumento ósseo em enxertos
sinusais realizados com o fosfato de cálcio bifásico**

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

Orientador: Prof. Adj. Eduardo Hochuli Vieira

**Araçatuba – SP
2020**

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

B699e Bonardi, João Paulo.
Estudo clínico prospectivo, randomizado do tipo “Split
mouth” do aumento ósseo em enxertos sinusais
realizados com o fosfato de cálcio bifásico /
João Paulo Bonardi. - Araçatuba, 2020
58 f. :7 il. ;6 tab.

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

1. Seio maxilar 2. Osso autógeno 3. Substitutos ósseos
I. T.

Black D7
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550



DEDICATÓRIA



Esta conquista é dedicada à base que me deu forças e todo apoio para chegar até aqui: **a Deus e a toda minha família, tanto aos que estão presentes quanto aos que nos deixou saudades,**

Ao meu avô “Miro” (Valdomiro Bonardi), um homem especial, um exemplo de vida a ser seguido. O senhor nos ensinou a humildade, honestidade, companheirismo, sempre ajudar ao próximo quando tiver oportunidade e a ter calma para encarar os obstáculos, pois tudo nessa vida se resolve de um jeito ou de outro.

À minha avó “Tilde” (Anezia Erotides de Souza Manoel), uma mulher guerreira, trabalhadora, sempre disposta a ajudar a todos. Obrigado por todo carinho e dedicação e por sempre acreditar em meu potencial.

À minha avó “Lena” (Maria Helena Manoel Bonardi), mulher forte, religiosa, sempre disposta a ajudar. A senhora me ensinou a amar e acreditar em Deus, que me ajuda a cada dia. Suas orações tem muita força! Apesar do momento duro que esta passando, ainda assim acredito que continua rezando em seu pensamento e gerando energias positivas para toda família. Obrigado por sempre rezar por mim e por sempre estar torcendo por minhas vitórias.

Ao meu pai (Valdomiro Bonardi Júnior), meu herói, um homem honesto e trabalhador, amoroso com sua família, sempre a defendendo de tudo e de todos. O senhor me ensinou a ser um homem honesto, com caráter e dignidade.

À minha mãe (Eliana dos Santos Bonardi), sempre dedicada à família principalmente a seus filhos. A senhora me ensinou a amar e acreditar em meus sonhos.

À minha irmã (Viviane Bonardi Andreoli), que sempre torceu pelas minhas conquistas. Além de minha irmã, você sempre foi minha amiga e companheira.

À minha esposa (Fabiula Favareto), mulher de coragem, caráter, guerreira, amorosa e um exemplo de mãe. Você é o meu porto seguro, o alicerce para as minhas conquistas. Sempre me apoiando, me incentivando e acreditando em meu potencial. Obrigado por existir em minha vida!

Ao meu filho (João Lucas Bonardi), Meu pequeno menino moço, tão carinhoso, arteiro, carismático e muito inteligente. Você é a melhor coisa que aconteceu em minha vida! Meu estímulo para querer ir além.

Amo muito a todos vocês!



AGRADECIMENTOS

ESPECIAIS



Agradecimentos Especiais

Ao Pai Celestial (o nosso Deus) que a cada dia me mostra o caminho a ser seguido, que é árduo, repletos de obstáculos, mas me dá forças para sempre superá-los e seguir em frente. Obrigado meu Deus por proporcionar mais esta conquista!

Ao meu orientador, Prof. Adj. Eduardo Hochuli Vieira. Grande professor e cirurgião. Sempre atencioso e disposto a ajudar no que for preciso. Obrigado por toda a confiança e dedicação.

A todos os Professores que passaram pela minha vida que contribuíram diretamente na construção de todo meu conhecimento.

Ao amigo Rodrigo dos Santos Pereira, por todas as dicas, parcerias e ajuda não só neste mais em muitos outros trabalhos.

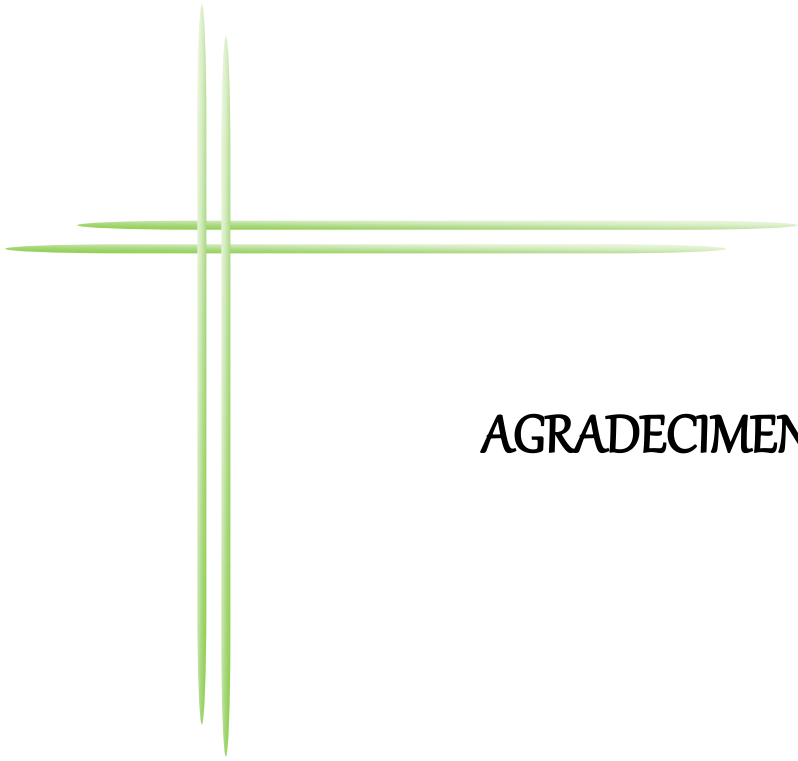
Aos amigos Leonardo de Freitas Silva, Valthierre Nunes de Lima, Erik Neiva Ribeiro de Carvalho Reis, Gustavo António Correa Momesso, Pedro Henrique Silva Gomes Ferreira, Bruno Mendes e Jadison Junio Confort por toda ajuda e parceria em vários trabalhos que graças a Deus geraram algumas publicações.

Aos amigos da pós-graduação do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada da FOA, por toda ajuda e amizade.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da Bolsa de Doutorado durante todo período do curso. Meus sinceros agradecimentos por promover o apoio financeiro e com isso, permitir que fosse possível a realização do Doutorado.

À **EMFILS (Medens)** pela doação de todos os implantes e componentes protéticos que permitiu a reabilitação de todos os pacientes participantes da pesquisa, à **Eincobio** pela doação do **OSTEOSYNT** (Fosfato de cálcio bifásico), material de enxerto que foi analisado no presente estudo e **aos pacientes** participantes do estudo que confiaram e contribuíram significativamente para a construção de conhecimento. Obrigado pela colaboração significativa permitindo a execução e conclusão deste estudo.





AGRADECIMENTOS



Agradecimentos

À Escola Estadual Dolores Belem Novaes e aos meus professores de colegial, que proporcionaram o início de meus estudos e tem uma parcela em minha formação.

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP, pela oportunidade de realização do curso de graduação e minha iniciação na Odontologia.

À Clínica Odontológica Universitária e Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná – UEL e aos professores da Residência em CTBMF, pela oportunidade de realização do curso de residência e ter me iniciado na CTBMF.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, pela realização do curso de mestrado e a possibilidade da realização do doutorado, por todo o acolhimento que nos faz sentirmos em casa desde a primeira semana.

Aos funcionários da Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP pela disponibilidade e paciência em todas as etapas do Mestrado. Pelo trabalho honesto e sempre ágil.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pela prontidão em nos atender e carinho.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada (Marco, Paulo, Renato). Muito obrigado pelo carinho e respeito.

Aos colegas da pós-graduação de Odontologia, nas demais áreas, pelo respeito e ajuda.



“Nada é impossível para aquele que persiste.”

(Alexandre O grande)

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

(Charles Chaplin)





RESUMO E ABSTRACT



Bonardi JP. Estudo clínico prospectivo, randomizado do tipo “Split mouth” do aumento ósseo em enxertos sinusais realizados com o fosfato de cálcio bifásico [tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista; 2020.

RESUMO

Objetivos: Avaliar e comparar o comportamento do Fosfato de Cálcio Bifásico (FCB) na forma granulada e em pasta enxertados em seios maxilares de humanos, através da análise histomorfométrica e imunoistoquímica. **Metodologia:** Este estudo é do tipo Split mouth com randomização controlada, em que 10 pacientes participaram do estudo, 10 seios maxilares foram enxertados com FCB na forma de pasta e 10 com FCB na forma de grânulos. Aos 6 meses após a enxertia, foi colhida a biópsia para as análises histomorfométrica e imunoistoquí

mica. O teste de normalidade mostrou resultados paramétricos para todas as análises, portanto foi aplicado o teste t. **Resultados:** A média de quantidade de tecido ósseo foi de $1923705,9 \pm 364393 \mu\text{m}^2$ para o grupo Grânulos e $1532468,7 \pm 334892 \mu\text{m}^2$ para o grupo Pasta ($p=0,0223$), a média da quantidade de biomaterial foi de $1468571 \pm 230879 \mu\text{m}^2$ para o grupo Grânulos e $1658428 \pm 122324 \mu\text{m}^2$ (38,60%) para o grupo Pasta ($p=0,0338$) e a média da quantidade de tecido mole foi de $897786 \pm 270137,9 \mu\text{m}^2$ para o grupo Grânulos e $1099166,5 \pm 221947,3 \mu\text{m}^2$ para o grupo Pasta ($p=0,0852$), as marcações para a osteocalcina foi intenso para ambos os grupos. **Conclusão:** O FCB em forma de pasta, assim como o FCB em grânulos, pode ser utilizado adequadamente como substituto ósseo para enxerto em seio maxilar de humanos.

Palavras-chave: Seio maxilar. Osso autógeno. Substitutos ósseos

Bonardi JP. Prospective, randomized "split mouth" clinical study of bone augmentation in sinus grafts performed with biphasic calcium phosphate [thesis]. Araçatuba: School of Dentistry, São Paulo State University; 2020.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate and compare the behavior of Biphasic Calcium Phosphate (BCP) in granulated and paste form grafted on maxillary sinuses of humans, through histometric and immunohistochemical analysis. **Methodology:** This study is of the Split mouth type with controlled randomization, in which 10 patients participated in the study, 10 maxillary sinuses were grafted with BCP in the form of paste and 10 with BCP in the form of granules. At 6 months after grafting, a biopsy was taken for histometric and immunohistochemical analysis. The normality test showed parametric results for all analyzes, so the t test was applied. **Results:** The mean amount of bone tissue was $1923705.9 \pm 364393 \mu\text{m}^2$ for the Granules group and $1532468.7 \pm 334892 \mu\text{m}^2$ for the Pasta group ($P = 0.0223$), the average biomaterial amount was $1468571 \pm 230879 \mu\text{m}^2$ for the Granules group and $1658428 \pm 122324 \mu\text{m}^2$ (38.60%) for the Pasta group ($P = 0.0338$) and the average amount of soft tissue was $897786 \pm 270137.9 \mu\text{m}^2$ for the Granules group and $1099166.5 \pm 221947.3 \mu\text{m}^2$ for the Pasta group ($P = 0.0852$), the markings for osteocalcin were intense for both groups. **Conclusion:** BCP in paste form, like BCP in granules, can be used properly as a bone substitute for grafting in the maxillary sinus of humans.

Keywords: Maxillary sinus. Autogenous bone. Bone substitutes.



LISTAS E SUMÁRIO

Lista de Figuras

- Figura 1 - Imagem histológica do grupo grânulos apresentando formação óssea com aprisionamento de osteócito com aspecto de maturação óssea, partículas de biomateriais em justaposição com o tecido ósseo e também dispersos em tecido conjuntivo, tecido conjuntivo organizado e vascularizado entremeado ao tecido ósseo (Fotomicrografia do Chronos+Autógeno, aumento de 125X coloração Hematoxilina & Eosina) 38
- Figura 2 - Imagem histológica do grupo pasta apresentando biomaterias dispersos, com partículas menores que o grupo grânulos, ora em justaposição com tecido ósseo neoformado, ora entremeados em meio ao tecido conjuntivo, tecido ósseo com aprisionamento de osteócitos, tecido conjuntivo denso e vascularizado com infiltrado inflamatório (Fotomicrografia aumento de 125X coloração Hematoxilina & Eosina) 39
- Figura 3 - O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de tecido ósseo neoformado entre os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos 40
- Figura 4 - O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de biomaterial remanescente entre os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos 41
- Figura 5 – O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de tecido mole encontrada para os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos 42
- Figura 6 – Imagem apresentando marcação intensa para osteocalcina no grupo grânulos nota-se a presença de células osteoblásticas positivas para osteocalcina ao redor dos grânulos indicando que haverá mineralização e formação de tecido ósseo ao redor destes 43
- Figura 7 - Imagem apresentando marcação intensa para osteocalcina no grupo pasta, nota-se células osteoblásticas positivas para osteocalcina dispersas pelo tecido mole e em justaposição ao biomaterial 44
-

Lista de Tabelas

Tabela 1. Quantidade de tecido ósseo do grupo grânulos expresso em μm^2	32
Tabela 2. Quantidade de tecido ósseo do grupo pasta expresso em μm^2	33
Tabela 3. Quantidade de biomaterial do grupo grânulos expresso em μm^2	34
Tabela 4. Quantidade de biomaterial do grupo grânulos expresso em μm^2	35
Tabela 5. Quantidade de tecido mole do grupo grânulos expresso em μm^2	36
Tabela 6. Quantidade de tecido mole do grupo grânulos expresso em μm^2	37

Lista de Abreviaturas

FCB = Fosfato de Cálcio Bifásico


HÁ = Hidroxiapatita

β -TCP = Beta-tricálcio-fosfato



Sumário

1 INTRODUÇÃO	20
2 METODOLOGIA	21
3 RESULTADOS	25
4 DISCUSSÃO	27
5 REFERÊNCIAS	29
6 ANEXOS	45



*Estudo clínico prospectivo, randomizado do tipo “Split mouth” do aumento ósseo em enxertos sinusais realizados com o fosfato de cálcio bifásico**

* Este trabalho foi formatado de acordo com as normas do periódico International Journal Oral and Maxillofacial Surgery (ANEXO B)

1 INTRODUÇÃO

A elevação da membrana sinusal com a adição de enxertos sinusais é uma das manobras cirúrgicas para o aumento do volume ósseo nas regiões posteriores de maxilas atróficas, permitindo a instalação de implantes osteointegráveis¹.

A técnica foi descrita pela primeira vez por Tatum² e modificada por Boyne & James³ que desenvolveram o acesso lateral ao seio maxilar utilizando como material de enxerto o osso autógeno, considerado o padrão ouro por possuir a tríade (osteogênicidade, osteocondutibilidade e osteoindução)^{4,5}.

A necessidade de um segundo sítio cirúrgico para a coleta do osso autógeno, gerando maior morbidade para o paciente e a quantidade limitada para grandes reconstruções, estimula as pesquisas no âmbito para encontrar um substituto ósseo ideal^{6,7}. Biomateriais alógenos, xenógenos e aloplásticos demonstram-se promissores para o restabelecimento da dimensão óssea maxilar posterior⁸⁻¹⁰.

A estrutura da hidroxiapatita (HA) é semelhante à da fase mineral do osso e mostra excelente biocompatibilidade, é osteocondutora e bioativa, onde o osso se liga quimicamente a ela em uma forte ligação e apresenta uma reabsorção lenta em meios biológicos¹¹⁻¹³. O Beta-tricálcio-fosfato (β -TCP) [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] apresenta rápida reabsorção em meio biológico, é um material aloplástico e osteocondutor¹³⁻¹⁶. O fosfato de cálcio bifásico (FCB) é a associação da HA e do beta tricálcio fosfato (β -TCP) com ótima biocompatibilidade e osteocondutibilidade¹⁷. Empresas como a EincoBio® (EincoBio-Belo Horizonte, MG, Brasil), comercializam este biomaterial na forma de grânulos e também na forma de pasta.

Com as estratégias de busca ((Maxillary sinus augmentation) AND (Calcium phosphate biphasic)) e ((Sinus lift) AND (Calcium phosphate biphasic)) realizada no PubMed no dia 13/08/2020, após ler os títulos e resumos de todos os resultados disponibilizados pela base de dados, não foi encontrado nenhum estudo utilizando o FCB em forma de pasta nos seios maxilares de humanos, mostrando assim a escassez de estudos na literatura a esse respeito.

Este estudo se justifica pela relevância do assunto abordado e da necessidade de esclarecimentos sobre o comportamento biológico do FCB em forma de pasta enxertado em seios maxilares de humanos, visto que não há na literatura odontológica estudos relacionando a histometria e imunoistoquímica demonstrando o comportamento deste biomaterial na forma de pasta neste sítio.

O objetivo deste trabalho será avaliar e comparar o comportamento do FCB em pasta, no sentido de neoformação óssea, quantidade de biomaterial remanescente e quantidade de tecido mole (tecido conjuntivo e coágulo sanguíneo) em seios maxilares de humanos.

A hipótese nula (H0) para este estudo foi que não haveria diferença na quantidade de tecido ósseo neoformado, remanescentes de biomateriais e tecido mole entre os grupos Pasta e Grânulos após 6 meses da instalação dos biomateriais. A hipótese alternativa (H1) foi que haveria diferença na quantidade destes tecidos avaliados entre os dois grupos após 6 meses da instalação dos biomateriais.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado na Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" com aprovação do comitê de ética em pesquisa de humanos, número 91334718.8.0000.5420 e seguiu a Declaração de Helsink.

A metodologia utilizada para este estudo foi semelhante à metodologias já descritas na literatura com pequenas alterações^{13,18}.

Critérios de inclusão

Pacientes com altura óssea inferior a 5mm na região posterior de maxila bilateralmente, e que quiseram ser reabilitados com implantes dentários.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do estudo foram pacientes que apresentam comprometimentos sistêmicos não controlados, problemas periodontais não tratados,

patologias sinusais, tabagistas, irradiados na região da cabeça ou pescoço e pacientes com presença de raízes residuais no seio maxilar.

Desenho do estudo

Para o presente estudo foram convidados, através de termo de consentimento livre e esclarecido, 10 voluntários com atrofia do rebordo alveolar da região posterior da maxila bilateral, o procedimento cirúrgico para a elevação da membrana sinusal foi realizado em 20 seios maxilares onde 10 seios foram enxertados com FCB em forma de grânulos (EincoBio- Belo Horizonte, MG, Brasil) (grupo Grânulos) e 10 seios foram enxertados com FCB em forma de pasta (EincoBio- Belo Horizonte, MG, Brasil) (grupo Pasta) ambos materiais com as mesmas proporções de composição (HA 60% e β -TCP 40%).

O estudo foi do tipo boca dividida (split mouth) e com randomização controlada. A randomização foi realizada por sorteio por um membro da equipe que não teve contato com os pacientes e nem com seus dados, deste modo cada paciente recebeu um dos enxertos (em grânulos ou em pasta) aleatoriamente em um dos seios (Direito ou esquerdo), sem adição de osso autógeno e o seio contralateral recebeu o material a ser comparado ao primeiro.

Seis meses após a enxertia dos seios maxilares, foram realizadas as biopsias das regiões de enxerto e as instalações de implantes nos locais das biopsias.

Os pacientes foram submetidos a uma tomografia computadorizada da maxila com o intuito de avaliar os requisitos propostos.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por um único cirurgião calibrado por meio de um rigoroso protocolo asséptico, incluindo esterilização de todo material cirúrgico, delimitação da área a ser operada com campos estéreis e uso de aventais e luvas estéreis. Todos os procedimentos foram realizados na clínica de cirurgia oral da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP por um único cirurgião.

Procedimento de elevação da membrana sinusal

O acesso ao seio maxilar foi realizado por anestesia local com Mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000 (DFL – Jacarepaguá, RJ, Brasil) e de acordo com a técnica preconizada por Boyne & James³. Com uma lâmina nº 15 (Solidor® - Barueri, SP, Brasil) acoplada a um cabo de bisturi, uma incisão crestal para um trelhalho triangular foi realizada no osso maxilar para exposição da parede óssea lateral. Após, com uma broca diamantada esférica nº 8 (KG Sorensen – Cotia, SP, Brasil) sob irrigação copiosa com soro fisiológico 0.9% (ADV – Nova Odessa, SP, Brasil), uma antrostomia foi feita para acesso à membrana do seio maxilar e elevadores de membrana sinusal (Neodent – Curitiba, PR, Brasil) foram utilizados para o cuidadoso processo de elevação da mesma onde, a seguir, enxertou-se o local com os biomateriais propostos. Os acessos cirúrgicos foram suturados com fio absorvível de poligalactina 4.0 (Ethicon - J&J Medical Devices, Florianópolis, SC, Brasil). A medicação Pós-operatória utilizada para todos os pacientes foi: Amoxicilina 500mg de 8/8 horas por 7 dias, Nimesulida 100mg de 12/12 horas por 3 dias, Dipirona Sódica 500mg de 6/6 horas por 3 dias e Acetilcisteína 600mg de 24/24 horas por 5 dias.

Procedimento para realização das biópsias

No momento da instalação dos implantes, foram realizadas biópsias do material enxertado por meio de brocas trefinas de 3.0 mm de diâmetro externo (MK Life – Porto Alegre, RS, Brasil) e acondicionadas em solução de formalina tamponada 10%, PH = 7, por 48 horas.

Procedimento para a instalação dos implantes

Implantes dentários foram instalados, no mesmo tempo cirúrgico das biópsias, na região posterior de maxila conforme o planejamento indicado para cada caso.

Após a realização das biópsias com trefina, foi realizada a confecção das cavidades para a instalação dos implantes, as cavidades foram realizadas com as fresas do próprio sistema de implante (EMFILS®- Itu, SP, Brasil), na sequência recomendada pelo fabricante e por meio do motor elétrico BLM 600 (Driller®, Carapicuíba, São Paulo, Brasil), montado com contra-ângulo (KaVo do Brasil Ind. Com. Ltda, Joinville, Santa Catarina, Brasil) com redução de 20:1, ajustado da seguinte maneira: velocidade de 1200 rpm e irrigação do próprio

sistema do motor a 50% para fresagem, 12 rpm com torque de 20 N.cm para inserção dos implantes.

Análise histomorfométrica

Foram obtidos 4 cortes de cada biópsia. Os cortes foram corados com hematoxilina e eosina para a análise histomorfométrica da neoformação do tecido ósseo, dos remanescentes dos biomateriais e do tecido mole (tecido conjuntivo e coágulo sanguíneo) no seio maxilar dos pacientes estudados. As lâminas foram codificadas em 3 áreas da amostra: próxima ao leito receptor; intermediária e apical (próxima a membrana do seio maxilar). Estas foram examinadas através de um microscópio de luz com objetiva de 12,5X por um único avaliador. As imagens das lâminas foram obtidas utilizando um microscópio óptico (LeicaR[®] DMLB, Heerbrugg, Suíça) acoplado a uma câmera de captação de imagem (LeicaR[®] DC 300F microsystems ltd, Heerbrugg, Suíça) e conectado a um microcomputador com software analisador de imagens digitalizadas, Axio Vision 4.8 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha). As imagens digitalizadas foram gravadas em arquivos TIFF. A avaliação histomorfométrica foi realizada utilizando o software ImageJ 150e (National Institutes of Health, Maryland, USA), sempre com aumento original. A área de neoformação óssea, dos biomateriais remanescentes e do tecido mole foram mensuradas para cada área da amostra (leito receptor, intermediário e apical) e somadas obtendo-se a área representativa total da amostra medida em μm^2 .

Análise imunoistoquímica

Para o processamento imunoistoquímico foi utilizado anticorpos primários policlonais produzidos em cabras para osteocalcina (OC, Goat anti-OC - Santa Cruz Biotechnology, SC18319), como anticorpos secundários, serão utilizados os anticorpos contra IgG de cabra biotinizado (anti-Goat IgG-HRP, PIERCE).

O método de detecção foi efetuado por imunoperoxidase e a 3,3 diaminobenzidina (DAB, Sigma, St. Louis, MO, USA) utilizada como cromógeno seguido pela contra-coloração nuclear com Hematoxilina de Harris. Os procedimentos de controle foram feitos pela omissão dos anticorpos primários (controle negativo).

Secções longitudinais de 5µm das peças anatômicas foram colocadas em lâminas histológicas e desparafinizadas de acordo com protocolo padrão. O bloqueio da atividade da peroxidase endógena foi realizado com água oxigenada 3% (Perhidrol 30% H₂O₂ - MERCK) por 45 minutos. As secções sofreram recuperação antigênica por tampão citrato (pH 6,0 – 55°C) e posteriormente foram incubadas por 18h a 4°C com anticorpos primários específicos para as proteínas analisadas e em concentrações previamente testadas e padronizadas. Após 18h as lâminas foram lavadas com PBS (3 banhos) e incubados com um segundo anticorpo biotilado, por mais 1h à temperatura ambiente. Em seguida, as lâminas foram novamente lavadas em PBS e encubadas com o complexo Avidina-biotina (Strept ABCComplex/HRP-Vector) por 45 min.

O padrão de distribuição da imunocoloração foi analisado qualitativamente como relatado por Ramalho-Ferreira et al.¹⁹, atribuindo-se os escores 0 (sem marcação), 1 (fraca/difusa), 2 (moderada) e 3 (intensa), a fim de avaliar a expressão das proteínas. A análise foi realizada em microscópio óptico convencional e os escores atribuídos por um único observador, previamente calibrado.

Análise estatística

Os resultados das análises histomorfométricas foram tabulados e submetidos à curva de normalidade para determinação do teste estatístico adequado (paramétrico ou não paramétrico) por meio do teste estatístico Shapiro-Wilk no programa Sigma Plot 12.3 (Graphys and Data Analysis, San Jose, CA, USA), sendo adotado como nível de significância $p < 0,05$ para todos os testes, o teste mostrou resultados paramétricos para todas as análises. Após os testes de normalidade foi aplicado o teste t que identificou diferença significativamente estatística para osso e biomaterial.

3 RESULTADOS

Histologia

Nota-se nas imagens histológicas que o grupo grânulos apresenta formação óssea com aprisionamento de osteócitos, demonstrando assim uma mineralização adiantada, partículas de biomateriais em justaposição com o tecido ósseo e também dispersos em tecido

conjuntivo, tecido conjuntivo organizado e vascularizado entremeado ao tecido ósseo (Fig 1).

O grupo pasta apresenta histologicamente a presença de biomaterias mais dispersos, com partículas menores, ora em justaposição com tecido ósseo, ora entremeados em meio ao tecido conjuntivo, tecido ósseo envolvendo algumas partículas de biomateriais e com aprisionamento de osteócitos, tecido conjuntivo denso e vascularizado com infiltrado inflamatório (Fig 2).

Histometria

Os resultados das análises histomorfométricas da quantidade de tecido ósseo, biomaterial e tecido mole são apresentados nas tabelas 1,2,3,4,5 e 6 e também respectivamente nos gráficos 1,2 e 3 (Fig 3,4,5).

Diferenças estatísticas entre os grupos Grânulos e Pasta foram encontrados na quantidade de tecido ósseo ($p=0,0223$) e na quantidade de biomaterial ($p=0,0338$), onde a média da quantidade de tecido ósseo foi de $1923705,9 \pm 364393 \mu\text{m}^2$ (44,80%) para o grupo Grânulos e de $1532468,7 \pm 334892 \mu\text{m}^2$ (35,70%) para o grupo Pasta, a média da quantidade de biomaterial foi de $1468571 \pm 230879 \mu\text{m}^2$ (34,20%) para o grupo Grânulos e $1658428 \pm 122324 \mu\text{m}^2$ (38,60%) para o grupo Pasta. Para a quantidade de tecido mole não foi encontrado diferença significativamente estatística entre os grupos ($p=0,0852$), onde a média da quantidade foi de $897786 \pm 270137,9 \mu\text{m}^2$ (20,90%) para o grupo Grânulos e $1099166,5 \pm 221947,3 \mu\text{m}^2$ (25,60%) para o grupo Pasta.

Imunoistoquímica

Foram atribuídos os escores intensos para os dois grupos. No grupo Grânulos há presença de células osteoblásticas positivas para osteocalcina ao redor dos grânulos, mostrando que haverá mineralização e formação de tecido ósseo ao redor destes (Fig 6). No grupo Pasta, observa-se células osteoblásticas positivas para osteocalcina dispersas pelo tecido mole e em justaposição ao biomaterial (Fig 7). Nas áreas de tecido ósseo observa-se mineralização ativa para os dois grupos.

4 DISCUSSÃO

Em relação ao procedimento cirúrgico para a enxertia sinusal, a instalação do biomaterial do tipo pasta foi relativamente mais fácil de acordo com a opinião do cirurgião, porém o material ao se associar ao sangue do paciente apresentou aumento na fluidez, dificultando a estabilidade do biomaterial em relação ao volume enxertado, principalmente em relação à altura. Não houve nenhuma complicação pós-operatória durante os 6 meses de enxerto e no momento da coleta do biomaterial notou-se uma maior rigidez para o tipo pasta.

A associação da HA e do β -TCP é a composição do FCB^{17,20}, a pesquisa de Bonardi et al.¹³ faz uma comparação por meio de análise histomorfométrica da quantidade de tecido ósseo, tecido mole e biomaterial em enxertos de HA, β -TCP e osso autógeno realizados em seios maxilares de humanos, onde os resultados apresentados demonstram que a HA apresenta menor reabsorção e menor quantidade de tecido ósseo quando comparado ao β -TCP. O intuito da combinação da HA com o β -TCP para formação do FCB é produzir um biomaterial que tenha um equilíbrio entre a HA e o β -TCP em termos de neoformação óssea pelo organismo e reabsorção de biomaterial, unindo as propriedades dos dois biomateriais e assim aproveitando a lenta reabsorção da HA para manter o volume ósseo da região de enxerto e também da rápida reabsorção do β -TCP conduzindo a neoformação óssea²⁰.

No estudo de Olaechea et al.²⁰ os resultados apresentados para o FCB em seios maxilares de humanos foram de 34,93 % para quantidade de tecido ósseo, 55,23% para quantidade de tecido mole e de 9,82% para quantidade de biomaterial remanescente, os autores compararam esses dados com dados de osso nativo, onde relatam não haver diferença estatisticamente significativa nesta comparação. A composição do FCB utilizada pelos autores foi de 30% de HA + 70 % de β -TCP, os autores também relatam que desconhecem outros estudos na literatura que analisam por meio da histomorfometria este biomaterial em seios maxilares de humanos, os resultados apresentados em seus estudos demonstrou que o FCB é um biomaterial adequado para se utilizar em enxertias sinusais, não só do ponto de vista histométrico, mas também em relação à qualidade celular e vascular do osso neoformado.

Os resultados apresentados no presente estudo, para o grupo Grânulos, diferem dos resultados apresentados no estudo de Olaechea et al.²⁰, principalmente no que se refere à quantidade de remanescente do biomaterial e quantidade de tecido mole, onde a quantidade de tecido mole do estudo de Olaechea et al.²⁰ foi o maior resultado dentre os três tecidos com 55,23% e no presente estudo foi o menor resultado com 20,90%, uma diferença expressiva também foi encontrado nos resultados da quantidade de biomaterial remanescente, sendo 9,82% no estudo de Olaechea et al.²⁰, e 34,20% no presente estudo e também uma diferença de aproximadamente 10% entre os dois estudos para a quantidade de tecido ósseo, sendo o maior resultado apresentado no presente estudo. Essa discrepância nos resultados pode ser justificada pela diferença da composição do FCB, onde a composição no presente estudo foi de 60% de HA e 40% de β -TCP, que demonstra uma maior estabilidade em termos de reabsorção de biomaterial, pois apresenta em sua composição a maior parte de HA (material de lenta reabsorção), indo de acordo com a literatura.²⁰

As diferenças estatísticas entre os grupos no presente estudo foram em relação à quantidade de tecido ósseo (44,80% grupo grânulos e 35,70% grupo pasta) e a quantidade de biomaterias remanescentes (34,20% para o grupo Grânulos e 38,60% para o grupo Pasta), demonstrando que a pasta tem uma menor taxa de reabsorção e conseqüentemente permite uma menor taxa de neoformação óssea pelo organismo quando comparada aos Grânulos.

Apesar das diferenças estatísticas entre os resultados do grupo Pasta e do grupo Grânulos, ambos apresentam uma quantidade de tecido ósseo neoformado adequado, pois a quantidade de tecido ósseo apresentado no grupo Pasta assemelha-se a quantidade de tecido ósseo apresentado no estudo de Olaechea et al.²⁰, que afirma que o comportamento do FCB em seu estudo é adequado para que este material seja utilizado como enxerto em seios maxilares. A osteocalcina é uma proteína associada à calcificação óssea expressando a capacidade de mineralização e maturação óssea^{21,22}. Associando-se os resultados da análise quantitativa por meio da histometria e da análise qualitativa por meio da imunohistoquímica, nota-se que ambos os grupos deste estudo apresentam, após 6 meses da instalação, uma neoformação óssea adequada, com mineralização ativa e ainda capacidade para uma maior formação de tecido ósseo.

Concluindo, portanto que o FCB em forma de pasta, assim como o FCB em forma de grânulos, pode ser utilizado como substituto ósseo para enxerto em seio maxilar de humanos, pois permite uma neoformação óssea adequada, uma velocidade de reabsorção média em relação a HA e ao β -TCP e atividade de mineralização óssea após 6 meses do procedimento de enxertia, deixando o sítio adequado para a instalação de implantes osteointegráveis.

REFERÊNCIAS

1. Misch CE. *Contemporary implant dentistry*. 3rd ed. St Louis: Elsevier; 2008: 389-402.
 2. Tatum H J. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986;**30**:207-29.
 3. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;**38**:613-6.
 4. Misch CE. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol* 1987;**4**:49-58.
 5. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;**3**:209-14.
 6. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998; 19: 1419-23. doi: 10.1016/s0142-9612(98)00133-1
 7. Sbordone L, Toti P, Menchini-Fabris GB, Sbordone C, Piombino P, Guidetti F. Volume changes of autogenous bone grafts after alveolar ridge augmentation of atrophic maxillae and mandibles. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;**38**:1059-65.
 8. Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;**51**:857-62. doi: 10.1016/s0278-2391(10)80103-x
 9. Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;**16**:23-33.
-

10. Szabó G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabás J, Németh Z, Hrabák K, Suba Z. A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;**20**:371-81.
 11. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998;**19**:1419-23. doi: 10.1016/s0142-9612(98)00133-1
 12. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(157):259-78.
 13. Bonardi JP, Pereira RDS, Boos Lima FBDJ, Faverani LP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Prospective and randomized evaluation of ChronOS and Bio-Oss in human maxillary sinuses: histomorphometric and immunohistochemical assignment for Runx 2, vascular endothelial growth factor, and osteocalcin. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;**76**:325-35. doi: 10.1016/j.joms.2017.09.020
 14. Lu J, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, Proust JP. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res* 2002;**63**:408-12. doi: 10.1002/jbm.10259
 15. Ghosh R, Sarkar R. Synthesis and characterization of sintered beta-tricalcium phosphate: a comparative study on the effect of preparation route. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;**67**:345-52.
 16. Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer MD, Nemcovsky CE, Prasad HS, Tal H. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;**19**:357-68.
 17. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000;**31**:37-47. doi: 10.1016/s0020-1383(00)80022-4
 18. Pereira RS, Gorla LF, Boos FBJD, Okamoto R, Garcia Júnior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**:503-10.
 19. Ramalho-Ferreira G, Faverani LP, Momesso GA, Luvizuto ER, Puttini IO, Okamoto R. Effect of antiresorptive drugs in the alveolar bone healing: a histometric and
-

- immunohistochemical study in ovariectomized rats. *Clin Oral Investig* 2017;**21**:1485-94. doi: 10.1007/s00784-016-1909-x
20. Olaechea A, Mendoza-Azpur G, O Valle F, Padial-Molina M, Martin-Morales N, Galindo-Moreno P. Biphasic hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate biomaterial behavior in a case series of maxillary sinus augmentation in humans. *Clin Oral Implants Res* 2019;**30**:336-43. doi: 10.1111/clr.13419
21. Hughes SS, Hicks DG, O'Keefe RJ, Hurwitz SR, Crabb ID, Krasinskas AM, Loveys L, Puzas JE, Rosier RN. Shared phenotypic expression of osteoblasts and chondrocytes in fracture callus. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:533-44. doi: 10.1002/jbmr.5650100405
22. Schroeder TM, Westendorf JJ. Histone deacetylase inhibitors promote osteoblast maturation. *J Bone Miner Res* 2005;**20**:2254-63. doi: 10.1359/JBMR.050813
-

Tabelas

Tabela 1. Quantidade de tecido ósseo do grupo Grânulos expresso em μm^2

Grupo Grânulos (Osso)				
Pacientes	Ápice	Intermediário	Leito	Soma total
1	561839	474215	498911	1534965
2	1013126	592202	1192549	2797877
3	370491	823433	837581	2031505
4	381900	439876	830854	1652630
5	545072	563313	477188	1585573
6	800285	685935	446634	1932854
7	648485	629950	843013	2121448
8	575752	563041	584892	1723685
9	577538	661194	712698	1951430
10	786161	531797	587134	1905092
Média				1923705,9 \pm 364393

Tabela 2. Quantidade de tecido ósseo do grupo Pasta expresso em μm^2

Grupo Pasta (Osso)				
Pacientes	Ápice	Intermediário	Leito	Soma total
1	263589	385492	388432	1037513
2	405817	418864	238374	1063055
3	679289	597911	407166	1684366
4	460723	648892	812121	1921736
5	664001	497838	783121	1944960
6	623849	504200	530804	1658853
7	449565	467422	344657	1261644
8	582857	550310	708682	1841849
9	522242	512861	385870	1420973
10	444469	434064	611205	1489738
Média				1532468,7 ± 334892

Tabela 3. Quantidade de biomaterial do grupo Grânulos expresso em μm^2

Pacientes	Grupo Grânulos (Biomaterial)				Soma total
	Ápice	Intermediário	Leito		
1	528997	598498	512920		1640415
2	394571	621439	208120		1224130
3	774771	256901	327591		1359263
4	697730	741733	464491		1903954
5	651947	569331	442018		1663296
6	347858	311237	445458		1104553
7	565845	492279	349543		1407667
8	566113	540767	450655		1557535
9	550542	388878	490432		1429852
10	464792	644167	286086		1395045
Média					1468571 \pm 230879

Tabela 4. Quantidade de biomaterial do grupo Pasta expresso em μm^2

Pacientes	Grupo Pasta (Biomaterial)			Soma total
	Ápice	Intermediário	Leito	
1	751298	557548	535398	1844244
2	431191	498191	907805	1837187
3	242461	650723	745860	1639044
4	724833	519074	269387	1513294
5	584637	541636	440856	1567129
6	507914	538311	507624	1553849
7	474983	568820	729687	1773490
8	605794	533007	405955	1544756
9	661348	531350	437469	1630167
10	419429	563516	698173	1681118
Média				1658428 \pm 122324

Tabela 5. Quantidade de tecido mole do grupo Grânulos expresso em μm^2

Grupo Grânulos (Tecido mole)				
Pacientes	Ápice	Intermediário	Leito	Soma total
1	339185	357308	418190	1114683
2	22324	216380	29352	268056
3	284759	349687	264849	899295
4	350391	248412	134676	733479
5	233002	297377	510815	1041194
6	281878	432849	537929	1252656
7	215722	307761	237465	760948
8	288461	326212	394170	1008843
9	312694	282488	313599	908781
10	272766	357256	359904	989926
Média				897786 \pm 270137,9

Tabela 6. Quantidade de tecido mole do grupo Pasta expresso em μm^2

Grupo pasta (Tecido mole)				
Pacientes	Ápice	Intermediário	Leito	Soma total
1	415134	486981	506191	1408306
2	593013	512966	283842	1389821
3	508271	181387	276995	966653
4	244465	262055	348513	855033
5	181383	390547	206044	777974
6	298258	387510	391593	1077361
7	505472	393778	355679	1254929
8	241368	346707	315383	903458
9	398458	462485	377980	1238923
10	427552	359633	332022	1119207
Média				1099166,5 ± 221947,3

Figuras

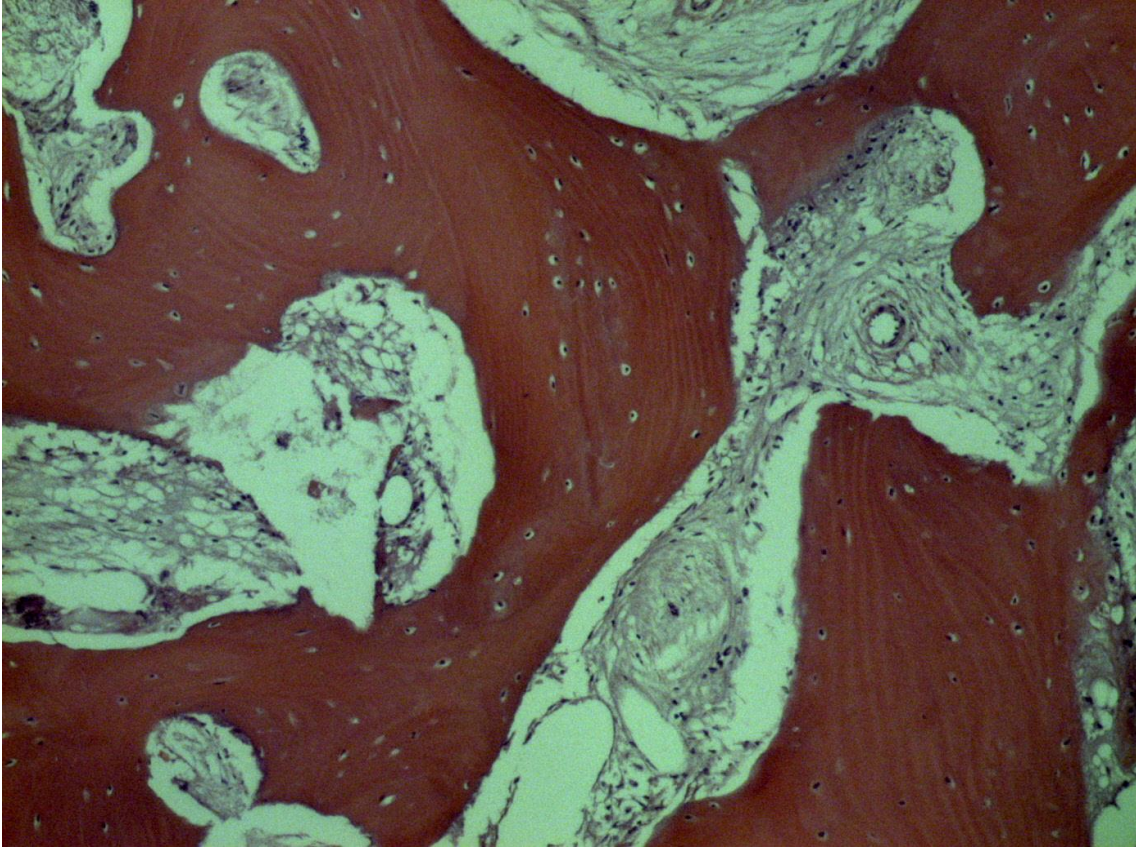


Fig. 1. Imagem histológica do grupo Grânulos apresentando formação óssea com aprisionamento de osteócito com aspecto de maturação óssea, partículas de biomateriais em justaposição com o tecido ósseo e também dispersos em tecido conjuntivo, tecido conjuntivo organizado e vascularizado entremeado ao tecido ósseo (Fotomicrografia aumento de 125X coloração Hematoxilina & Eosina).

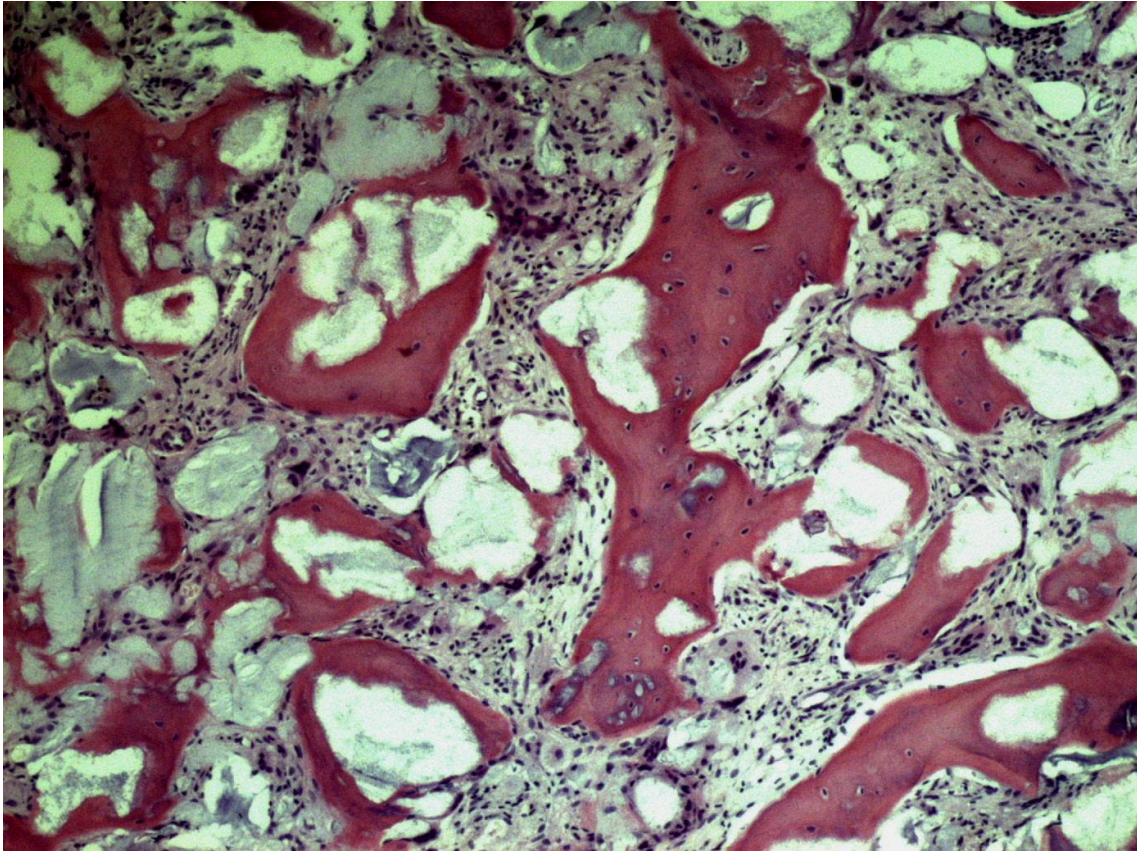


Fig. 2. Imagem histológica do grupo Pasta apresentando biomateriais dispersos, com partículas menores que o grupo Grânulos, ora em justaposição com tecido ósseo neoformado, ora entremeados em meio ao tecido conjuntivo, tecido ósseo com aprisionamento de osteócitos, tecido conjuntivo denso e vascularizado com infiltrado inflamatório (Fotomicrografia aumento de 125X coloração Hematoxilina & Eosina).

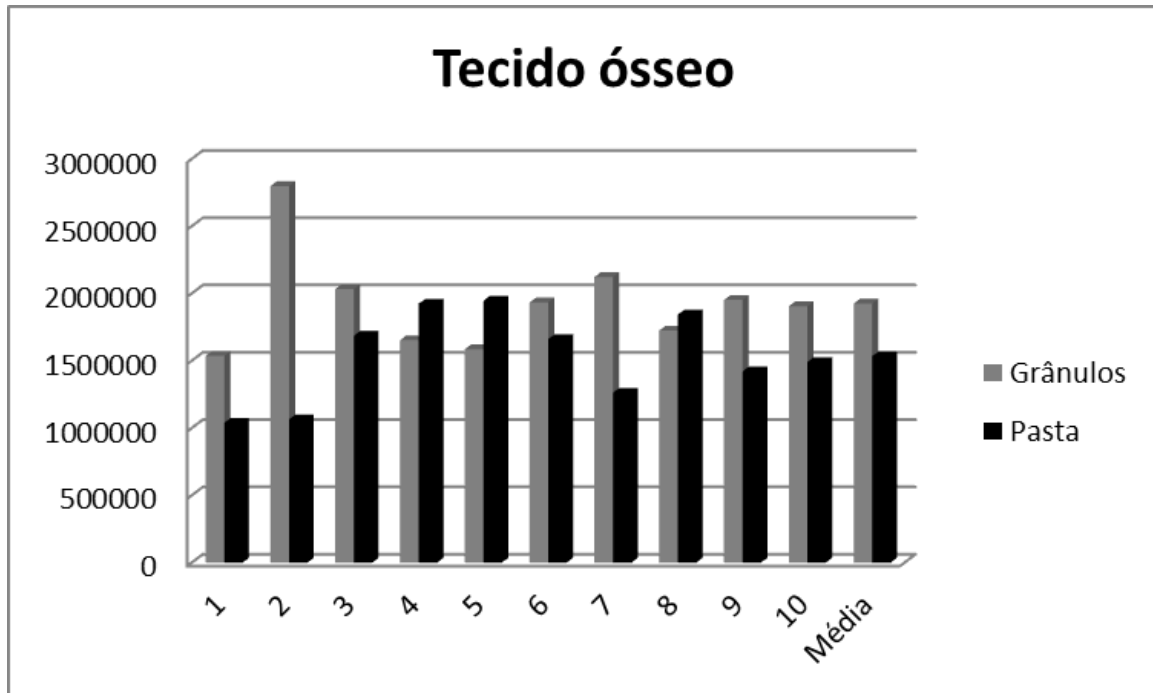


Fig. 3. O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de tecido ósseo neoformado entre os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos.

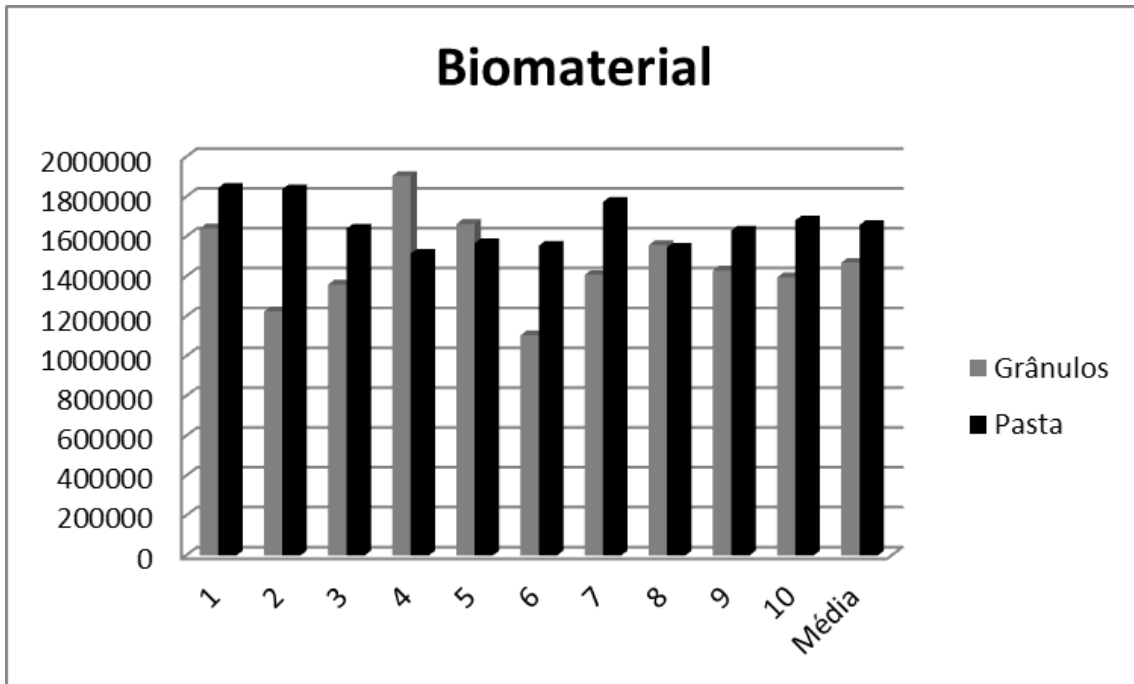


Fig. 4. O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de biomaterial remanescente entre os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos.

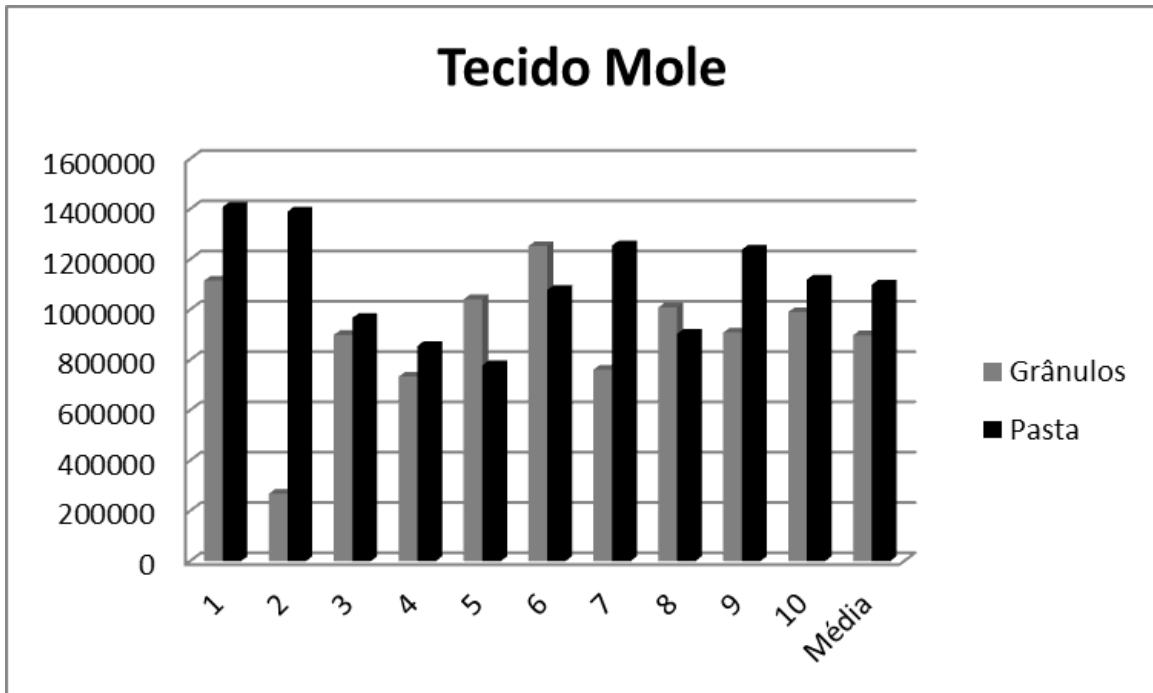


Fig. 5. O Gráfico expressa individualmente a diferença da quantidade de tecido mole encontrada para os dois biomateriais utilizados e a média entre os grupos.

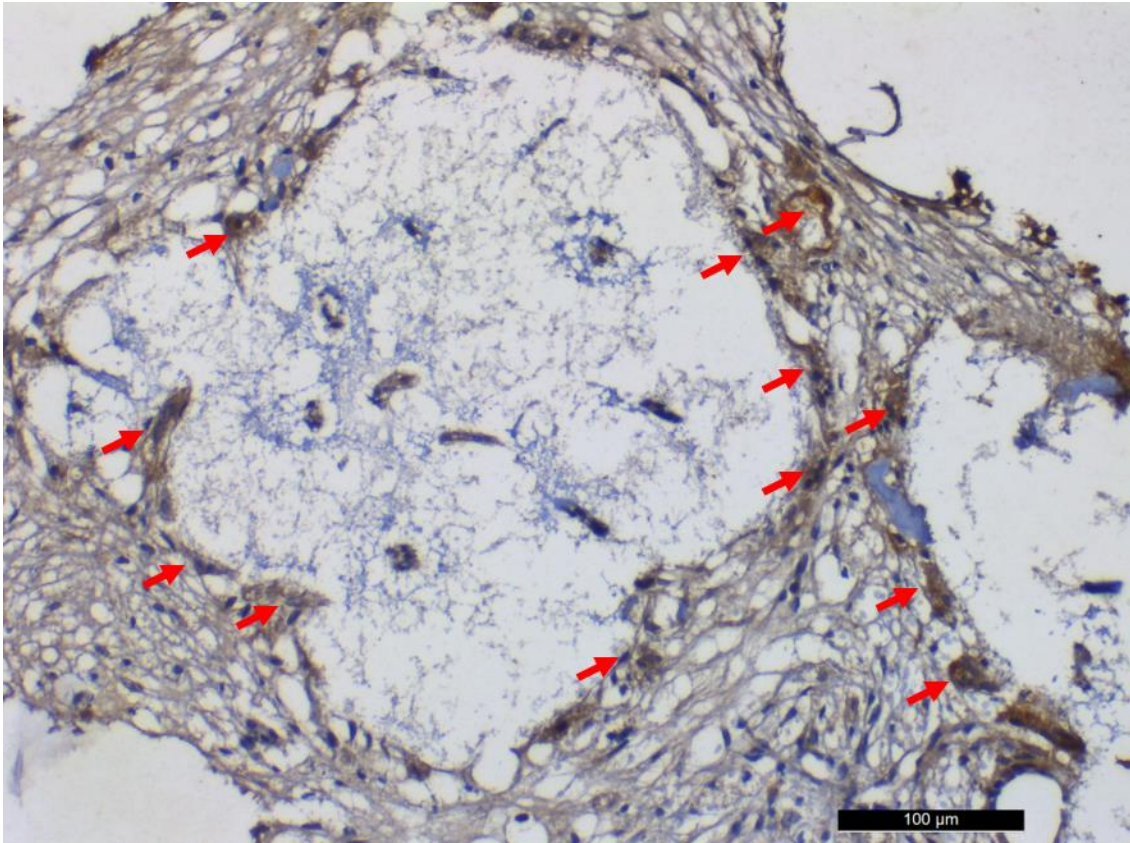


Fig. 6. Imagem apresentando marcação intensa para osteocalcina no grupo grânulos nota-se a presença de células osteoblásticas positivas para osteocalcina ao redor dos grânulos indicando que haverá mineralização e formação de tecido ósseo ao redor destes.

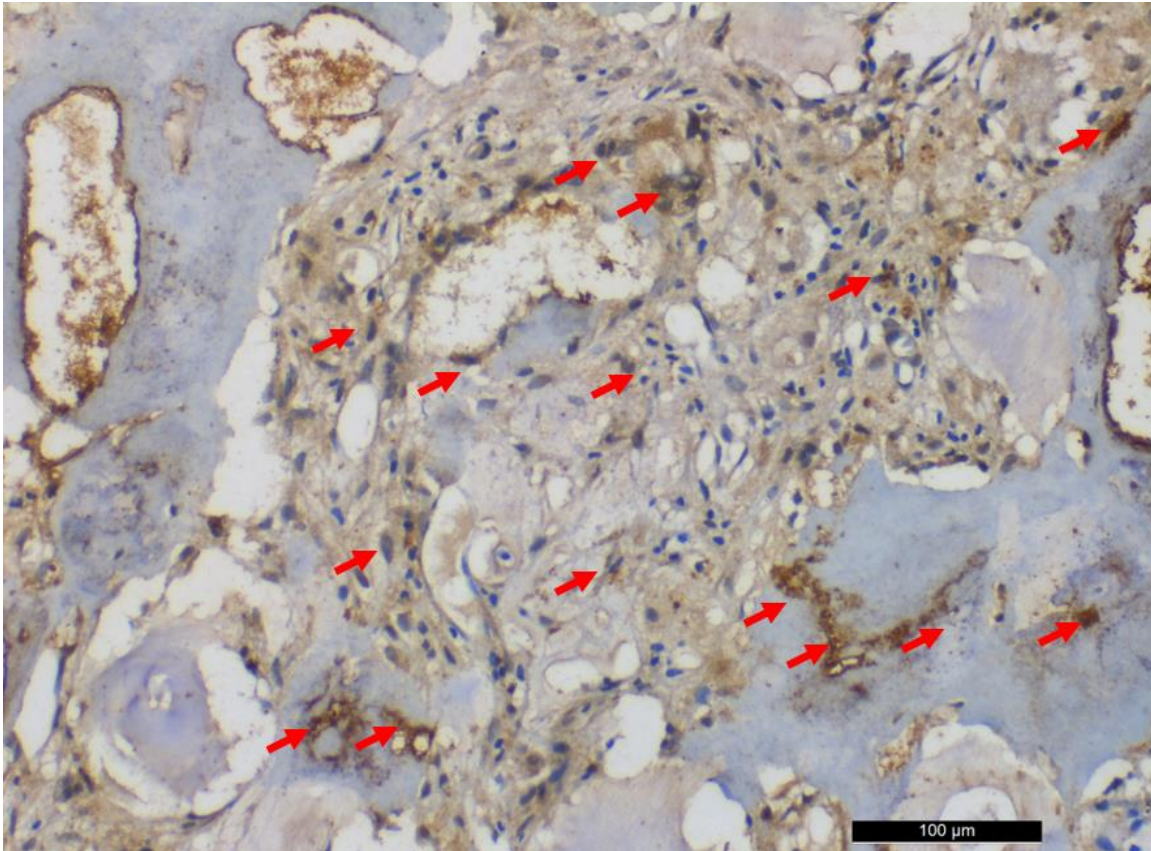


Fig. 7. Imagem apresentando marcação intensa para osteocalcina no grupo pasta, nota-se células osteoblásticas positivas para osteocalcina dispersas pelo tecido mole e em justaposição ao biomaterial.



ANEXOS



ANEXOS

ANEXO A - *Aprovação do Comitê de Ética*

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico prospectivo e randomizado do reparo ósseo após enxertos em seios maxilares de humanos

Pesquisador: Eduardo Hochuli Vieira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91334718.8.0000.5420

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.745.048

Apresentação do Projeto:

O presente projeto trata-se de estudo clínico controlado prospectivo para avaliar o comportamento do Fosfato de cálcio bifásico, em pasta e em grânulos, puros e misturados ao osso autógeno na proporção 1:1, e do Beta fosfato tricálcio puro em grânulos e comparar ao osso autógeno no sentido de neoformação óssea, biorreabsorção e quantidade de tecido mole (tecido conjuntivo e coágulo sanguíneo) em seio maxilar de humanos.

Objetivo da Pesquisa:

O trabalho proposto tem o intuito de procurar entender melhor o que ocorre com os enxertos autógenos associados aos biomateriais a base de fosfato de cálcio bifásico e o beta tricálcio fosfato usado isoladamente como substituto ósseo ao osso autógeno puro para o levantamento de assoalho de seio maxilar em humanos, uma vez que esta é uma intervenção de rotina na odontologia e poucos trabalhos relacionam o histológico com a micro tomografia, a imunohistoquímica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa terá os riscos decorrentes da cirurgia classificados como mínimos, embora sejam realizados procedimentos de nível ambulatorial e exames imaginológicos com finalidade de diagnóstico, todas as medidas preventivas durante os procedimentos serão tomadas para minimizar qualquer risco ou incômodo, assim como, infecção do seio maxilar operado, sinusites.

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.745.048

absorção do

material enxertado decorrente ou não do procedimento cirúrgico e dos cuidados pós operatórios. Caso aconteça, o pesquisador tomará todas as medidas necessárias para sanar os problemas e refazer o procedimento, se possível. Diante da impossibilidade de início ou seguimento do tratamento proposto devido a desistência ou qualquer outra condição por parte do paciente, o mesmo será excluído da pesquisa e retornará ao setor de triagem para tratamento pelas disciplinas clínicas da faculdade.

Benefícios:

O paciente beneficiará-se do aumento da altura óssea maxilar posterior para posterior reabilitação protética oral com implantes osseointegrados. Espera-se que o estudo resulte em informações importantes sobre a forma da reparação óssea dos devidos biomateriais em reconstruções de seios maxilares, de forma que o conhecimento que será acrescido a partir desta pesquisa possa viabilizar uma alternativa para as reconstruções sinusais, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas. O pesquisador responsável é especialista e tem vasta experiência em cirurgias de aumento de rebordo alveolar o que minimiza os riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Objetivos claros e metodologia adequada para obtenção dos resultados propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

Não Há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não havendo pendências recomenda-se a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Não havendo pendências, o CEP propõe a aprovação do projeto de pesquisa salientando que, de acordo com a Resolução 466 CNS de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 01/01/2019. O CEP reitera a necessidade de entrega de uma via (não cópia) do TCLE ao sujeito participante da pesquisa e solicita ao pesquisador responsável leitura da

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.745.048

carta circular 003/2011 CONEP/CNS antes do início do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1148295.pdf	07/06/2018 16:18:02		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/06/2018 16:12:43	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	07/06/2018 09:18:37	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	07/06/2018 09:18:14	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 29 de Junho de 2018

Assinado por:
Aldiéris Alves Pesqueira
(Coordenador)

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

ANEXO B- Normas para publicação no periódico *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*

Link: <http://www.ijoms.com/content/authorinfo>

Guide for Authors

Would authors please note that the reference style for the journal has now changed. Please pay special attention to the guidelines under the heading "References" below

Authors wishing to submit their work to the journal are urged to read this detailed guide for authors and comply with all the requirements, particularly those relating to manuscript length and format. This will speed up the reviewing process and reduce the time taken to publish a paper following acceptance.

Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms>. A comprehensive Author Support service is available to answer additional enquiries at authorsupport@elsevier.com. Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (ijoms@elsevier.com) and the corresponding author will be by e-mail.

Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page ([pdf version](#) or [word version](#)) to declare funding, conflict of interest and to indicate that ethical approval was given. All studies involving patients must have patient consent and ethical committee approval, please refer to the section on Ethics below. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were given. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content

(3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form. This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. ([pdf version](#) or [word version](#)) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process. **Acknowledgements**

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Open access

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Ethics

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Patient confidentiality

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

Language Editing Services

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit <http://www.elsevier.com/wps/find/authorhome.authors/languagepolishing> or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions.

Article Types

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 5000 words and 30 references
- research papers: no more than 6000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 2000 words, 10 references and 4 figures
- case reports - no more than 2000 words, 10 references and 2 figures
- book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
- IAOMS announcements
- general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the

existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment. Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

Criteria for Publication

Papers that will be considered for publication should be:

- focused

- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
- well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
- Note the comment above relating to case reports.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

Presentation of Manuscripts

General points

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

Format

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: www.strobe-statement.org

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: www.consort-statement.org

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: www.prisma-statement.org

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- title page

- abstract
- text
- acknowledgements
- references
- tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

Title page

The title page should give the following information:

- title of the article

- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
- name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent
- sources of support in the form of grants
- key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in

the running heads.

Abstract

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

Text

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section. There should be no mention of the institution where the work was carried out, especially in the Materials and Methods section.

Introduction

- Present first the nature and scope of the problem investigated
- Review briefly the pertinent literature
- State the rationale for the study
- Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
- Should be written in the present tense

Materials and Methods

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

Results

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

Discussion

- Discuss - do not recapitulate results
- Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data
- Show how results agree/contrast with previous work
- Discuss the implications of your findings
- State your conclusions very clearly

Headings: Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

Quantitative analysis: If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA, $F=2.34$; $df=3,46$; $P<0.001$). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

Abbreviations, symbols, and nomenclature: Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK).

The minus sign should be -.

If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of

organisms should be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript. Microorganisms should be named according to the latest edition of the Manual of Clinical Microbiology, American Society of Microbiology.

Drugs: use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

References

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen¹⁴ showed..."; "each technique has advantages and disadvantages⁵⁻¹³." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al³⁷ identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see www.nlm.nih.gov.uk) . When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476.

When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005

Book/monograph: Costich ER, White RP. Fundamentals of oral surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220.

Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: Fluorine chemistry. New York: Academic Press, 1965: 135.

Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> [Accessibility verified March 21, 2008]

Tables

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

Figures

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

Line illustrations: All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

Photographs and radiographs: Photomicrographs should show magnification and details of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

Size of photographs: The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will be provided, at no cost, with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints

can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Instructions for Letters to the Editor

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
 2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
 3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary research or large clinical studies rather than a case report.
 4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.
 5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.
 6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author for final approval of the edited version.
 7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.
 8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.
-