



**Universidade Estadual de Campinas**  
**Faculdade de Odontologia de Piracicaba**



*Gláykton Alex Vitti Stabile*  
*Cirurgião-Dentista*

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA BIOCOMPATIBILIDADE  
DE UM SISTEMA PARA FIXAÇÃO INTERNA BASEADO EM  
POLÍMERO REABSORVÍVEL**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor pelo programa de Clínica Odontológica na Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

***Orientador: Prof. Dr. Renato Mazzonetto***

PIRACICABA  
2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

St11a	<p>Stabile, Glaykon Alex Vitti. Avaliação histológica da biocompatibilidade de um sistema para fixação interna baseado em polímero reabsorvível. / Glaykon Alex Vitti Stabile. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2007.</p> <p>Orientador: Renato Mazzonetto. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Técnicas de fixação da mandíbula. 2. Implantes absorvíveis. 3. Materiais biocompatíveis. I. Mazzonetto, Renato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p>(mg/fop)</p>
-------	--

Título em Inglês: Histological evaluation of the biocompatibility of a polymer-based resorbable internal fixation system

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Jaw fixation techniques. 2. Absorbable implants. 3. Biocompatible materials

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Titulação: Doutor em Clínica Odontológica

Banca Examinadora: Renato Mazzonetto, José Roberto Pinto, Ricardo Alves Matheus, José Ricardo de Albergaria Barbosa, Rubens Guimarães Filho

Data da Defesa: 23-04-2007

Programa de Pós-Graduação: Clínica Odontológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 23 de Abril de 2007, considerou o candidato GLAYKON ALEX VITTI STABILH aprovado.

PROF. DR. RENATO MAZZONETTO

PROF. DR. JOSÉ ROBERTO PINTO

PROF. DR. RICARDO ALVES MATHEUS

PROF. DR. JOSE RICARDO DE ALBERGARIA BARBOSA

PROF. DR. RUBENS GUIMARÃES FILHO

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que tiveram a oportunidade e coragem de abrir mão do convívio familiar, casa, relacionamentos e amigos em busca de um objetivo, em busca do conhecimento, encarando uma nova vida, seus desafios, decepções e alegrias.

Àqueles que receberam a oportunidade de ter uma boa formação profissional e não se esqueceram de exercer a caridade.

À Viviany, Salete, Ademir e Gleyson: família.

À Lígia e José Roberto: confiança e incentivo.

Aos meus velhos e bons amigos.

À Alexander, Cecília e Greison: novos grandes amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Estadual de Campinas, por meio de seu Magnífico Reitor Prof. Dr. José Tadeu Jorge.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, por meio de seu Diretor Prof. Dr. Francisco Haiter Neto.

À Coordenação Geral dos Cursos de Pós-graduação da FOP-Unicamp, por meio de seu Coordenador, Prof. Dr. Mário Alexandre Coelho Sinhoreti.

À Coordenação do Curso de Pós-graduação em Clínica Odontológica, por meio de sua Coordenadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia.

À CAPES, pela oferta da Bolsa de Estudo.

À Universidade Estadual de Londrina, seus docentes e funcionários do curso de graduação em Odontologia, que estabeleceu os pilares de minha formação profissional.

Aos docentes da disciplina de Cirurgia Bucal I e II da Universidade Estadual de Londrina: professores Éden Brugnara, José Roberto Pinto, Sílvio de Oliveira Rodrigues, Lígia Pozzobon Martins, Youko Higashi e Davi Wilson Ahyub, além da competência e respeito à docência e aos discentes, tenho muito a agradecer pela apresentação a tão nobre especialidade.

Ao Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais de Londrina, na pessoa de minha preceptora enquanto estagiário graduado, Prof<sup>a</sup> Lígia Pozzobon Martins, pelo apoio e confiança em mim depositados e pela equipe do

Prof. Dr. José Roberto Pinto pelo conhecimento adquirido, estímulo, incentivo e oferta de estágio dentro da especialidade.

Ao Núcleo Infantil de Tratamento de Anomalias Craniofaciais, na pessoa do Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Froes Filho, exemplos de respeito ao enfermo e caridade.

Aos funcionários do Pronto-Socorro Odontológico COU-UEL, pelas centenas de horas de convívio enquanto estagiário.

Ao Professor Dr. Renato Mazzonetto meu orientador durante o mestrado e doutorado. Muito obrigado pela confiança, ensinamentos transmitidos, apoio, cobranças e incentivo.

Ao Professor Dr. Luis Augusto Passeri que proveu meios para consolidá-lo no cenário nacional. Exemplo de liderança, responsabilidade e trabalho. Muito obrigado pelo respeito e valiosos ensinamentos e oportunidades.

Ao Professor Dr. Márcio de Moraes atual coordenador da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP-Unicamp, pelo conhecimento transmitido, companheirismo, confiança e apoio.

Ao Professor Dr. Roger William Fernandes Moreira, pelo conhecimento transmitido, oportunidades, conselhos e apoio.

Ao Professor Dr. José Ricardo de Albergaria-Barbosa pelo apoio e auxílio na leitura do material histológico.

À professora Dr<sup>a</sup>. Eliana Duek, pelo apoio e oportunidade de desenvolver este trabalho.

Aos Professores Dr. José Roberto Pinto e Lígia Pozzobon Martins. Exemplos de caráter, honestidade, respeito pela profissão e pelo paciente, cujos ensinamentos levo para toda a vida. Muito obrigado por acreditar em mim, pela confiança depositada e incentivo constante.

Ao Dr. Romualdo Rodrigues Froes Filho e sua esposa Solange, pelos ensinamentos, oportunidades, confiança e amizade.

Ao meu grande amigo, irmão não-consangüíneo, Vinícius Loureiro Martins.

Aos meus amigos Rodrigo e Hedelson.

À Viviany Menck de Campos, sua mãe Vitu e pai Vanderlei. Porto seguro e apoio incondicional durante estes anos.

Aos residentes do Complexo Habitacional da Toca do Quati: Aníbal, Alexander, Greison, Bento e Leandro. A qual foi mais que uma república de estudantes, foi para todos nós um segundo lar, cuja amizade se consolidou com os poucos momentos de lazer e com as várias madrugadas de trabalho e ajuda mútua. O apoio de vocês foi fundamental durante esses anos.

Aos meus colegas que já concluíram o doutorado, André, Luciana, Nelson, Petrus, Paulo, Aníbal, Delson, Fabrício e Gustavo, e aos meus veteranos de doutorado Bernardo e Delson, pela amizade, convívio, e conhecimento transmitido durante esses anos.

Aos colegas do curso de pós-graduação de nossa área, doutorandos Bento, Eduardo, Leandro e Renato; e mestrandos Fábio, Jaime, Miguel, Rafael,

Henrique, Héric, Mariana e Sérgio pela amizade, apoio, auxílio constante e convívio.

Às funcionárias, Camila, Cristiane, Daiana, Daiane, Edilaine, Sueli, Érica e demais funcionários, meus agradecimentos pela amizade, paciência e colaboração.

Aos estagiários da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP-UNICAMP, pelo convívio e auxílio em nosso dia-a-dia.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Alexander Tadeu Sverzut  
Cecília Luiz Pereira  
Greison Rabelo de Oliveira

Muito mais importante que o conhecimento adquirido durante estes anos é nossa amizade; mais harmoniosa que a nossa convivência é a inabalável confiança e respeito que tenho por vocês; maior que o pesar pela distância que provavelmente irá nos separar é o orgulho que sinto de vocês e a sorte e felicidade de conhecê-los.

Muito obrigado! Minha vida durante este período foi muito mais fácil com vocês ao meu lado.

*“Morder o fruto amargo e não cuspir  
mas avisar aos outros quanto é amargo,  
cumprir o trato injusto e não falhar  
mas avisar aos outros quanto é injusto,  
sofrer o esquema falso e não ceder  
mas avisar aos outros quanto é falso;  
dizer também que são coisas mutáveis...  
E quando em muitos a noção pulsar  
— do amargo e injusto e falso por mudar —  
então confiar à gente exausta o plano  
de um mundo novo e muito mais humano.”*

Geir Campos

## RESUMO

O propósito deste estudo foi avaliar histologicamente *in vivo* de forma comparativa a reação tecidual local ao emprego de um sistema de fixação interna reabsorvível baseado no polímero poli(L-co-D,L ácido lático) 70:30 sintetizado por um laboratório nacional, utilizado como fixação interna em tíbias de coelho, utilizando como controle um sistema de fixação interna baseado em uma liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V) de mesmas dimensões. Foram utilizados 15 coelhos adultos, albinos, da raça Nova Zelândia, fêmeas, com idade aproximada de 6 meses e peso variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. Cada animal recebeu ao mesmo tempo o sistema reabsorvível e o sistema metálico ambos compostos por uma placa de 2 elos e dois parafusos do sistema 2.0 de 12 mm instalados de modo posicional bicortical. Os animais foram divididos aleatoriamente em 3 grupos segundo os seguintes períodos de sacrifício: 3, 8 e 16 semanas pós-operatórias. Após processamento laboratorial de rotina as peças foram coradas com hematoxilina e eosina e submetidas à análise histológica descritiva. Como resultado encontrou-se que o sistema de fixação baseado em polímero apresentou um comportamento histológico bastante semelhante ao sistema metálico. Não evidenciou-se em nenhum período de sacrifício para ambos os grupos a presença de processo inflamatório indesejável ou reação a corpo estranho. Baseando-se nos achados histológicos para o modelo experimental e metodologia empregada, pode-se concluir que o sistema de fixação baseado no polímero poli(L-co-D,L ácido lático) 70:30 apresentou satisfatória biocompatibilidade com o leito receptor.

Palavras-chave: Fixação maxilomandibular, Implantes biodegradáveis, Teste de materiais biocompatíveis.

## **ABSTRACT**

The purpose of this *in vivo* study was to evaluate histologically, by comparative means, the local tissue reaction to the resorbable internal fixation based on poli(L-co-D,L lactide) 70:30, manufactured by a brazillian laboratory. The material was used as an internal fixation device in rabbit tibia. Titanium internal fixation system (Ti-6Al-4V Grade V) with the same dimensions was used as a control group. Fifteen white New Zeland female rabbits, with age of 6 months and weight between 3.8 – 4.5 Kg were used. Each animal received, at the same time, the resorbable and the metallic system. Both were constituted by one plate and two screws of 2.0 system and 12 mm in length wich were installed bicortically in a positional way. The animals were randomly divided into three groups and sacrificed in the following periods: 3, 8 and 16 weeks postoperative. After routine laboratorial process and coloration by hematoxilin and eosin the sections were analyzed by descriptive histology. The results showed no relevant differences between internal fixation system based on resorbable polymer and the metallic system. There was no evidence of moderate or severe inflammatory process as well as foreign body reaction in both fixation materials on the evaluated periods. Based on histological findings to the experimental model and methods we can conclude that the internal fixation system based on the poli(L-co-D,L lactide) 70:30 polymer is biocompatible within the receptor site.

Key Words: Maxillomandibular fixation, biodegradable implants, biocompatible materials test.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Revisão da Literatura</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Evolução dos métodos de fixação metálicos</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Evolução dos métodos de fixação reabsorvíveis</b>	<b>11</b>
2.2.1 Emprego de materiais de FIR reabsorvíveis em pacientes em crescimento.	14
<b>2.3 Fixação interna reabsorvível em cirurgia ortognática</b>	<b>16</b>
<b>2.4 Desenvolvimento de sistemas de fixação interna baseados em polímeros reabsorvíveis</b>	<b>24</b>
<b>3. Proposição</b>	<b>39</b>
<b>4. Materiais e Métodos</b>	<b>41</b>
<b>4.1 Materiais</b>	<b>41</b>
4.1.1 Materiais de Fixação	41
4.1.2 Seleção e manutenção dos animais	43
<b>4.2 Métodos</b>	<b>44</b>
4.2.1 Medicação pré-operatória e anestesia	44
4.2.2 Procedimento cirúrgico	44
4.2.3 Grupos do estudo	47
4.2.4 Períodos de sacrifício	47
4.2.5 Preparo histológico	48
4.2.6 Análise histológica	50
<b>5. Resultados</b>	<b>51</b>
<b>5.1 Primeiro período de sacrifício</b>	<b>51</b>
5.1.1 Grupo estudo	51
5.1.2 Grupo controle	54
<b>5.2 Segundo período de sacrifício</b>	<b>58</b>
5.2.1 Grupo estudo	58
5.2.2 Grupo controle	62
<b>5.3 Terceiro período de sacrifício</b>	<b>66</b>
5.3.1 Grupo estudo	66
5.3.2 Grupo controle	70
<b>6. Discussão</b>	<b>75</b>
<b>7. Conclusão</b>	<b>87</b>
<b>Referências*</b>	<b>89</b>
<b>Anexo I</b>	<b>109</b>

## 1. Introdução

Historicamente o tratamento das fraturas faciais passou por diversas modalidades terapêuticas. A evolução desses métodos foi motivada pela busca constante em se proporcionar uma obtenção de melhores resultados clínicos imediatos, maior previsibilidade de resultados, diminuição da morbidade resultante do trauma, maior comodidade ao paciente durante seu período de restabelecimento pós-trauma e diminuição do custo total do tratamento.

As técnicas para osteossíntese de fraturas de ossos da face têm avançado da estabilização por meio de fio de aço associada ao bloqueio maxilo-mandibular (BMM) até a utilização de placas e parafusos para aplicação interna (Costa *et al.*, 2006). A partir dos trabalhos de Michelet *et al.* (1971), Spiessl (1974), Champy *et al.* (1978), Schilli (1982), Luhr *et al.* (1986), a utilização da fixação interna rígida evitando ou eliminando a necessidade do BMM passou a ser difundida e aplicada no tratamento de fraturas maxilofaciais e de deformidades da face (Alpert & Seligson, 1996).

A utilização de implantes metálicos com o objetivo de estabilização de segmentos ósseos, fraturados ou osteotomizados, constitui atualmente uma manobra cirúrgica amplamente empregada, com base científica sólida e cujos benefícios ao paciente são indiscutíveis quando aplicados corretamente os princípios da síntese óssea baseados nos conceitos da fixação interna rígida (FIR). Seguindo esses princípios, placas e parafusos baseados em ligas metálicas têm sido utilizados com alto índice de sucesso por muitos anos. Porém, os implantes para FIR têm uma propriedade comum, independente do seu material de fabricação: a de serem necessários apenas temporariamente, até que finalize o

processo de reparo da fratura ou osteotomia. A maior desvantagem de um sistema metálico é que, depois de finalizado o processo de reparo ósseo, estes implantes não exercem mais função benéfica ao paciente, permanecendo *in situ* indefinidamente ou sendo removidos, em parte dos casos, devido a motivos diversos (Böstman, 1991a; Böstman, 1991b).

Uma solução para esta questão seria a utilização de um sistema de fixação interna cujas características permitissem alcançar resultados comparáveis aos sistemas metálicos e que depois de finalizado o processo de reparo ósseo esse sistema fosse degradado, sem danos ao organismo receptor, eliminando uma eventual necessidade de reintervenção cirúrgica para remoção do aparato (Böstman 1991b).

O desenvolvimento de um sistema para aplicação da fixação interna rígida baseado em polímeros reabsorvíveis iniciou-se originalmente na área da Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. Cutright *et al.*, 1971; Cutright & Hunsuck, 1972; Getter *et al.*, 1972, foram os primeiros autores a relatar resultados experimentais na literatura internacional.

Materiais de fixação reabsorvíveis são alvo de contínuas pesquisas em todo o mundo. Os primeiros relatos do emprego de materiais reabsorvíveis foram seguidos de reações adversas no local de instalação, tais como edema seguido por reações do tipo corpo estranho durante a sua biodegradação, levantando dúvidas sobre a viabilidade de emprego de sistemas reabsorvíveis na fixação de fraturas e osteotomias (Kulkarni *et al.*, 1966; Cutright *et al.*, 1971; Rokkanen *et al.*, 1985; Bos *et al.*, 1987; Eitenmuller *et al.* 1987; Bergsma *et al.* 1995).

Entretanto, o desenvolvimento científico dos polímeros reabsorvíveis levou ao melhoramento de suas características biológicas, acarretando diversos relatos de emprego bem-sucedido de polímeros reabsorvíveis para fixação interna

alguns anos após (Edwards *et al.*, 2001a; Edwards *et al.*, 2001b; Turvey *et al.*, 2002; Ferretti & Reyneke, 2002; Yerit *et al.*, 2005; Enislidis *et al.*, 2005; Turvey *et al.*, 2006; Bell & Kindsfater, 2006; Qu *et al.*, 2006).

Os materiais reabsorvíveis têm sido utilizados largamente como materiais de síntese, bem como em membranas para regeneração guiada. Entretanto, a sua utilização em osteossíntese passou a ser difundida a partir de trabalhos com materiais baseados em polímeros de ácido láctico, a partir da década de 70 (Bos *et al.*, 1987), o que culminou com o aumento nas pesquisas, buscando respostas e melhorando as indicações de seu emprego.

## **2. Revisão da Literatura**

### **2.1 *Evolução dos métodos de fixação metálicos***

Hipócrates (século IV a.C.) foi o primeiro a descrever os princípios básicos de redução, estabilização e reparação de fraturas por meio de bandagem. Em 1275, Salicetti relatou a importância da oclusão para a obtenção de sucesso no tratamento das fraturas mandibulares. Em 1492, Prévost introduziu a teoria do bloqueio maxilo-mandibular, porém este conceito foi esquecido por alguns séculos, sendo reintroduzido em 1887 por Gilmer. Procurando proporcionar uma melhor forma de aplicação do BMM, Gilmer em 1907, preconizou a aplicação de barras em forma de arcos sobre a arcada dentária (Spina & Marciani, 2000).

Gilmer em 1881, em seu trabalho clássico “Fractures of the inferior maxilla” popularizou também a cerclagem mandibular como forma de tratamento de fraturas mandibulares, previamente descrito por Baundens em 1840 (Ellis, 1997).

Na era pré-antibiótica, a obrigatoriedade de se priorizar o tratamento fechado das fraturas do esqueleto facial era compreensível. Entretanto, quando a redução fechada de fraturas faciais era insuficiente, aparatos para fixação externa serviam para manter os fragmentos ósseos em posição durante o reparo, eventualmente sem a necessidade de associação do BMM. A maioria das técnicas de fixação não-dentárias empregadas durante aquele tempo eram baseadas em pinos inseridos de modo trans-cutâneo na mandíbula e conectados externamente por meio de uma variedade de aparatos. A estabilização de fraturas por meio de fios metálicos ou instalação de fios de Kirschner através de segmentos ósseos não constituíam técnicas amplamente aceitas naquele momento (Ellis, 1993).

Erich & Austin (1944) citados por Ellis (1993), elucidaram com clareza a filosofia corrente da época ao afirmar que “é amplamente aceito que reduções abertas ou fixação de fraturas dos maxilares freqüentemente acabam em osteomielite, necrose óssea ou não-união”, indicando que o tratamento aberto nunca deveria ser realizado.

Durante a década de 50, várias modificações dos métodos de fixação externa foram realizadas, culminando com um sistema bifásico de fixação externa desenhado por Joe Hall Morris, que oferecia rigidez suficiente para abreviar o uso do BMM, tornando-se popular e utilizado por muitos anos (Ellis *et al.*, 1993).

A redução aberta de fraturas ortopédicas foi grandemente impulsionada pelo advento da radiologia. Quando os cirurgiões foram capazes de avaliar radiograficamente a baixa qualidade da redução de fraturas pelo método fechado, a redução cirúrgica de fraturas se popularizou. Em Cirurgia e Traumatologia Bucal-Maxilo-Faciais, a redução aberta iniciou-se tardiamente devido ao temor das infecções. (Ellis, 1997).

Em 1942, Adams publicou um artigo clássico sobre a fixação de fraturas faciais por meio de osteossíntese com fio de aço, relatando que essa técnica era mais conveniente e que os resultados obtidos eram superiores quando comparados à fixação externa (Ellis, 1993).

Em 1948, Thoma definiu quais tipos de fratura devem ser reduzidas de modo aberto, citando dentre estes, situações onde “lascas” de tecido ósseo, tecido mole ou corpos estranhos estejam interpostos entre os cotos ósseos, ou ainda onde a correta redução da fratura não possa ser obtida pelo método fechado (Ellis, 1997).

Seguindo-se ao desenvolvimento dos antibióticos, o tratamento aberto de fraturas começou a ser empregado de modo mais freqüente. Nos Estados Unidos da América é creditada a Buck (1847) a primeira estabilização de fratura mandibular pelo emprego de fio de aço intra-ósseo, logo após a introdução da anestesia geral pelo éter (Ellis, 1993).

Para superar a falta de estabilidade entre os segmentos fraturados inerente à técnica da osteossíntese com fio de aço, houve a procura por um sistema mais rígido para ser aplicado a fraturas mandibulares. Para tanto a instalação de pinos intramedulares foi demonstrada primeiramente por Major em 1938 e extensivamente utilizado por McDowell *et al.*, (1954) que empregaram fios de Kirschner de aproximadamente 2mm de diâmetro através de fraturas. Entretanto a técnica demonstrou que o grau de estabilidade não era adequado sendo geralmente necessária a associação de bloqueio maxilo-mandibular (Ellis 1993).

Para o tratamento de pacientes que evoluíam com má-união ou não-união nas décadas de 50 e 60, preconizava-se, para a correção e estabilização de fraturas, telas confeccionadas em ligas metálicas. Segundo relatos, estes aparatos eram empregados com dois propósitos principais: 1) estabilizar os segmentos em detrimento da ação muscular; 2) prover uma estrutura por meio da qual o osso medular poderia ser acomodado. Na época, estas telas eram fixadas ao tecido ósseo por meio de fio de aço e não com parafusos (Ellis 1993).

A fixação de fraturas ósseas por meio de placas e parafusos foi utilizada em Ortopedia muitos anos antes de sua aplicação em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. A primeira tentativa de fixação de fragmentos ósseos por meio de placas e parafusos data de 1890, quando Lambotte empregou tal aparato confeccionado em liga metálica em uma osteossíntese. É conferido a Christiansen em 1945 o emprego de placas confeccionadas em tântalo para a

fixação de fraturas instáveis de mandíbula. Em seu artigo Chistiansen revisou a controvérsia existente entre o tratamento aberto e fechado de fraturas. Ele acreditava que algumas fraturas mereciam intervenção cirúrgica: “se a fratura é crônica e foi tratada sem sucesso, e se vários meses de não-união ou má-união se passaram deve-se considerar um tratamento radical” (Ellis 1993).

Após a Segunda Guerra Mundial, seguiram-se alguns relatos esporádicos da utilização de placas e parafusos para a fixação de fraturas mandibulares. A maioria dos cirurgiões que aplicavam placas e parafusos para a fixação de fraturas antes da década de 70 utilizavam-se de placas e parafusos para emprego em ortopedia e adaptavam estes para a mandíbula (Ellis, 1993).

A necessidade de se estudar e estabelecer princípios e protocolos que auxiliassem os cirurgiões na decisão de condutas acerca da aplicação da fixação interna fez com que um grupo de cirurgiões formassem uma Associação em 1958 para o desenvolvimento da osteossíntese. Este grupo viria, anos mais tarde, a ser nomeado como “Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese - Association for the Study of Internal Fixation” (AO/ASIF), o qual modificou e estabeleceu conceitos baseados em estudos científicos para o aprimoramento da aparatologia e materiais empregados para tal finalidade (Prein & Rahn, 1998).

Muitos insucessos resultaram destas tentativas iniciais de fixação interna por meio de placas e parafusos, provavelmente pela falta de conhecimento da biomecânica mastigatória, pelo uso empírico das fixações e antibioticoterapia inadequada. Devido a esta combinação de fatores, muitos clínicos limitaram o emprego deste tipo de aparato a casos especiais e em circunstâncias específicas. Muitos pacientes recebiam de modo associado à fixação por meio de placas e parafusos o BMM, como uma maneira suplementar de prover imobilidade entre os segmentos fraturados devido à falta de conhecimento existente sobre o grau de estabilidade dos meios de fixação interna. Roberts, em 1964, sugeriu que nos

casos de aplicação de placas e parafusos o BMM poderia ser omitido, ao menos até que o paciente tivesse se recuperado totalmente dos efeitos da anestesia geral. Nessa época, para a eliminação total da necessidade de BMM foram desenvolvidas placas tridimensionais robustas que envolviam a base mandibular na expectativa de se obter uma alta estabilidade interfragmentária, porém, de modo controverso, a falta de maleabilidade dessas placas impedia sua correta adaptação à base e porção vestibular da mandíbula (Ellis 1993).

O conceito de FIR pode ser definido como qualquer forma de fixação aplicada diretamente ao tecido ósseo que seja resistente o suficiente para prevenir a mobilidade dos fragmentos ósseos e que permita a utilização ativa da estrutura esquelética em questão durante a fase de reparo (Prein & Rahn, 1998).

Na Europa, Michelet *et al.* (1971), Spiessl (1974), Champy *et al.* (1978), Schilli (1982), Luhr *et al.* (1986) desenvolveram e popularizaram os sistemas de FIR com aplicação de placas e parafusos, procurando eliminar a necessidade de BMM no tratamento de fraturas e deformidades maxilo-faciais. O principal objetivo da FIR seria imobilizar os segmentos ósseos de forma que permanecessem estáveis durante o processo de reparo. Esta técnica e filosofia de tratamento foram aceitas na Europa no final da década de 70, e nos Estados Unidos na década de 80 (Alpert & Seligson, 1996; Ellis, 1992).

Atribui-se a Spiessl no início dos anos 70, a modificação e aplicação dos princípios e instrumentos da AO/ASIF no tratamento de fraturas mandibulares. O autor notou que associado à fixação instalada na base da mandíbula, existia a necessidade da instalação de uma segunda placa ao nível alveolar para neutralizar a banda de tensão (Ellis 1993).

No princípio, os sistemas de placas eram de grandes dimensões, proporcionando maior rigidez na fixação das fraturas. Michelet *et al.*, em 1973

iniciaram uma pequena revolução nos métodos de fixação interna rígida. Na época a maioria dos cirurgiões utilizavam sistemas compressivos de 2.7mm por acessos extrabucais, porém, Michelet *et al.*, relataram o tratamento de fraturas mandibulares por meio de placas mais delgadas, maleáveis e não-compressivas instaladas por acessos transbucais com parafusos monocorticais.

O primeiro relato na literatura americana da utilização de FIR por meio de parafusos posicionais em osteotomias sagitais dos ramos mandibulares foi feito por Souyris em 1978. A utilização de placas e parafusos em cirurgia ortognática foi escrita por Frost & Koutnik, em 1983, em um caso de reposicionamento da maxila. Os autores utilizaram materiais de osteossíntese empregados em cirurgias ortopédicas das mãos.

Champy *et al.* (1978) foram os primeiros a aplicar placas de menor rigidez no tratamento de fraturas mandibulares, preconizando zonas específicas para aplicação desta modalidade de fixação, instituindo cuidados pós-operatórios específicos. Estes materiais eram confeccionados a partir de ligas de cromo-cobalto ou de aço, sendo necessária a sua remoção após o reparo da fratura como parte do tratamento. A necessidade da remoção da fixação em um segundo tempo cirúrgico, tornou-se uma prática pouco aceita por parte dos pacientes, o que estimulou o desenvolvimento e aplicação de sistemas de fixação de menores dimensões sem perder a resistência necessária para manter a estabilidade das fraturas e que não necessitariam de uma posterior remoção na maioria dos casos. (Rosenberg *et al.*, 1993; Alpert & Seligson, 1996).

FIR baseada em metais cujo principal representante é o titânio e suas ligas têm sido utilizadas há muitos anos com uma alta porcentagem clínica de estabilidade e sucesso (Michelet *et al.*, 1973; van Sickels *et al.*, 1986; Tulasne & Schendel, 1989; Ellis, 1993; Scolozzi & Richter, 2003). Embora biocompatíveis, metais como o titânio empregado na confecção de placas e parafusos de

osteossíntese, possuem algumas desvantagens no seu emprego, como a liberação de íons metálicos, com acúmulo em alguns órgãos, e a continuidade do estímulo mecânico (Bessho *et al.*, 1995).

Também há a possibilidade de ocorrerem problemas devido a permanência do aparato indefinidamente sobre o tecido ósseo, como a atrofia óssea local, que embora bem documentada em ossos longos, inclusive na mandíbula, o significado clínico deste fenômeno permanece obscuro (Tonino *et al.*, 1976; Kennady *et al.*, 1989; Viljanen *et al.*, 1995). Outras desvantagens incluem a interferência com a radiação, produzindo artefatos notáveis em tomografia computadorizada e ressonâncias magnéticas (Saxe *et al.*, 1982; Fiala *et al.*, 1993; Fiala *et al.*, 1994), corrosão do metal, reações alérgicas, palpabilidade do material indefinidamente, perda tardia da fixação com infecção local, migração por aposição óssea em pacientes em fase de crescimento (Yerit *et al.*, 2005) e hipersensibilidade ao frio (Winter, 1974; French *et al.*, 1984; Scher *et al.*, 1988).

## **2.2 Evolução dos métodos de fixação reabsorvíveis**

O primeiro trabalho a utilizar materiais reabsorvíveis para estabilizar fraturas ósseas faciais foi descrito por Cutright *et al.* (1971). Os autores utilizaram suturas de PLA como fixação interna de fraturas de sínfise mandibular em macacos *Rhesus*. As fraturas repararam de forma satisfatória mesmo sem a aplicação de BMM, sendo observado reação inflamatória leve ao redor do material e completa reabsorção do mesmo entre 14 e 16 semanas.

Cutright & Hunsuck, 1972, realizaram o reparo de 12 fraturas tipo “Blowout” por meio de telas de PLA. Os autores reportaram reparo normal com restituição da função motora, sendo a tela em questão absorvida por fagocitose de

macrófagos e células gigantes, havendo ainda presença de material após 38 semanas.

Roed-Petersen (1974) utilizou suturas de PLA como fixação interna no tratamento de fraturas de mandíbula, porém associando este ao BMM. Os autores relataram na época resultados promissores concluindo que o material após um melhor desenvolvimento poderia servir como material de síntese óssea.

Gerlach *et al.*, 1987, fixou 15 fraturas de mandíbula em cães beagle com placas e parafusos de PLLA e acompanhamento de 12 semanas. Em todos os animais ocorreu consolidação das fraturas sem complicações, porém observou-se a formação excessiva de calo ósseo em alguns animais.

Em 1987, Bos *et al.* foram os primeiros a relatar a aplicação clínica de placas e parafusos de PLA em fraturas de osso zigomático, obtendo bons resultados e a ausência de necessidade de reintervenção.

Bergsma *et al.* (1995) acompanhou o pós-operatório de 10 pacientes com fratura de osso zigomático tratados por meio de placas e parafusos de PLLA com alto peso molecular. Após três anos, quatro pacientes retornaram com edema localizado na região da implantação do material, o que também foi encontrado nos demais pacientes durante o mesmo período pós-operatório. Por meio de uma avaliação microscópica e ultra-estrutural, o material removido mostrou cristais de PLLA envolvidos por uma cápsula fibrosa densa com a presença de reação inflamatória leve.

Suzuki *et al.* (2004) reportaram o emprego de um sistema de fixação interna baseado em PLLA em 14 pacientes com fraturas condilares extracapsulares. O procedimento cirúrgico foi baseado em acesso pré-auricular ou retromandibular empregando-se uma ou duas placas do sistema 2.0. No pós-

operatório imediato os pacientes fizeram uso de elásticos ortodônticos para guiar a oclusão, os quais permaneceram por um período de até quatro semanas. O acompanhamento pós-operatório foi de 3,5 anos e as evoluções foram baseadas em exame clínico e radiográfico. Segundo os autores, a evolução dos pacientes transcorreu sem evidências de reação inflamatória ou má-oclusão, concluindo que o sistema é passível de ser empregado em tais condições.

Landes & Ballon (2006) relataram os resultados de seu estudo prospectivo, que avaliou durante um período médio de 31 meses, 50 fraturas de mandíbula em 30 pacientes com idade variando de 1 a 83 anos. Em todas as fraturas foram utilizadas duas placas de PLDLA, sendo uma placa com parafusos monocorticais (6mm) e outra com parafusos bicorticais (12mm). Apenas em 2 fraturas de ângulo e 4 fraturas patológicas os resultados não foram considerados como sucesso, havendo a necessidade de novos tratamentos para resolução dos casos.

Bell & Kindsfater (2006) avaliaram retrospectivamente 281 pacientes vítimas de trauma de face que foram submetidos à FIR de suas fraturas. Desses, 59 (21%) foram tratados com sistemas de fixação reabsorvíveis baseados em PLDLA. O acompanhamento pós-operatório variou de 3 semanas a 3 anos. Com base nos dados das evoluções clínicas e dos controles radiográficos, os autores concluíram que o sistema reabsorvível comparado ao sistema de titânio proporcionou um processo de reparo favorável para os casos nos quais seu emprego foi selecionado. Os autores recomendaram mais estudos e o desenvolvimento de um sistema próprio para aplicação em fraturas mandibulares em adultos.

Laughlin *et al.* (2007) por meio de um estudo prospectivo procuraram avaliar se os resultados do emprego de um sistema para fixação interna reabsorvível (PLDLA associado ao carbonato de trimetileno) poderiam ser

comparados aos obtidos com estudos anteriores realizados pela mesma instituição nos quais se empregou um sistema metálico baseado em liga de titânio para a fixação de fraturas mandibulares. Os autores procuraram acompanhar o tempo decorrido da cirurgia ao retorno da função normal, as características clínicas e radiográficas, acidentes e complicações encontrados. Foram selecionados 50 pacientes consecutivos cada qual portador de uma fratura mandibular que foi estabilizada e fixada pelo sistema reabsorvível em questão. Do total de casos, 3 (6%) apresentaram infecção no período de acompanhamento, que foram resolvidas com drenagem sob anestesia local e terapia medicamentosa. Nenhum caso necessitou passar por revisão da cirurgia e todos os casos apresentaram reparo satisfatório no período de oito semanas. Os autores concluíram que os resultados obtidos podem ser comparados aos estudos prévios que utilizaram fixações metálicas e que o emprego de polímeros reabsorvíveis como meio de fixação interna de fraturas mandibulares proporcionou boa estabilidade e uma baixa incidência de complicações.

### **2.2.1 Emprego de materiais de FIR reabsorvíveis em pacientes em crescimento.**

Fraturas maxilo-faciais possuem uma incidência muito menor em crianças do que em adultos (Gomes *et al.*, 2006; Brasileiro e Passeri, 2006). Porém nesta população, a necessidade de remoção do material de FIR torna-se mandatória devido aos efeitos diretos no crescimento facial. Os materiais de osteossíntese reabsorvíveis poderiam evitar a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica para a sua remoção (Landes & Ballon, 2006).

Eppley *et al.* (1997), empregaram placas de polímero reabsorvível (PLA ou PGA) associadas a parafusos de ligas metálicas na correção de deformidades de 100 pacientes com idade variando de quatro a 15 meses. Com um

acompanhamento pós-operatório mínimo de um ano, os autores não relataram sinais locais de complicações, sendo que os parafusos de titânio foram removidos em quatro pacientes devido a palpabilidade após nove meses do procedimento cirúrgico.

Kurpad *et al.* (2000) descreveram a sua experiência no emprego de um sistema de fixação baseado no polímero PLDLA para correção de má-formações congênitas em 102 pacientes pediátricos. Seguindo-se um acompanhamento clínico e radiográfico de dois anos, constataram a ausência de sinais como edema, eritema, infecção, instabilidade dos segmentos ósseos, palpabilidade do material de fixação ou algum tipo de recidiva. Como conclusão, afirmaram que os resultados encontrados davam suporte à utilização deste material em cirurgias do complexo crânio-maxilo-facial.

Serlo *et al.* (2001) reportaram o emprego de placas e parafusos de SR-PLA como material de fixação de cranioplastias em 15 crianças. O período de acompanhamento foi de até oito anos e não foi relatado nenhum tipo de complicação associada ao polímero. Os autores concluíram que o material estudado era seguro para a finalidade relatada e que o polímero SR-PLA teria um futuro promissor quando empregado como material de fixação.

Yerit *et al.* (2005) procuraram avaliar a segurança e eficácia de placas e parafusos do co-polímero auto-reforçado de L-ácido láctico e D-ácido láctico na proporção de 70:30 (SR-PLDLA), no tratamento de fraturas mandibulares de 13 crianças com idade variando de cinco a 16 anos. O BMM por duas a três semanas foi instituído em cinco pacientes que tiveram fratura condilar concomitante. A média de acompanhamento foi de 26,4 meses. Como resultado encontraram que o reparo primário das fraturas ocorreu em todos os pacientes, sendo que as complicações pós-operatórias foram de pequena severidade e transitórias,

concluindo que o emprego deste sistema é seguro e eficiente para a população em questão.

### **2.3      *Fixação interna reabsorvível em cirurgia ortognática***

Em cirurgia ortognática, a FIR com materiais baseados em titânio e suas ligas tem sido utilizada como padrão. Entretanto, alguns trabalhos têm mostrado a necessidade de remoção das fixações devido à infecção, desconforto, palpabilidade e dor em alguns pacientes (Alpert & Seligson, 1996; Mosbah *et al.*, 2003; Cheung *et al.*, 2004).

Diversos estudos biomecânicos e clínicos têm avaliado a aplicação de materiais reabsorvíveis na FIR de cirurgias ortognáticas. Suuronen *et al.* (1994) avaliaram 9 pacientes submetidos a osteotomia sagital dos ramos mandibulares (OSRM) fixada com dois parafusos bicorticais de 3,5mm de SR-PLLA de cada lado e sem a associação de BMM no pós-operatório. Os pacientes foram acompanhados por um período de 15 a 23 meses, sem apresentarem complicações pós-operatórias e mostrando um reparo primário normal das osteotomias.

Kallela *et al.* (1998) avaliaram a estabilidade dos movimentos de avanço mandibular, menor que 7mm, de 25 pacientes submetidos à OSRM e fixação com 2 parafusos bicorticais de SR-PLLA de 3,5mm em cada osteotomia. Um acompanhamento radiográfico foi realizado por meio de radiografias de perfil padronizadas e traçados cefalométricos, comparando o posicionamento do pogônio e ponto B no pós-operatório imediato e em 3, 6 e 12 meses pós-operatórios. Os autores observaram uma recidiva de 15% em pogônio e 17% em ponto B, o que foi considerado sem relevância clínica e comparável a resultados encontrados em outros estudos com fixação de titânio.

Kallela *et al.* (1999) avaliaram clinicamente e radiograficamente 47 pacientes submetidos à osteotomia sagital dos ramos mandibulares e fixação com 2 parafusos bicorticais de SR-PLLA de 3,5mm de cada lado. O tempo de acompanhamento médio foi de 2,1 anos (6 meses a 5 anos). Os autores não constataram qualquer sinal clínico de anormalidade. Radiograficamente, as osteotomias apresentavam-se sem sinais de reabsorção e sem alterações posicionais. As imagens radiográficas das perfurações dos parafusos se mostraram aumentadas em diâmetro durante o acompanhamento em 11% dos pacientes, sem qualquer consequência na estabilidade da fixação.

Shand & Heggie (2000) em um estudo retrospectivo, avaliaram 31 pacientes submetidos à osteotomia Le Fort I de maxila (n=8) e OSRM (n=9), isoladamente ou em procedimentos combinados (n=14). As osteotomias de maxila foram fixadas com 4 placas em "L" do sistema 2,0mm e as OSRM com 3 parafusos bicorticais de 2,5mm de PLLA-PGA (82:18). Os autores observaram que nenhuma placa ou parafuso fraturou no momento da fixação, não houve sinais clínicos de deiscência da ferida, exposição da fixação ou infecção crônica. Todos os 8 casos que apresentaram alteração de oclusão ou mobilidade maxilar em pós-operatório imediato foram corrigidos por meio de terapia com elástico. Assim, no período de acompanhamento que variou de 2 a 8 meses, todos os segmentos apresentavam-se estáveis e sem alteração de oclusão.

Turvey *et al.* (2000) apresentaram um revisão de 18 pacientes que foram submetidos a cirurgias ortognáticas utilizando placas e parafusos de PLDLA (70:30), em um período de acompanhamento de 6 meses. Os autores constataram que em 16 dos 18 pacientes a estabilidade das osteotomias foi conseguida com sucesso, havendo problemas em dois pacientes que tiveram episódios de laringoespasma e espasmos faciais persistentes, levando à falha do sistema.

Knauf & Bschorer (2000) realizaram acompanhamento de 15 pacientes submetidos à OSRM para avanço e recuo, com fixação realizada por meio de 3 parafusos bicorticais de 2,5mm de PLLA-PGA (82:18), e em alguns casos por dificuldade anatômica foram utilizadas placas em "X" associadas com parafusos. Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 a 16 meses, sendo observada clinicamente uma discreta recidiva em somente um paciente submetido a recuo de mandíbula.

Edwards *et al.* (2000) relataram o acompanhamento de 20 pacientes submetidos à mentoplastia para avanço (80%), recuo (10%) e reposicionamento superior (10%). A média de avanço foi de 7,6mm, de recuo 6mm, e de reposicionamento superior 7mm. Utilizando materiais de PLLA-PGA (82:18), a fixação de 13 pacientes foi realizada por meio de parafusos compressivos e por meio de placa e parafuso em 7 pacientes. Durante um período de 6 meses, nenhum dos casos apresentou sinais de infecção ou instabilidade da osteotomia.

Edwards *et al.* (2001a) avaliaram 20 casos de cirurgia combinada de maxila e mandíbula associada ou não à mentoplastia. Utilizando placas e parafusos de PLLA-PGA (82:18), as osteotomias de maxila foram fixadas por meio de 4 placas em "L" e parafusos de 7mm do sistema 2.0mm, e as OSRM por meio de parafusos bicorticais de 2.5mm com disposição em "L" invertido ou de forma linear na borda superior do ramo mandibular. Não foi utilizada terapia com elástico até o final da segunda ou terceira semana de pós-operatório. Os autores concluíram que todos os pacientes evoluíram de forma satisfatória, com estabilidade e preservação da oclusão final. Além disso, observaram que em sete pacientes havia uma leve mobilidade da maxila durante as primeiras 4 semanas, porém apresentando-se estável na quinta e sexta semanas. As osteotomias de mandíbula não apresentaram mobilidade em nenhum dos casos.

Através de um estudo clínico, radiográfico e histológico, Edwards *et al.* (2001b) avaliaram, em um período de até dois anos, a reabsorção das placas e parafusos de PLLA-PGA (82:18) utilizados para fixação em osteotomias de maxila tipo Le Fort I e OSRM. Um dos pacientes tratados pela OSRM foi submetido a uma biopsia com trefina no local de um dos parafusos inseridos após um período de 2 anos de pós-operatório. Dois pacientes tratados por meio de osteotomia da maxila foram submetidos à reabertura dos locais de fixação para exploração visual. O exame radiográfico de controle de dois anos demonstrou o completo preenchimento dos locais de fixação por tecido ósseo trabecular. Ao exame histológico, foi observado um padrão ósseo trabecular normal, sem evidências de material polimérico residual, fibrose, ou reação inflamatória local. No exame de inspeção visual, realizado nos pacientes tratados por osteotomia maxilar, não se observaram resíduos do material reabsorvível de fixação utilizado, ou defeitos ósseos nos locais das perfurações.

Turvey *et al.* (2002) relataram o acompanhamento de 70 pacientes submetidos a 194 osteotomias. Destas 88 foram osteotomias sagitais dos ramos mandibulares (OSRM), sendo em 33 pacientes realizada osteotomia de maxila concomitante. A fixação de 87 OSRM foi realizada por meio de 4 parafusos bicorticais de SR-PLDLA (70:30) de 2,0mm, sendo, em um caso associada uma placa de 2,0mm. Foi instituída terapia com elástico no pós-operatório em todos os pacientes. Os autores observaram que não houve qualquer mobilidade das OSRM durante o período de reparo.

Ferreti & Reyneke (2002) compararam OSRM fixadas com parafusos bicorticais de 2,5mm de PLLA-PGA (82:18) e parafusos bicorticais de 2,0mm de titânio com disposição linear ou em "L" invertido. Foram acompanhados 40 pacientes submetidos à OSRM para avanços menores que 8mm, nos períodos de 1 e 6 semanas, e com 3, 6 e 12 meses de pós-operatório. Por meio de radiografias de perfil e traçados cefalométricos, os pacientes foram avaliados no pós-

operatório imediato de 1 semana e em pós-operatório de 6 meses. A média de recidiva após 6 meses foi de 0,83mm para o grupo fixado com parafusos reabsorvíveis, e 0,25mm para o grupo fixado com parafusos de titânio, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os autores concluem que, mesmo com resultados encorajadores, não defendem a aplicação de rotina dos parafusos reabsorvíveis em substituição aos parafusos de titânio.

Gomes *et al.* (2003) avaliaram *in vitro* por meio de testes de flexão a resistência mecânica de parafusos para fixação interna baseados em SR-PLLA (70L:30DL) empregando-se como controle parafusos de titânio, inseridos de modo compressivo com configuração em “L” invertido em OSRM de hemimandíbulas de carneiro. Após análise dos resultados os autores concluíram que os valores de carga final não foram estatisticamente significantes entre os grupos, indicando que a resistência mecânica entre os parafusos reabsorvíveis e metálicos nas condições experimentais empregadas foram semelhantes; que os parafusos reabsorvíveis tenderam a deformar de modo semelhante aos parafusos metálicos, porém o sistema metálico resistiu mais à deformação durante o experimento; e que os parafusos reabsorvíveis testados constituem uma alternativa viável para osteossíntese de OSRM.

Guimarães Filho (2003) avaliou comparativamente *in vitro* por meio de teste de flexão a resistência mecânica entre dois tipos de parafusos para aplicação em fixação interna, ambos do sistema 2.0 com 12 mm de comprimento, um baseado em polímero reabsorvível (SR-PLLA 70:30) e outro em titânio, empregados para fixação de osteotomias sagitais dos ramos mandibulares instalados de modo posicional em “L” invertido em hemimandíbulas frescas de carneiro submetidas a um avanço de 5mm. De acordo com a metodologia empregada e com os resultados encontrados o autor concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos testados e que o sistema reabsorvível testado demonstrou ser uma alternativa viável na fixação em OSRM.

Mazzonetto *et al.* (2004) avaliaram clínica e radiograficamente 30 pacientes submetidos à cirurgia ortognática, realizada com fixação reabsorvível SR-PLDLA (70:30), sendo que em 16 pacientes foram realizadas apenas OSRM, e em 14 pacientes cirurgia combinada de maxila e mandíbula. Os pacientes foram acompanhados em períodos pós-operatórios de 1, 7, 30, 60, 120 e 180 dias, não sendo constatada nenhuma complicação clínica e nenhuma alteração radiográfica do processo de reparação normal das osteotomias. Os autores concluíram, a partir dos resultados clínicos observados, que o comportamento das fixações reabsorvíveis foi comparável com o de fixações metálicas.

Em um estudo retrospectivo de 10 anos, Laine *et al.* (2004) avaliaram 163 pacientes que haviam sido submetidos a 369 osteotomias fixadas com material reabsorvível, sem associação com BMM. Em todos os casos foi instituída terapia com elástico por 5 a 7 semanas. No período de 1991 a 1997, 150 osteotomias foram fixadas com 2 parafusos bicorticais posicionais de 3,5mm, e 4 osteotomias com 2 parafusos bicorticais de 2,7mm de SR-PLLA. A partir de 1997, 106 osteotomias foram fixadas com 2 parafusos bicorticais posicionais de 3,5mm, e 6 osteotomias com parafusos de 2,8mm de SR-PLDLA. Além disso, 48 osteotomias foram fixadas com placas e parafusos monocorticais de 2,0mm, e 4 com placas e parafusos de 2,4mm. A aceitação dos pacientes ao novo tipo de fixação foi considerada excelente pelos autores, e dos 163 pacientes apenas 14 (8,6%) tiveram algum tipo de complicação. A principal complicação foi deiscência da ferida e exposição da placa. Outras complicações ocorreram no começo da aplicação dos parafusos reabsorvíveis, quando a cabeça dos parafusos de 3,5mm provocava desconforto aos pacientes, necessitando ser removida. Nesta mesma época, três pacientes (1,8%) desenvolveram mordida aberta em pós-operatório imediato devido à fixação insuficiente que foi revisada e reforçada com a adição de um parafuso extra. Todas as osteotomias apresentaram-se unidas ao final do acompanhamento, e todos os pacientes satisfeitos com o resultado do tratamento.

Cheung *et al.* (2004) avaliaram comparativamente a aplicação de fixação reabsorvível e de titânio em cirurgias ortognáticas. Em todas as OSRM fixadas com SR-PLDLA (70:30), foram utilizadas placas e parafusos de 2,0 ou 2,4mm, e nas osteotomias fixadas com material de titânio foram aplicadas placas e parafusos de 2,0mm. Um total de 60 pacientes, com 177 osteotomias, foram incluídos no trabalho, e divididos em 2 grupos de 30 pacientes. A taxa de infecção foi de 1,53% e 1,82% nos grupos de pacientes tratados com material titânio e reabsorvível, respectivamente. A exposição de placas foi de 1.02% para o grupo com titânio, e 1,21% para o grupo com reabsorvível. A taxa de remoção de placas foi de 1,53 e 3,63% nos grupos de titânio e reabsorvível, respectivamente. O tempo transoperatório foi significativamente maior no grupo de pacientes fixados com material reabsorvível. Nos demais parâmetros clínicos não houve diferença estatisticamente significativa.

Kallela *et al.* (2005) avaliaram, retrospectivamente durante um período de 2 anos, os problemas associados ao material de fixação reabsorvível, o aumento da ocorrência de distúrbios neurosensoriais do nervo alveolar inferior, e as disfunções temporomandibulares de pacientes submetidos à OSRM para avanço. Todos os 40 pacientes tiveram as OSRM fixadas com 2 parafusos posicionais lineares de SR-PLLA de 3,5mm, havendo a adição de um terceiro parafuso em 3 pacientes que não obtiveram estabilidade suficiente no transoperatório. As osteotomias repararam sem reações adversas. A incidência de distúrbios neurosensoriais do nervo alveolar inferior foi de 27%. As desordens têmporo-mandibulares foram observadas em 73% dos pacientes no período pré-operatório, reduzindo para 48% após a cirurgia. Os autores concluíram que quanto a desordens neurosensoriais e têmporo-mandibulares não houve diferença quando comparado a trabalhos que avaliam pacientes tratados com materiais de titânio.

Turvey *et al.* (2006), utilizando a mesma metodologia empregada por eles em trabalho anterior (Turvey *et al.*, 2002), avaliaram comparativamente 69 pacientes divididos em dois grupos: parafusos de SR-PLDLA (70:30) de 2,0mm (34 pacientes) e parafusos de titânio (35 pacientes). Os autores concluíram que os parafusos bicorticais de SR-PLDLA (70:30) de 2,0mm, mesmo apresentando sutis diferenças em análise cefalométrica, não apresentaram influência nos resultados clínicos.

Landes & Balton (2006) compararam a eficácia clínica em cirurgias ortognáticas de um sistema para fixação interna baseada no polímero reabsorvível (PLDLA 70:30) utilizando como controle um sistema análogo em liga de titânio. Foram analisados 60 pacientes, 30 em cada grupo de material acompanhados pelo período de 12 meses pós-operatórios. Por meio de uma análise clínica e cefalométrica foi observada a estabilidade dos movimentos e as condições clínicas locais. Como observações encontraram que a fixação interna pelo polímero estudado clinicamente parece ser tão estável quanto o titânio no período de um ano pós-operatório; nos pacientes onde foi realizada a fixação reabsorvível houve a presença de discreta mobilidade em um período de até seis semanas pós-operatórias. Como conclusão de seu estudo, citam que o uso do polímero permite um ajuste do posicionamento oclusal em um período pós-operatório tardio, porém existe a necessidade da manutenção de um guia oclusal por mais tempo se comparado ao sistema de titânio; osteotomias, onde movimentos de amplitude maior que 10mm sejam planejados, o sistema reabsorvível não deve ser empregado como rotina e que estudos prospectivos mais longos são necessários para se estabelecer a real condição dos sistemas reabsorvíveis atuais.

Serra e Silva (2006) avaliou a resistência mecânica *in vitro* de modo comparativo de parafusos PLDLA com parafusos de titânio em réplicas de hemimandíbulas dentadas humanas de poliuretano rígido, sendo nestas realizado OSRM e fixadas por meio dos parafusos ao modo posicional em “L” invertido. Por

meio de testes mecânicos os resultados encontrados pelo autor não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Costa *et al.* (2006) avaliaram de forma comparativa a estabilidade maxilar depois da correção de deformidades classe III, com osteotomias para avanços menores que 6mm, fixadas com 4 placas em "L" e parafusos de titânio (2,0mm) e reabsorvível (PLLA-PGA/82:18 – 2,0mm). Um guia de acrílico foi mantido por 2 semanas e BMM por 1 semana. Vinte e dois pacientes foram avaliados por meio de radiografias cefalométricas obtidas em 4 momentos: pré-operatório, 1 semana, 8 semanas e 1 ano de pós-operatório. Um ano após a cirurgia, a estabilidade da maxila foi considerada pelos autores como excelente em ambos os grupos. No grupo fixado com material de titânio, não foi encontrada correlação significativa entre o avanço e a recidiva. Já no grupo fixado com materiais reabsorvíveis, observou-se correlação significativa entre o avanço maxilar e a recidiva encontrada no ponto A e na espinha nasal posterior. Porém, quando comparados os grupos, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada quanto a estabilidade dentária e óssea da maxila. Mesmo assim, os autores concluíram que em avanços maiores, a aplicação destes materiais deva ser cautelosa até que haja uma avaliação em estudos futuros.

#### ***2.4 Desenvolvimento de sistemas de fixação interna baseados em polímeros reabsorvíveis***

Sistemas de fixação interna baseados em polímeros reabsorvíveis estão em constante evolução desde sua proposição. Várias tentativas têm sido feitas para se produzir um sistema de fixação ideal. Para uma aplicação clínica segura, o aparato necessita possuir rigidez suficiente para prover um adequado processo de reparo, não ser alergênico, imunogênico, mutagênico ou teratogênico

(Suuronen, 1993), ser completamente reabsorvido após completado o processo de reparo e resultar em metabólitos que não estimulem distúrbios locais ou sistêmicos (Shand & Heggie, 2000).

A resistência mecânica é um fator importante a ser considerado em implantes reabsorvíveis que serão empregados em fixação interna e expostos a cargas. Estes sistemas devem ser fortes o bastante para manterem juntos os fragmentos ósseos até que termine o processo de reparo, normalmente de seis a oito semanas. A maioria das aplicações para estes implantes estão localizadas em áreas submetidas a pouca tensão mecânica (Manninen *et al.*, 1992).

O implante de polímero reabsorvível precisa ser versátil para uma variedade de técnicas de processamento de polímeros, resistência suficiente para a confecção de aparatos de pequenas dimensões que suportem as cargas requeridas durante o período necessário para sucesso da terapia clínica. Durante o período em que o material se encontra no interior dos tecidos, ele não deve promover reações inflamatórias que justifiquem sua remoção e deve ser completamente reabsorvido sem deixar evidências histológicas de resíduos (Pietrzak *et al.*, 1996).

Os mecanismos de degradação e absorção são o resultado de diversos fatores inter-relacionados, incluindo: a estabilidade química da estrutura do polímero, a presença de catalíticos, aditivos, impurezas, geometria do polímero e leito receptor do polímero (Middleton & Tipton, 2000). A degradação desses polímeros ocorre essencialmente pela divisão hidrolítica e, em menor extensão por uma ação enzimática não-específica. As diferenças no metabolismo final dos polímeros são relativamente desprezíveis, mas as taxas de degradação variam individualmente (Böstman, 1991b; Rokkanen *et al.*, 2000).

Enquanto a resposta específica do organismo receptor ao polímero reabsorvível depende da natureza do polímero (identidade química, estrutura geral do polímero, modelo do implante) e do local da implantação (osso diafisário, osso metafisário, esqueleto cranial, tecido mole, grau de resistência, etc.), algumas generalizações podem ser feitas. Uma característica comum a todos os implantes reabsorvíveis é o fato do organismo receptor inicialmente promover o encapsulamento do implante com a formação de uma delgada membrana fibrosa. Durante este período, o implante reabsorvível sofre hidrólise e perde resistência. Isto pode ser acompanhado por uma reação inflamatória moderada. Cortes histológicos progressivos, seqüenciados, mostram uma quantidade menor do polímero no local da implantação com o passar do tempo; finalmente, os macrófagos e células gigantes desaparecem, possivelmente ficando um resquício da cápsula fibrosa no local. A região formalmente ocupada pelo implante é preenchida com tecido fibroso (Pietzak *et al.*, 1996).

Mecanicamente a reabsorção do polímero ocorre em duas fases. Primeiramente a água infiltra o polímero e ataca as cadeias poliméricas, causando sua quebra por hidrólise. Isto geralmente ocorre, *in vivo*, independentemente da atividade enzimática. Fatores que afetam a acessibilidade da água ao polímero podem ter significativo efeito na escala temporal da reabsorção. O processo de degradação primária é mediado pela hidrólise, assim, os produtos da quebra devem ser solúveis em água, para que as altas concentrações desses produtos possam difundir em meio aos líquidos tissulares locais; segundo, como a massa do polímero perde a forma e consistência devido à redução do peso molecular, isto pode formar partículas as quais podem ser fagocitadas pelos macrófagos. A última digestão celular, que ocorre via macrófagos, dos produtos quebrados, deve levar à formação do produto final, geralmente água e dióxido de carbono que são excretados em sua maioria pelos rins e pulmões (Bucholz *et al.*, 1994; Pietrzak *et al.*, 1996; Peltoniemi *et al.*, 1999; Middleton & Tipton, 2000).

No sítio receptor, uma alta taxa de metabolismo tecidual local e uma excelente circulação poderiam facilitar a degradação do material. Por outro lado, uma baixa taxa de metabolismo local e pobre circulação, teoricamente, devem levar a um processo de reabsorção comparativamente mais lento (Pietrzak *et al.*, 1996).

A composição físico-química do implante, sua superfície e estrutura, a quantidade de debris formados, micromovimentação e forças tensionais são fatores que podem influenciar o processo de degradação e a severidade da reação tecidual (Bergsma *et al.*, 1995). Outros fatores que podem acelerar a degradação do polímero são: mais monômeros hidrofílicos, mais grupos de reação hidrofílica, menos cristalinidade e menor tamanho do parafuso (Böstman & Pihlajamäki, 2000; Middleton & Tipton, 2000).

As taxas de degradação e o grau de reação a corpo estranho são determinados pelo peso molecular inicial e composição química do material (Pistner *et al.*, 1993). O período de degradação do PGA é de poucos meses, enquanto a degradação total do PLLA pode ser de dois ou até mais de cinco anos, devido ao seu alto peso molecular (Böstman *et al.*, 2000; Jukkala-Partio *et al.*, 2001). A taxa de degradação do PLLA depende do peso molecular, técnica de processamento, geometria e tamanho do implante e local da implantação (Böstman *et al.*, 1995; Jukkala-Partio *et al.*, 2001).

Os materiais utilizados nos dispositivos de fixação interna rígida reabsorvíveis são polímeros de alto peso molecular. Os polímeros sintéticos mais comumente utilizados são o polidioxanone (PDS), ácido polilático (PLA) e o ácido poliglicólico (PGA), empregados de modo isolado, associados entre si, com diferentes proporções ou com alterações em suas cadeias estruturais (Rozema *et al.*, 1991).

A maior vantagem da FIR por meio de sistemas reabsorvíveis é a transferência gradual das cargas ao tecido ósseo em reparo durante a absorção do material e a eliminação de uma provável reintervenção cirúrgica para remoção dos implantes, o que pode ocorrer com os sistemas metálicos (Yerit *et al.*, 2005). A aplicabilidade clínica deste material com suas potenciais vantagens tem aumentado o interesse no desenvolvimento de implantes reabsorvíveis, e estudos clínicos relatando o sucesso no emprego destes aparatos no campo da Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais são crescentes (Gerlach *et al.*, 1987; Eppley *et al.*, 1997; Kurpad *et al.*, 2000; Ferretti & Reyneke, 2002; Cohen *et al.*, 2004;; Yerit *et al.*, 2005; Enislidis *et al.*, 2005; Turvey *et al.*, 2006; Bell & Kindsfater, 2006; Qu *et al.*, 2006).

Implantes reabsorvíveis oferecem vantagens sobre implantes metálicos, tal como a ausência da necessidade de remoção dos implantes. A biodegradação do implante permite ainda transferir um estresse gradual para o osso em reparo, e assim, os implantes reabsorvíveis permitem que ocorra um remodelamento e maturação óssea mais completos após a lesão (Hovis & Bucholz, 1997). Além de dispensar um possível segundo tempo cirúrgico para a remoção do aparato de fixação, os implantes reabsorvíveis podem oferecer outras vantagens, por exemplo, em ossos longos fraturados fixados com sistemas metálicos ocorre localmente um processo hipotrófico e uma deficiência na maturação óssea, devido à falta de transmissão de cargas ao tecido ósseo. Um implante de polímero reabsorvível pode ser produzido para degradar lentamente, transferindo uma resistência gradual para o tecido ósseo em reparo (Middleton & Tipton, 2000).

Estudos clínicos com o uso de parafusos reabsorvíveis demonstram uma taxa relativamente baixa de falha mecânica, que levaria à necessidade de um novo procedimento cirúrgico (Böstman, 1991b). Outra vantagem dos implantes reabsorvíveis é que eles previnem a atrofia pelo estresse e enfraquecimento do

osso fixado que podem ser causados pela fixação rígida por parafusos metálicos, principalmente em ossos longos (Furukawa *et al.*, 2000).

Bos *et al.* (1989) relataram um estudo da reação tecidual ao PLLA no subcutâneo de ratos, sendo estes acompanhados por 143 semanas. A absorção completa do material não pôde ser evidenciada neste período e ao redor do material houve a presença de macrófagos fagocitando o material.

Uma vantagem clínica do PGA sobre o PLA é que o PGA possui capacidade osteocondutora, podendo ser utilizado em materiais reabsorvíveis em diferentes aplicações. Diferentes drogas e fatores de crescimento poderiam ser adicionados ao polímero, exercendo efeito direto no processo de reparo ósseo (Garvin *et al.*, 1994).

Complicações clínicas têm sido reportadas para todos os materiais reabsorvíveis. Algumas reações adversas relatadas são reação inflamatória local, encapsulamento fibroso exagerado do implante e reabsorção óssea. As reações teciduais adversas, em geral, devem-se à rápida degradação do produto o que excede a capacidade do organismo em eliminá-lo do local (Pietrzak *et al.*, 1996). Outras complicações podem ocorrer com o emprego dos materiais reabsorvíveis, tais como edema local tardio, reações osteolíticas locais, reabsorção incompleta do implante e micromovimentação dos implantes (Furukawa *et al.*, 2000).

Reações do tipo corpo estranho de graus variados, causadas por implantes reabsorvíveis ocorrem em todos os indivíduos, porém a intensidade pode variar por razões desconhecidas (Böstman *et al.*, 1991a). Estas reações representam respostas biológicas, as quais têm intensidade subclínica na maioria dos pacientes. Este conceito é suportado pela reação histológica vista em pacientes sem sinais clínicos (Böstman *et al.*, 1990, Böstman *et al.*, 1991b). Os fatores que determinam quais pacientes terão uma reação a corpo estranho e

quais terão uma reação subclínica assintomática podem estar relacionados a tolerância do tecido local e à capacidade do osso em degradar o implante (Böstman, 1991b).

Teoricamente, a intensidade da reação inflamatória a corpo estranho pode ser diminuída com o uso de implantes de polímeros como PLLA, o qual tem uma menor taxa de degradação do que o PGA e copolímeros PGA:PLA (Böstman, 1991b; Pihlajamäki *et al.*, 1997; Rokkanen *et al.*, 2000). De acordo com Pihlajamäki *et al.*, (1997) reações a corpo estranho provocadas pelos implantes de PLLA podem-se manifestar entre 15 meses a três anos após sua implantação em humanos. Porém, em observações realizadas por meio de ressonância magnética, a qual permite visualizar os implantes de PLLA no interior do tecido ósseo, os autores não verificaram sinais de degradação ou de reação osteolítica a corpo estranho causada pelo PLLA durante 38 meses após sua implantação nos 15 pacientes do estudo. Por outro lado, Böstman & Pihlajamäki (2000), afirmam que a resposta tecidual aos parafusos de PLLA pode se manifestar até quatro a cinco anos após o procedimento cirúrgico.

Bergsma *et al.* (1995) em um estudo que empregou PLLA em cabras relataram não observar reações do tipo corpo estranho ou osteolíticas entre os períodos de 26 semanas e cinco anos após a implantação sugerindo uma boa compatibilidade do material.

Existem evidências que demonstram uma maior intensidade de reação inflamatória em implantes de PGA do que com implantes de PLA (Cutright *et al.*, 1971; Böstman, 1991a). Estudos envolvendo tecidos mais sensíveis também colocaram à prova diferença de comportamento histológico desses dois materiais. Gautier *et al.*, 1998 estudaram em ratos os implantes de PLA e PGA em dura-máter, demonstrando a adesão do PGA à dura-máter em um período médio de 2 semanas, o que não ocorreu com o PLA.

A biocompatibilidade e degradação de miniparafusos de PLLA e PGA foram comparadas a um sistema similar baseado em titânio por Peltoniemi *et al.*, 1999, em 20 carneiros submetidos a osteotomia do osso frontal. Histologicamente, o material de PGA foi hidrolisado e fragmentado num período de quatro a seis semanas e reabsorvido em 12 semanas, enquanto o grupo PLLA mantiveram sua integridade por 26 semanas e foram reabsorvidos em dois anos. De acordo com análises histológicas, histomorfométricas e radiográficas, a degradação dos miniparafusos de PGA foi acompanhada por reação do tipo corpo estranho e osteólise transitória inicial com formação osteóide diminuída ao redor do canal do parafuso, porém intensa formação osteóide compensatória e remodelação óssea ocorreram após a reabsorção completa do polímero. As reações a corpo estranho causadas pelo PLLA e titânio foram consideradas suaves. Os autores concluíram que os mini-implantes de PGA foram rapidamente degradados devendo ser utilizados somente quando um curto período de fixação for necessário, enquanto que os parafusos de PLLA ofereceram fixação estável durante um período aproximado de 6 meses.

O ácido láctico ( $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-COOH}$ ) é um produto de ocorrência natural no metabolismo anaeróbico de mamíferos. Se durante a via metabólica a célula possuir pouco oxigênio disponível para a produção da energia necessária pela fosforilação oxidativa, ocorre a conversão do piruvato a ácido láctico por meio da enzima conversora lactato-desidrogenase (Silversthor, 2003). Para a fabricação de um sistema de fixação interna reabsorvível, o ácido láctico é convertido de monômeros a polímero e inserido em moldes seguindo-se processos laboratoriais para sua conformação em placas, parafusos e demais aparatos. O resultado final é um plástico translúcido parcialmente maleável, que possui um comportamento mais parecido com o tecido ósseo do que sistemas baseados em ligas metálicas (Field, 1997).

Medinaceli *et al.* (1995) implantaram PLA em nervos ciáticos de ratos e encontraram degradação adequada do material sem a ocorrência de reações adversas. Lundgren *et al.* (1992), realizaram a instalação de implantes de PLA em contato com a dura-máter de animais e relataram que estes não provocaram reações adversas ao exame histológico.

O ácido láctico tem duas formas enantioméricas (estéreo isômeros opticamente ativos), o L-láctico e o D-láctico, que apresentam propriedades químicas semelhantes, mas configurações estruturais opostas. Os copolímeros do PLA com proporções das formas L e D, menor que 87,5:12,5, são considerados polímeros amorfos, enquanto que em proporções maiores são considerados semi-cristalinos (Roed-Petersen, 1974).

O PLLA é caracterizado por uma grande quantidade de partículas cristalinas, alta resistência mecânica e períodos prolongados de degradação. Alguns autores têm relatado uma relação entre a alta cristalinidade e longos períodos de degradação com o aumento da incidência de reações locais desfavoráveis (Cordewener *et al.*, 1996). Ao contrário, o ácido PDLA é caracterizado por menor resistência e degradação mais rápida (Hollinger & Battistone, 1986; Claes *et al.*, 1996).

A proporção entre as formas L e D promove alteração das propriedades físicas do material, tais como resistência e especialmente o tempo de reabsorção do polímero (Hollinger & Battistone, 1986).

Os primeiros relatos da utilização de placas e parafusos de PLLA foram acompanhados por reações adversas como edema localizado e reações do tipo corpo estranho, durante o período de reabsorção, tanto em estudos em ratos como em humanos, o que provocou algumas dúvidas quanto a sua aplicação como material de fixação (Bos *et al.*, 1991; Bergsma *et al.*, 1995).

Quanto ao tempo de reabsorção dos materiais à base de PLLA foi estimado, em alguns estudos, ser em média de 3,5 anos (Rozema *et al.*, 1990; Bos *et al.*, 1991). Bergsma *et al.* (1995) avaliando pacientes com fraturas de osso zigomático, constataram um tempo médio de reabsorção de placas e parafusos de PLLA entre 3,3 e 5,7 anos. Os resultados sugeriram que o PLLA foi degradado lentamente produzindo cristais com alto grau de cristalinidade.

Essa variação de tempo de reabsorção justifica-se pelas diferentes condições de estudo *in vivo*, quanto à espécie e ao sítio de implantação, e pelas diferentes propriedades dos materiais. Dentre estas propriedades a morfologia e orientação dos cristais, o peso molecular, a presença de monômeros não-reagentes e impurezas, tamanho e forma dos implantes, e os métodos de processamento e esterilização são alguns dos fatores que mais influenciam no tempo de degradação, nas características mecânicas e em possíveis reações inflamatórias (Vert & Garreau, 1992; Zhang *et al.*, 1994). A cristalinidade é a principal propriedade responsável pela degradação dos materiais reabsorvíveis. O aumento no número e tamanho dos cristais formados durante o processo de hidrólise, ou deixados pela degradação preferencial da fase amorfa dos polímeros, retarda a biodegradação do PLLA (Gogolewski *et al.*, 1993; Pistner *et al.*, 1993; Bergsma *et al.*, 1995). Os fatores que influenciam a degradação do PLLA também afetam a reação biológica dos tecidos adjacentes ao polímero implantado. A ação dos macrófagos tem importante papel na degradação dos restos de partículas dos polímeros. Este processo pode induzir morte celular e resposta inflamatória aguda, o que pode se tornar evidente mesmo após considerável tempo da implantação dos materiais (Rozema, 1989; Bergsma *et al.*, 1995).

Koskikare *et al.* (1997) avaliaram a instalação justaóssea e intramedular de placas de SR-PLLA empregando parafusos metálicos na fixação de osteotomias de fêmur de coelhos. Após um período de acompanhamento de 24

semanas os autores encontraram bom reparo ósseo e que o fato de em um grupo placas de SR-PLLA terem sido instaladas em tecido ósseo medular não provocou alteração do processo neoformação óssea local.

Suuronen *et al.* (1998) aplicando placas e parafusos de poli(ácido L-láctico) reforçado na fixação de osteotomias de mandíbulas de carneiro, avaliaram a resposta tecidual e a degradação, nos períodos de 1, 2, 3, 4 e 5 anos. Os autores puderam concluir que, mesmo depois de um período de 5 anos, cristais de 10 a 100  $\mu\text{m}$  foram observados, entretanto sem nenhuma reação de corpo estranho ou comprometimento na reparação óssea.

A partir das limitações e efeitos adversos dos materiais reabsorvíveis, muito se tem feito para alterar a composição dos materiais, modificando suas propriedades clínicas. Vários polímeros têm sido investigados, incluindo o PLA, o PGA, e suas associações, principalmente do PDLA e PGA com o PLLA. Esta combinação de dois polímeros reduziria a cristalinidade do material que seria responsável pela baixa velocidade de reabsorção e pelos efeitos adversos encontrados clinicamente (Suuronen, 1993; Bahr *et al.*, 1999; Laine *et al.*, 2004). Combinando as formas dos PLAs L e DL um copolímero singular pode ser obtido, o qual possui resistência mecânica apreciável e uma taxa de degradação apropriada para aplicações musculoesqueléticas (Hollinger & Batistone, 1986).

Uns dos primeiros autores a se preocuparem em avaliar o efeito das diferentes proporções de associação dos polímeros na degradação foram Miller *et al.* (1977). Avaliaram a razão da degradação entre os polímeros puros de PLA, PGA, e diferentes proporções de copolímeros (75:25, 50:50, 25:75), quando implantados no osso e na parede abdominal de ratos. A meia-vida encontrada de PLA, PGA:PLA (50:50) e PGA foi 6,1 meses, 1 semana e 5 meses, respectivamente. Assim, puderam concluir que, variando as proporções dos polímeros, o tempo de degradação poderia ser controlado.

Fuchs *et al.* (1998) realizaram osteotomias na coluna lombar de 20 mini-porcos as quais foram fixadas por meio de placas e parafusos reabsorvíveis de PLLA com acompanhamento pós-operatório de 24 meses. Como resultado, obtiveram que o PLLA possui um grande período de degradação, que supera o período do estudo; e houve presença de reação inflamatória moderada com cápsula fibrosa espessa, porém sem reação osteolítica.

Heidemann *et al.* (2000), em estudo com ratos, avaliaram a reação do tipo corpo estranho e a manutenção da resistência em materiais de PLDLA com e sem adição de fosfato de cálcio (CaP) ou hidrofosfato de sódio (NaP) no intuito de otimizar o material. Os autores concluíram que o PLDLA pode ser recomendado para uso como material de osteossíntese, pois são biodegradados sem qualquer efeito colateral e sem comprometer a estabilidade das fraturas. Além disso, a adição de fosfato de cálcio e fosfato de sódio não promoveram melhoras nas propriedades do material, podendo ainda ser observado uma maior reação inflamatória e diminuição das características mecânicas do polímero.

Embora o PLA tenha sido pesquisado durante os últimos trinta anos, o número de aplicações clínicas de materiais à base de PLA tem aumentado apenas recentemente. Uma possível explicação para isso é a deficiência de propriedades mecânicas dos implantes não-reforçados. As propriedades mecânicas dos materiais reabsorvíveis devem promover, de forma equilibrada, uma boa correlação entre força de mordida e resistência dos materiais de fixação, durante o processo de reparo (Suuronen *et al.*, 1992; Bucholz *et al.*, 1994; Suuronen *et al.*, 1994; Kallela *et al.*, 1998).

Atualmente a maioria dos sistemas de fixação interna rígida reabsorvíveis são fabricados pela combinação de dois polímeros, representados em sua maioria pelo ácido PDLA ou PGA com o PLLA (Laine *et al.*, 2004).

Chacon *et al.* (2004) avaliaram o desempenho de parafusos reabsorvíveis de PLLA/PGA e parafusos de titânio na fixação de enxertos ósseos autógenos de tíbia instalados em mandíbula de coelhos. Após um período de 6 semanas os autores evidenciaram a incorporação dos enxertos aos leitos receptores em ambos os grupos, concluindo que o sistema reabsorvível demonstrou se adequado para a fixação de enxertos ósseos.

Acosta *et al.* (2005) relataram o emprego de placas e parafusos baseados em PLDLA empregado em cirurgia de correção de craniossinostose. Os autores relataram que o material apresentou fácil manipulação e que o processo de reparo ósseo ocorreu sem intercorrências, enfatizando que o baixo perfil das placas e parafusos contribuiu para a ausência de palpabilidade externa desde o pós-operatório imediato até o final do acompanhamento do relato de caso que foi de 12 meses.

Hochuli-Vieira *et al.* (2005) realizaram a fixação de osteotomias de corpo mandibular em coelhos mimetizando fraturas. Para tanto empregaram placas de quatro furos do sistema 1.5 com parafusos bicorticais de um sistema composto por PLLA/PGA comparando-se os resultados com um sistema análogo baseado em titânio com as mesmas dimensões. Como resultado, encontraram que o sistema metálico proveu um processo de reparo mais rápido nos estágios iniciais, porém ao final do período de reparo não houve diferença entre os grupos. O material polimérico não desencadeou reação inflamatória relevante, os autores concluíram que o polímero em questão proveu boa estabilização das osteotomias.

Cohen *et al.* (2006) analisaram em um estudo prospectivo 168 pacientes pediátricos que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos em crânio e face onde foram aplicados materiais reabsorvíveis confeccionados a partir de um copolímero PLDLA-PLLA 70:30. Os pacientes foram acompanhados por um

período de seis meses a três anos de pós-operatório, encontrando uma taxa de 2% de complicações relacionadas com o material de fixação, sendo um caso de exposição de placa de modo trans-cutâneo, 2 casos de infecção pós-operatória que necessitou de drenagem e 1 caso de edema local exagerado. Os autores concluíram que o sistema desempenhou satisfatoriamente seu papel indicando-o para procedimentos crânio-maxilo-faciais.

Pihlajamäki *et al.* (2006), investigaram a reação da medula óssea de fêmur de coelhos à implantação de pinos de PGA, PDS, PLLA e aço inoxidável. Os períodos de sacrifício foram de 3, 6, 12, 24 e 52 semanas. Como resultado encontraram reações bastante semelhantes do tecido ósseo local a todos os materiais testados e não foi evidenciado reação do tipo corpo estranho em nenhum dos grupos analisados, concluindo que os materiais poliméricos não provocaram nem estimulação para neoformação óssea e tampouco inibição da osteogênese local.

Rasse *et al.* (2007) realizaram fixação de fraturas condilares em 12 ovelhas empregando placas e parafusos de PLDLA. Os períodos de sacrifício compreenderam dois, seis e 12 meses pós-operatórios. Como resultado encontraram que as fraturas consolidaram sem intercorrências e que aos 6 meses o material de fixação ainda encontrava-se *in situ*, e que aos 12 meses não foi possível identificar a presença do material, sem encontrar reação de corpo estranho ou reação osteolítica.

### **3. Proposição**

O propósito deste estudo foi avaliar histologicamente a reação local do tecido ósseo ao polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) 70:30 empregado como um sistema de fixação interna reabsorvível em tíbias de coelhos.

## **4. Materiais e Métodos**

Previamente ao início da fase experimental, este projeto foi submetido ao Comitê de Ética na Experimentação Animal da Universidade Estadual de Campinas (CEEA-IB-Unicamp), sob protocolo 1031-1 obtendo parecer favorável (ANEXO 1).

### **4.1 Materiais**

#### **4.1.1 Materiais de Fixação**

Para a realização deste estudo, foram utilizados, como material teste, 30 parafusos e 15 placas reabsorvíveis confeccionados a partir de um copolímero amorfo, derivado do ácido lático, o poli(L-co-D,L ácido lático) 70:30, desenvolvido pelo Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas (FEM-Unicamp); e como material controle, foram utilizados 30 parafusos e 15 placas metálicos baseados em uma liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V) (Bucoplan 2.0, Engimplan<sup>®</sup> Engenharia de Implantes Indústria e Comércio Ltda., Rio Claro, São Paulo), todos com dimensões padronizadas correspondentes ao sistema de fixação interna 2.0 (com parafusos de 2mm de diâmetro de corpo por 12mm de comprimento e placas compatíveis com o tamanho dos parafusos (Figuras 1 e 2).

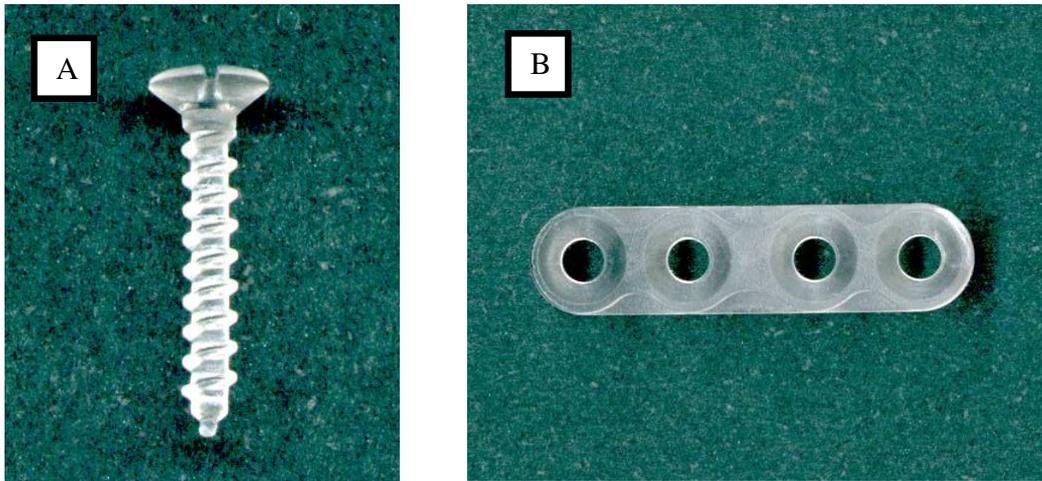


FIGURA 1. A) Parafuso do sistema 2.0 baseado em polímero reabsorvível. B) Placa de 4 furos correspondente.

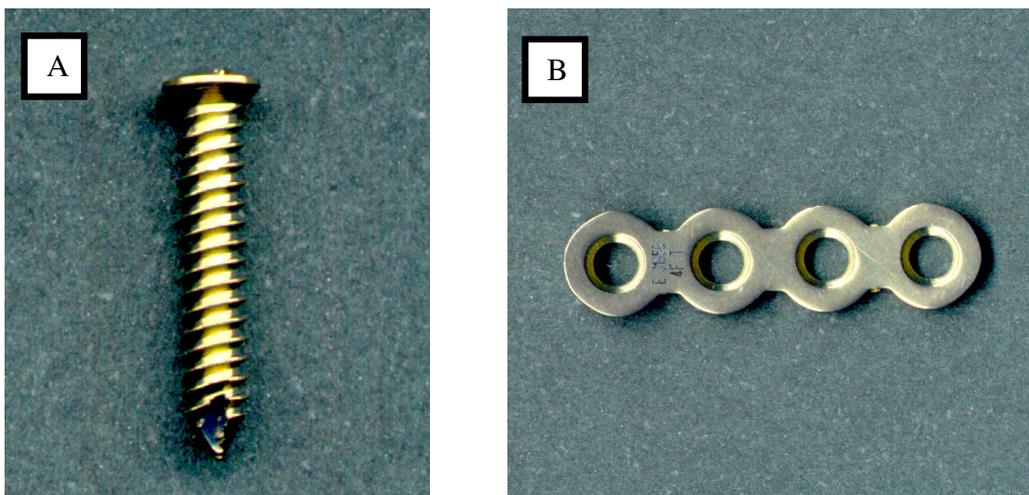


FIGURA 2. A) Parafuso do sistema 2.0 em titânio. B) Placa de 4 furos correspondente.

Os parafusos e placas metálicos foram confeccionados por meio de um processo de usinagem, e os parafusos e placas reabsorvíveis por um processo de injeção do polímero em um molde padronizado seguindo um protocolo laboratorial específico. Os parafusos metálicos e reabsorvíveis apresentavam desenhos de roscas diferentes. A superfície dos parafusos reabsorvíveis apresentavam roscas com cristas planas e passo de rosca de 1,2mm, enquanto os parafusos metálicos

apresentavam roscas com cristas anguladas e passo de rosca de 0,6mm, quando observados por meio de microscopia eletrônica de varredura (Figura 3).

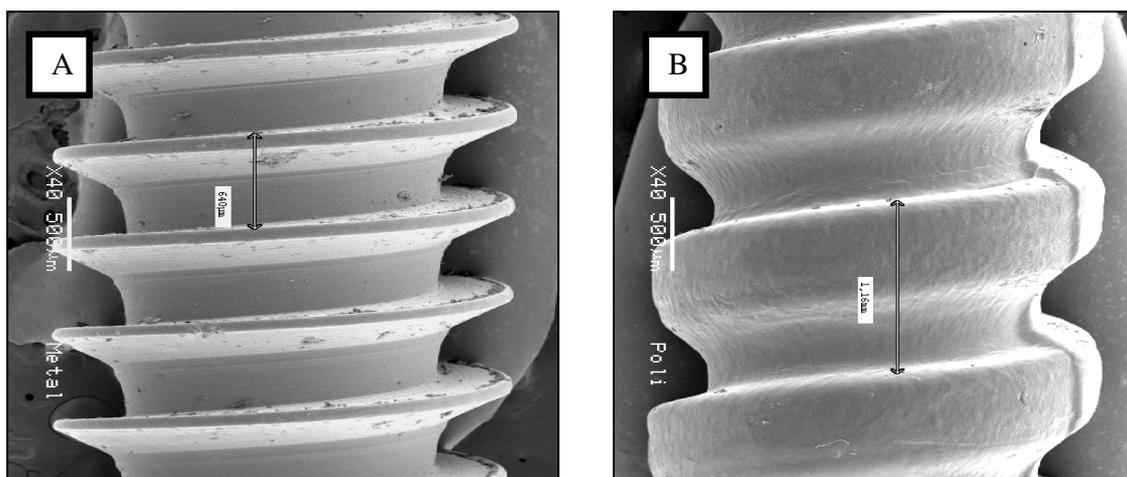


FIGURA 3. Fotomicrografia eletrônica de varredura evidenciando diferenças estruturais nos parafusos de fixação. A) Parafuso do sistema 2.0 em titânio. B) Parafuso do sistema 2.0 baseado em polímero reabsorvível.

#### 4.1.2 Seleção e manutenção dos animais

Para realização deste estudo, foram utilizados 15 coelhos adultos, albinos, da raça Nova Zelândia, fêmeas, com idade aproximada de 6 meses e peso variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. Durante a realização do estudo, os animais foram mantidos nas instalações do Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP-Unicamp), sob as mesmas condições ambientais durante todo o estudo, em gaiolas padronizadas, individuais, recebendo 180g diárias de ração (Nutricoeelho PURINA®, Nestlé Purina PetCare Company, Paulínia, São Paulo, Brasil) e água potável filtrada *ad libitum*.

## **4.2 Métodos**

### **4.2.1 Medicação pré-operatória e anestesia**

Os animais receberam, 30 minutos antes do procedimento, injeção intramuscular profilática de 1,0 ml/5Kg peso de antibiótico de amplo espectro (Pentabiótico<sup>®</sup> Veterinário Pequeno Porte, Fort Dodge<sup>®</sup> Animal Health, Campinas, São Paulo, Brasil) e 3 mg/kg peso de cetoprofeno intramuscular (Ketofen 1%<sup>®</sup>, Merial Saúde Animal, Paulínia, São Paulo, Brasil). Quinze minutos antes da anestesia, foi administrada uma injeção subcutânea de sulfato de atropina 10% em uma dose de 0,08 mg/kg (Sulfato de Atropina, Labovet Produtos Veterinários Ltda., Goiânia, Goiás, Brasil). A indução anestésica foi realizada por meio de injeção intramuscular de 30 mg/kg ketamina (Dopalen<sup>®</sup>, Vetbrands Saúde Animal, Jacareí, São Paulo, Brasil) e 6 mg/kg de xilazina (Rompun<sup>®</sup>, Bayer SA, São Paulo, São Paulo, Brasil). Foi realizada infiltração subcutânea e intramuscular de aproximadamente 0,6 ml de anestésico local cloridrato de lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 por animal nos sítios cirúrgicos (Alphacaine<sup>®</sup>, DFL, São Paulo, São Paulo, Brasil) para auxílio no controle da hemostasia local.

### **4.2.2 Procedimento cirúrgico**

Com o animal inconsciente, posicionado em decúbito dorsal, foi realizada a tricotomia da porção medial do membro inferior direito. Seguiu-se a antisepsia do sítio cirúrgico com solução alcoólica de polivinilpirrolidona (Asteriodine<sup>®</sup> P.V.P.I. – tintura, Aster Produtos Médicos Ltda, Sorocaba, São Paulo, Brasil) e o campo operatório foi delimitado e isolado pela aposição de campos estéreis descartáveis. O acesso foi realizado por meio de incisão linear na porção medial do membro inferior por meio do uso de uma lâmina nº 15 (Lâmina

aço carbono nº15 Free Bac, Empresa Brasileira de Materiais Cirúrgicos – Embramac, São Paulo, São Paulo, Brasil) montada em cabo de bisturi nº 3 iniciando-se cerca de 1,5 cm distalmente à articulação tíbio-femural e estendendo-se por 3 cm em sentido distal, envolvendo os planos pele e tecido subcutâneo seguido por dissecação por planos através da musculatura local, incisão e descolamento subperiosteal com exposição da porção medial e posterior da tíbia. Na mesma tíbia, foram instalados ambos os sistemas de fixação dos grupos estudo e controle, mantendo entre esses uma distância linear de 20mm. Para a instalação do sistema de fixação, foram adaptadas as placas e realizadas as perfurações de modo bicortical adjacente às osteotomias com fresas de 1.6 mm de diâmetro (Fresa 1.6mm, Engimplan® Engenharia de Implantes Indústria e Comércio Ltda., Rio Claro, São Paulo) sob irrigação com solução salina estéril (Solução de Cloreto de Sódio 0,9%, Laboratório Sanobiol, São Paulo, São Paulo, Brasil) com rotação aproximada de 15.000 RPM. No grupo controle, os parafusos foram instalados diretamente nessas perfurações, enquanto que no grupo estudo, previamente à instalação dos parafusos, foi realizado o macheamento da perfuração por meio de uma chave formadora de rosca compatível. O sistema de fixação empregado foi composto por uma placa de 2 furos com 2 parafusos do sistema 2.0 de 12mm de comprimento (bicortical), sendo posicionado na porção proximal o sistema em titânio (grupo controle) e na porção distal o sistema baseado em polímero reabsorvível (grupo estudo) (Figuras 4 e 5).

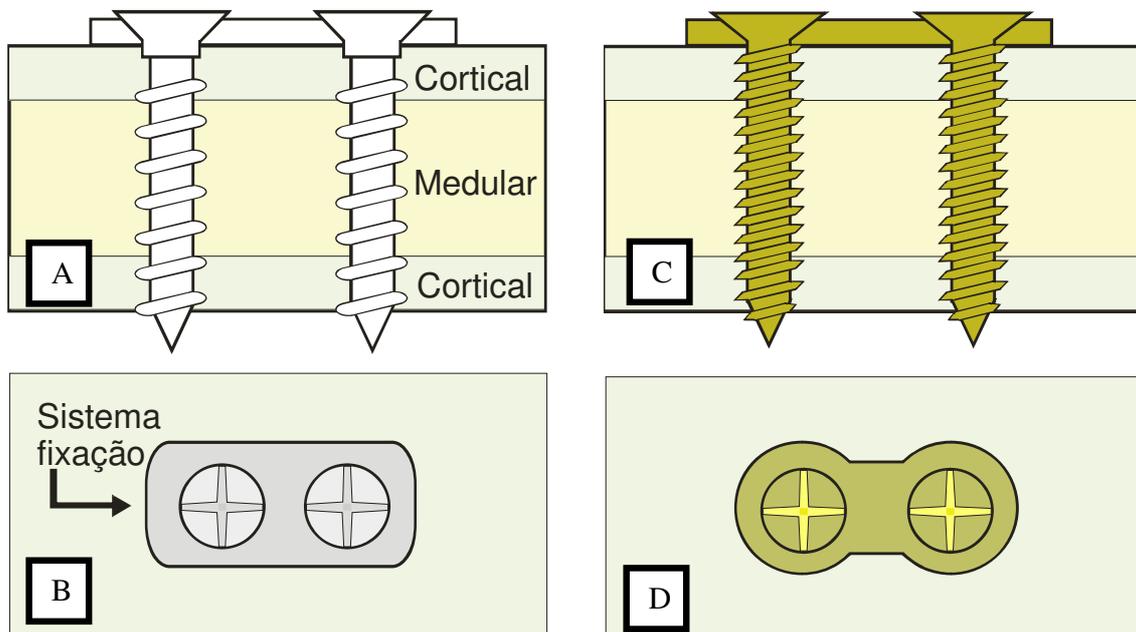


FIGURA 4. A) Secção longitudinal do leito receptor evidenciando o sistema de fixação reabsorvível em posição. B) Vista superior do sistema de fixação reabsorvível posicionado longitudinalmente sobre a tibia. C) Secção longitudinal do leito receptor evidenciando o sistema de fixação metálico em posição. D) Vista superior do sistema de fixação metálico posicionado longitudinalmente sobre a tibia.

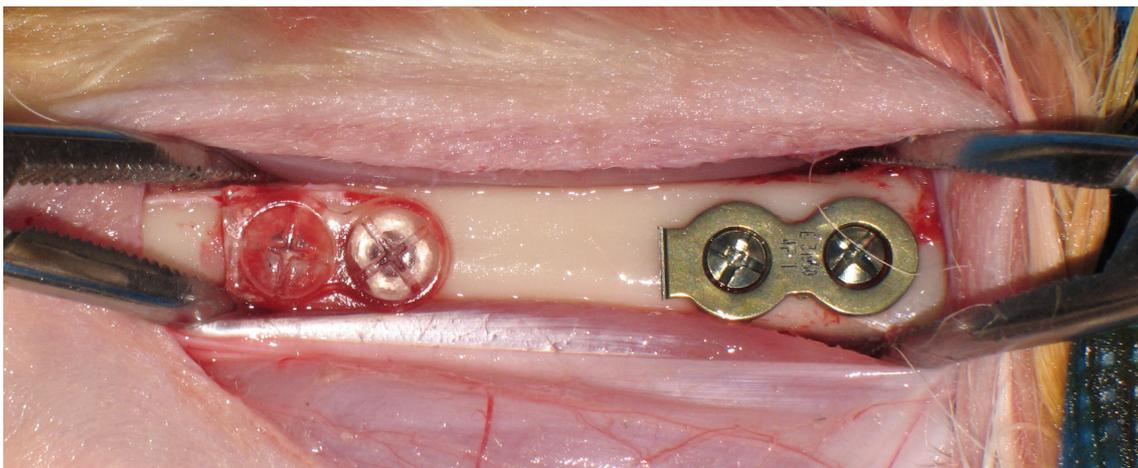


FIGURA 5. Material de fixação adaptado ao leito receptor.

Após a instalação dos sistemas de fixação, o campo foi irrigado com solução salina estéril (Solução de Cloreto de Sódio 0,9%, Laboratório Sanobiol, São Paulo, São Paulo, Brasil) e a síntese se deu por meio de sutura por planos com fio de nylon monofilamentar 4-0, (Nylon 4-0, PolySuture Ind. Com. Ltda., São Sebastião do Paraíso, Minas Gerais, Brasil).

#### **4.2.3 Grupos do estudo**

Os grupos teste (polímero reabsorvível) e controle (liga de titânio) foram realizados ao mesmo tempo no mesmo animal, numa tentativa de diminuir a influência da variabilidade individual sobre o estudo, sendo os animais, previamente ao procedimento cirúrgico, aleatoriamente divididos em três grupos que representariam o seu período de sacrifício.

#### **4.2.4 Períodos de sacrifício**

Os animais foram, previamente ao procedimento cirúrgico aleatoriamente divididos em três grupos, correspondentes aos três períodos de sacrifício propostos: cada grupo constituído por 5 animais, sendo o primeiro grupo, sacrificado ao completar o período de 21 dias do procedimento cirúrgico; o segundo grupo sacrificado com 8 semanas após a fase cirúrgica e o terceiro grupo foi sacrificado com 16 semanas pós-operatórias (Tabela 1). O sacrifício foi realizado por meio de injeção intramuscular de 150mg de ketamina e 30mg de xilasina, seguido por administração endovenosa de dose letal com 300mg de ketamina.

Período de sacrifício	Semanas pós-operatórias	Nº animais
1	3 semanas	5 coelhos
2	8 semanas	5 coelhos
3	16 semanas	5 coelhos

TABELA 1: períodos de sacrifício e número correspondente de animais.

#### 4.2.5 Preparo histológico

Após a desarticulação da tíbia, os blocos ósseos contendo os sítios do estudo foram removidos por meio de osteotomia realizada com brocas tronco-cônicas nº 701 (KG Sorensen, Alphaville, São Paulo, Brasil), sob irrigação abundante com solução salina, deixando-se uma margem de aproximadamente 5mm de distância em cada lado da área dos implantes. As amostras foram separadas em embalagens individuais, identificadas e fixadas em solução de formalina neutra tamponada a 10% (Formol 10% P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil) num volume aproximado de 30 vezes o volume da peça cirúrgica.

Após um período de fixação de 3 semanas, as peças foram descalcificadas pelo processo proposto por Morse em 1945, utilizando-se uma solução composta por partes iguais de citrato de sódio 20% (Citrato de Sódio P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil) e ácido fórmico (Ácido Fórmico P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil), por um período de 60 dias com substituição da solução a cada 48 horas, sendo as peças mantidas a temperatura ambiente. Após completado o processo de descalcificação, os materiais de fixação foram removidos por meio de contra-torque nos parafusos. Deste modo, todos os parafusos e placas foram removidos,

tanto do material teste quanto do material controle, com exceção do terceiro período de sacrifício do grupo estudo, cujas cabeças dos parafusos fragmentaram no momento da remoção, sendo somente possível a remoção das placas, deixando-se *in situ* os parafusos. Após a remoção do material de fixação as peças foram desidratadas por meio de imersão em soluções de álcool etílico 50º, 70º, 90º, 96º e álcool absoluto, permanecendo cerca de três horas em cada concentração de álcool etílico e 24 horas em álcool absoluto (Álcool Etílico 99,5 P.A., Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil). Após a descalcificação, as peças passaram por diafanização por meio de imersão em xilol comercial, Chemco Indústria e Comércio Ltda., Campinas, São Paulo, Brasil) por um período de 2 horas. Após a diafanização, as peças foram incluídas em parafina (Paraplast® Tissue Embedding Media, McCormick Scientific, Saint Louis, Estados Unidos da América).

Para a realização dos cortes em micrótomo, os blocos contendo as peças foram posicionados de modo que se obtivesse uma secção longitudinal dos parafusos nos cortes conforme o esquema representado nas Figuras 6 e 7.

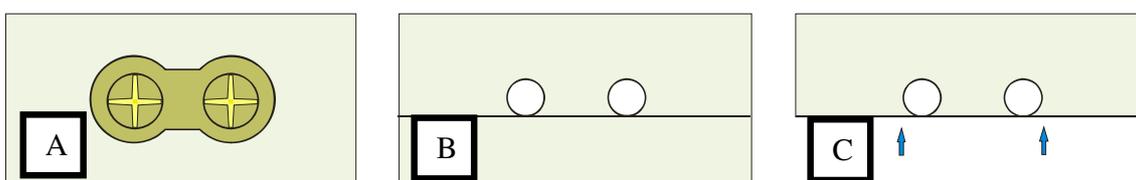


FIGURA 6: Ilustração do preparo das peças para cortes histológicos seriados. A) bloco descalcificado com sistema de fixação em posição. B) Remoção do sistema de fixação. C) bloco incluído preparado para início dos cortes histológicos seriados.

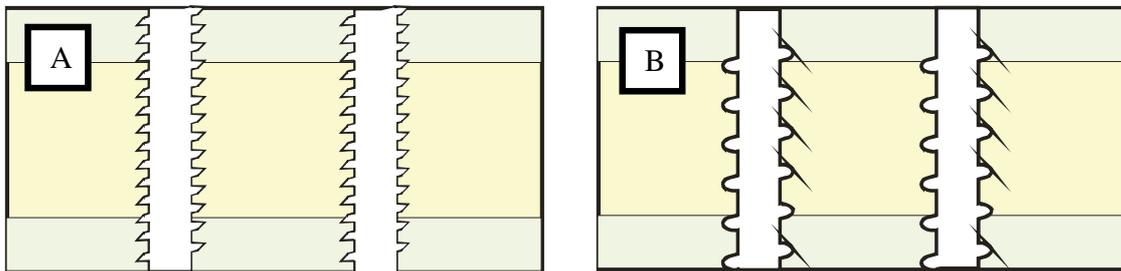


FIGURA 7: Desenho esquemático dos cortes a serem obtidos durante processamento histológico. A) Sistema de fixação metálico. B) Sistema de fixação reabsorvível.

Os cortes foram posicionados em lâminas para microscopia ótica convencional e corados pela coloração de hematoxilina e eosina.

#### 4.2.6 Análise histológica

As avaliações histológicas foram realizadas nas peças processadas após a remoção dos parafusos e seguiram uma seqüência descritiva das regiões no sentido ínfero-superior: terço inferior do parafuso, terço médio do parafuso e terço superior dos parafusos dos grupos: Grupo I – Polímero e Grupo II – Liga de Titânio.

## **5. Resultados**

### **5.1 *Primeiro período de sacrifício***

#### **5.1.1 Grupo estudo**

##### **5.5.1.1 Terço Inferior**

Foi notado o espessamento da camada osteogênica com formação de tecido ósseo imaturo sobre o osso medular pré-existente.

Observou-se também, no interior do tecido ósseo neoformado, a presença de tecido conjuntivo frouxo e alguns vasos sangüíneos. O limite entre o osso pré-existente e o osso neoformado foi nítido, sendo que apresentaram diferenças na coloração de suas matrizes ósseas (Figura 8).



FIGURA 8: Terço Inferior – Grupo estudo: 3 semanas – Presença de tecido ósseo neoformado (on) e de tecido conjuntivo junto as paredes do osso pré-existente (op). Notamos a existência de alguns vasos sanguíneos (v) no interior deste tecido ósseo neoformado (on). Coloração HE, aumento 50X.

#### 5.1.1.2 Terço Médio

O terço médio apresentou predominância absoluta de tecido medular ricamente celularizado e com baixa quantidade de células precursoras.

Em toda a extensão da interface osso/parafuso, notamos a existência de tecido ósseo neoformado que se apresentava recoberto por uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso, além de alguns vasos sanguíneos e núcleos de formação óssea de tamanhos variados (Figura 9).



FIGURA 9: Terço Médio – Grupo estudo: 3 semanas – Notamos a presença de tecido ósseo neoforado (on) e tecido conjuntivo (tc), junto as paredes laterais do tecido ósseo pré-existente composto por tecido medular (m). Coloração HE, aumento 50X.

### 5.1.1.3 Terço Superior

Este terço, também apresentou predominância absoluta de tecido medular ricamente celularizado e com baixa quantidade de células precursoras. Notamos a presença de neoformação óssea imatura, contendo alguns vasos sanguíneos e tecido conjuntivo frouxo no interior de seus espaços lacunares.

O limite entre o osso pré-existente e o osso neoforado foi nítido, sendo que apresentaram diferenças na coloração de suas matrizes (Figura 10).



FIGURA 10: Terço superior – Grupo estudo: 3 semanas – Presença de tecido ósseo neoformado (on) e tecido conjuntivo (tc) células adiposas (ca). Coloração HE, aumento 50X.

## 5.1.2 Grupo controle

### 5.1.2.1 Terço Inferior

Neste terço, observou-se a predominância de tecido adiposo ricamente celularizado e menor quantidade de células precursoras.

As alterações histológicas neste período pós-operatório mostraram um espessamento da camada osteogênica com proliferação e diferenciação, resultando em uma aposição de tecido ósseo neoformado sobre o osso medular pré-existente.

Notou-se no interior do trabeculado do osso neoformado, a presença de tecido conjuntivo frouxo e alguns vasos sangüíneos neoformados, bem como a presença de uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso junto à interface osso/parafuso.

O limite entre o osso pré-existente e o osso neoformado foi nítido, sendo que apresentaram diferenças na coloração de suas matrizes ósseas (Figura 11).

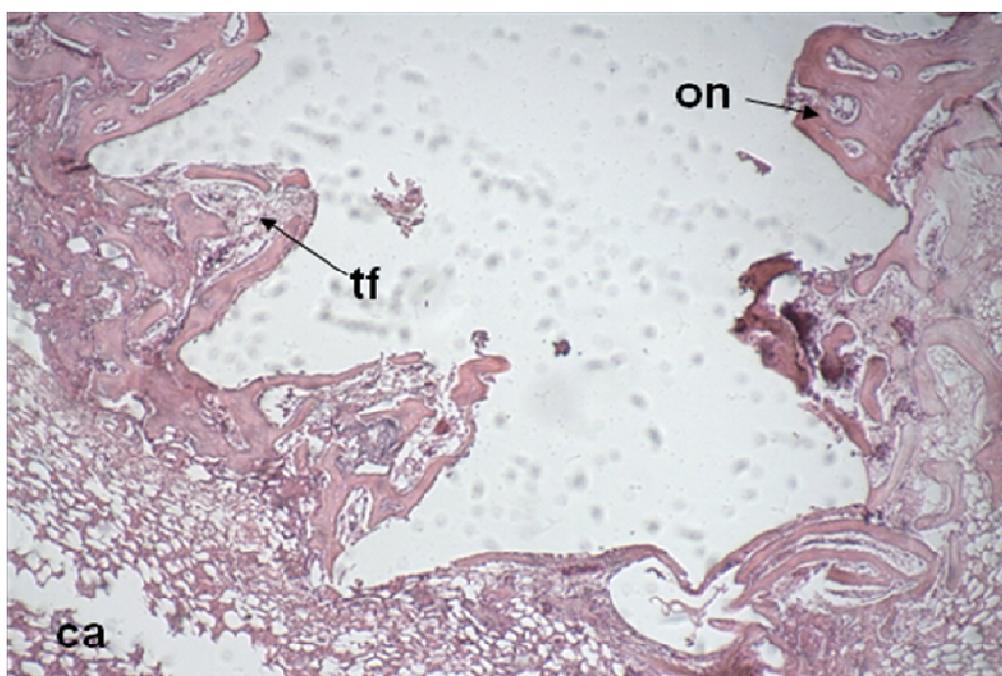


FIGURA 11: Terço inferior – Grupo controle: 3 semanas – Presença de tecido ósseo neoformado (on) e tecido conjuntivo fibroso (tf). Coloração HE, aumento 50X.

#### 5.1.2.2 Terço Médio

Nesta área, junto ao parafuso, notamos a presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, ocasionada pela existência dos sulcos do

parafuso. Este tecido ósseo neoforado apresentou trabeculado ósseo com presença de osteoblastos, tecido conjuntivo frouxo e vasos sangüíneos no interior de seus espaços lacunares. Também foi possível observar a presença da linha cimentante entre o osso pré-existente e o tecido ósseo neoforado, que apresentavam coloração diferentes.

Algumas regiões da interface osso/parafuso apresentaram uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso.

A camada de tecido ósseo neoforado próxima aos sulcos do parafuso, apresentou-se espessa e ainda em processo de osteogênese (Figura 12).

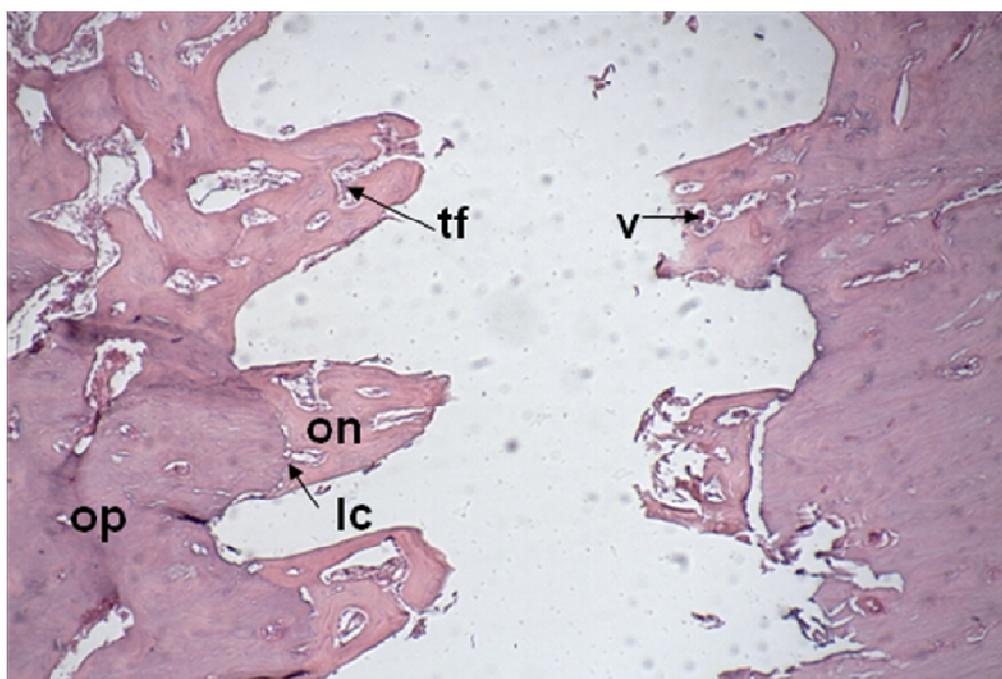


FIGURA 12: Terço médio – Grupo controle: 3 semanas – Pode-se evidenciar a presença de tecido ósseo neoforado (on), osso pré-existente (op), sendo unidos por uma linha cimentante (lc). Também é possível notar tecido conjuntivo fibroso (tf) e vasos sangüíneos neoformados (v). Coloração HE, aumento 50X.

### **5.1.2.3 Terço Superior**

Neste terço, notou-se a presença de um osso cortical pré-existente, com padrão compacto característico, com poucos espaços lacunares e matriz óssea de coloração uniforme.

Notou-se na área junto ao parafuso a presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, devido à existência dos sulcos do parafuso, sendo que no interior desses sulcos, constatamos um crescimento aposicional de tecido ósseo.

Este tecido ósseo neoformado apresentou trabeculado ósseo com espaços lacunares preenchidos por tecido conjuntivo frouxo.

Observou-se trabéculas ósseas circundando vasos sangüíneos e, próximo à interface osso/parafuso, constatamos a presença de vasos, células osteogênicas e uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso (Figura 13).



FIGURA 13: Terço superior – Grupo controle: 3 semanas – É possível evidenciar tecido conjuntivo (tc) em contato com o leito do parafuso, tecido conjuntivo fibroso (tf) em meio ao tecido ósseo neoformado (on). Presença de alguns vasos sangüíneos neoformados (v) e tecido ósseo preexistente (op). Coloração HE, aumento 50X.

## **5.2 Segundo período de sacrifício**

### **5.2.1 Grupo estudo**

#### **5.2.1.1 Terço Inferior**

Observou-se aposição de tecido ósseo neoformado a partir da parede lateral do defeito, junto ao osso pré-existente. Notou-se também a presença de tecido medular ricamente celularizado e com pouca quantidade de células precursoras.

Em toda a extensão do osso neoformado existe uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso junto à interface osso/parafuso.

O tecido ósseo neoformado apresenta padrão compacto, com poucos espaços lacunares que estão preenchidos por tecido conjuntivo frouxo.

Ainda é evidente a diferença de coloração entre a matriz óssea pré-existente e o tecido ósseo neoformado (Figura 14).

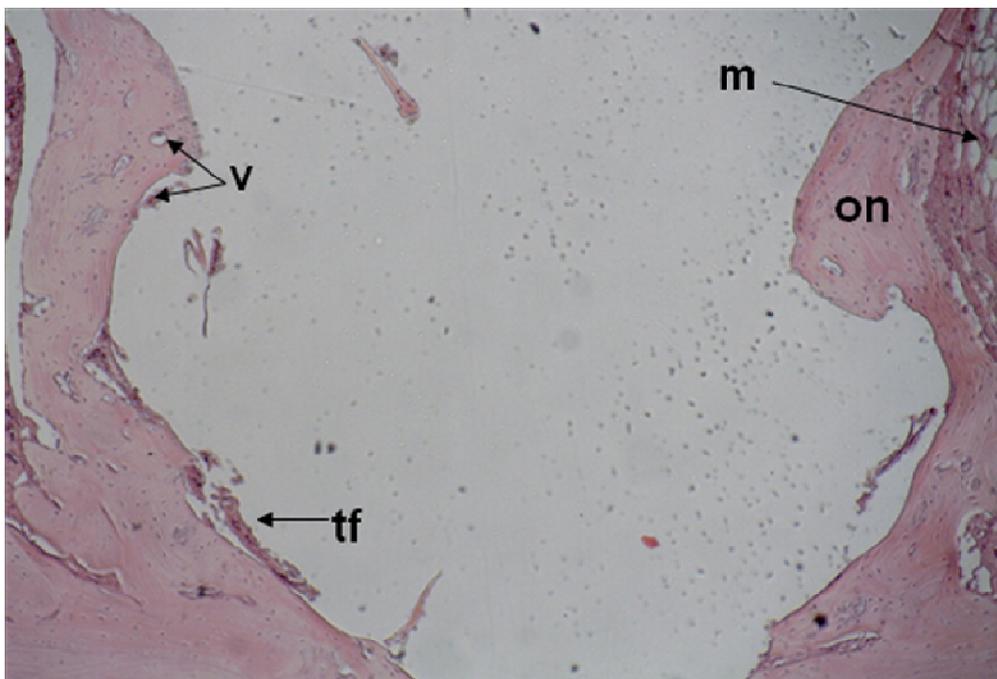


FIGURA 14: Terço inferior – Grupo estudo: 8 semanas – Em contato com o leito ocupado pelo parafuso existe uma camada de tecido conjuntivo fibroso (tf), pode-se evidenciar a presença de vasos sanguíneos neoformados (v) em meio ao tecido ósseo neoformado (on) e presença de tecido ósseo medular (m). Coloração HE, aumento 50X.

### 5.2.2.2 Terço Médio

Observou-se a presença de tecido ósseo neoformado com crescimento envolvendo os sulcos do parafuso, sendo que, por este motivo, apresentou superfície ondulada, correspondente ao crescimento ósseo para o interior destes sulcos.

Neste tecido ósseo neoformado notou-se a presença de espaços lacunares contendo em seu interior tecido conjuntivo frouxo e alguns vasos sangüíneos, inclusive junto à interface osso/parafuso. Junto à interface osso/parafuso, observou-se a presença de uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso (Figura 15).

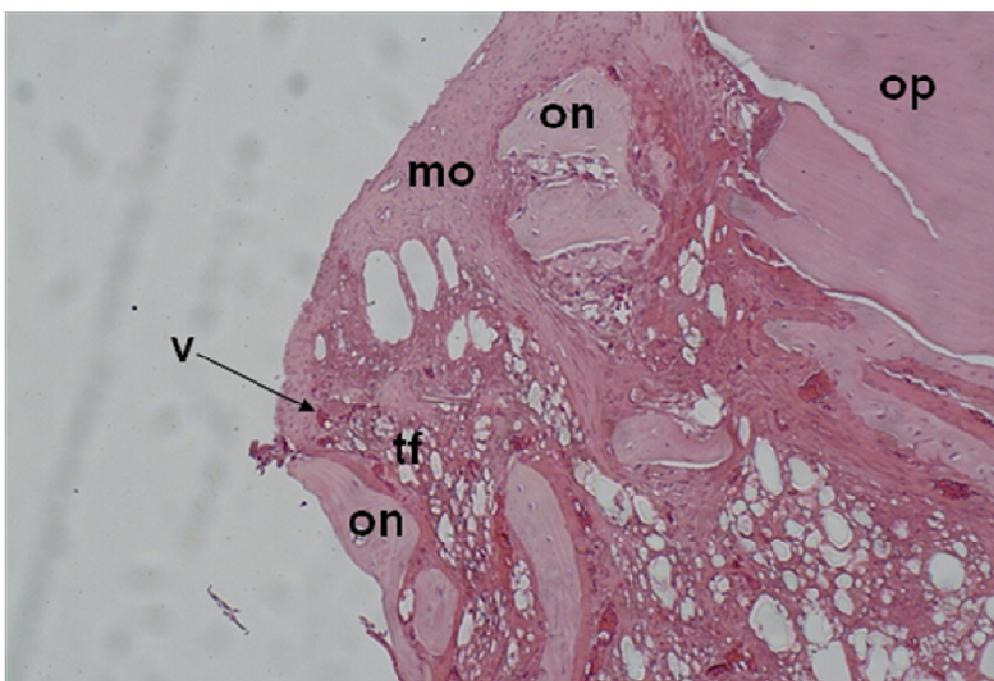


FIGURA 15 – Terço Médio – Grupo estudo: 8 semanas – Notamos a presença de ilhas de tecido ósseo neoformado (on) circundadas por tecido conjuntivo frouxo (tf) e em alguma áreas por matriz osteóide (mo). Observamos também, presença de vasos sangüíneos (v) e o osso pré-existente (op). Coloração HE, aumento 100X.

### 5.2.2.3 Terço Superior

Neste terço foi possível observar a presença de atividade proliferativa voltada para a superfície do parafuso, onde notamos a presença de um crescimento aposicional de tecido ósseo neoformado, de superfície ondulada ocasionada pelos sulcos do parafuso.

Constatou-se a existência de uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso junto à interface osso/parafuso.

Ocorreu uma predominância de tecido adiposo ricamente celularizado e com pouca quantidade de células precursoras (Figura 16).

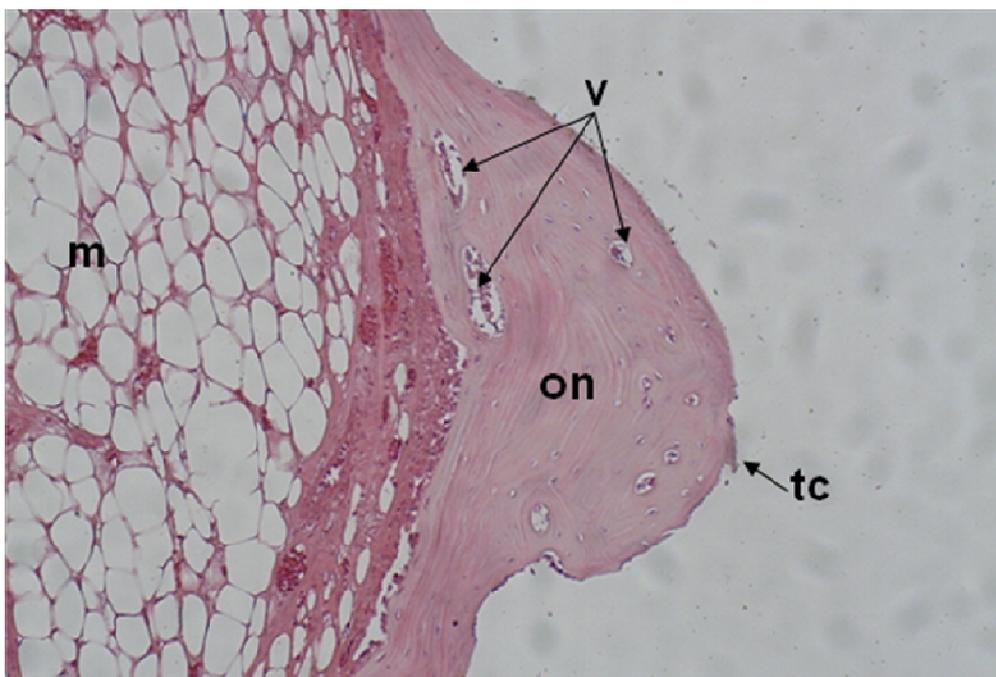


FIGURA 16: Terço superior – Grupo estudo: 8 semanas – Nota-se uma fina camada de tecido conjuntivo (tc) em contato com a imagem negativa do parafuso e osso neoformado (on) com presença de vasos sanguíneos (v) à esquerda presença de osso medular (m). Coloração HE, aumento 100X.

## **5.2.2 Grupo controle**

### **5.2.2.1 Terço Inferior**

Neste período pós-operatório, observou-se a presença de tecido ósseo neoformado com aspecto mais compacto, com poucos espaços lacunares preenchidos por tecido conjuntivo fibroso e vasos sangüíneos.

Junto à interface osso/parafuso notou-se a presença de tecido ósseo neoformado e, adjacente ao metal, observamos uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso. A camada osteoblástica apresentou-se bem desenvolvida e a camada fibrosa bem delgada.

Ainda era evidente a diferença de coloração entre a matriz óssea pré-existente e o tecido ósseo neoformado.

Na porção mais inferior deste terço apical do defeito ósseo, notou-se a predominância de tecido adiposo (Figura 17).



FIGURA 17: Terço inferior – Grupo controle: 8 semanas – Próximo à imagem negativa do parafuso é possível evidenciar a presença de tecido conjuntivo (tc), osso neoformado (on), vasos sanguíneos (v) e tecido conjuntivo frouxo (tf). Na porção inferior da lâmina está presente grande quantidade de osso medular (m). Coloração HE, aumento 50X.

#### 5.2.2.2 Terço Médio

Notou-se a presença de tecido ósseo neoformado com crescimento envolvendo os sulcos do parafuso, sendo que, em algumas amostras ocorreu maior presença de tecido conjuntivo fibroso em relação às áreas de ossificação. Ambos os tecidos apresentaram um crescimento de superfície ondulada ocasionado pelos sulcos do parafuso.

Neste período de sacrifício, as amostras deste terço apresentaram uma predominância de tecido adiposo pré-existente.

Junto à interface osso/parafuso, observou-se a presença de uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso (Figura 18).



FIGURA 18: Terço médio – Grupo controle: 8 semanas – Presença de tecido conjuntivo (tc) na superfície do tecido ósseo que estava em contato com o material metálico, vasos sangüíneos neoformados (v) e pequena quantidade de osso neoformado (on). Coloração HE, aumento 100X.

### 5.2.2.3 Terço Superior

O osso cortical pré-existente apresentou padrão compacto, com poucos espaços lacunares, sistemas de Havers com lamelas concêntricas e matriz óssea de coloração uniforme.

Neste período, a terço cortical exibiu uma neoformação óssea que crescia para o interior dos sulcos do parafuso. Este tecido, embora com um padrão mais organizado que no período anterior, ainda apresentou características

de osso imaturo, contendo alguns vasos sangüíneos e tecido conjuntivo fibroso no interior de seus espaços lacunares.

Junto à interface osso neoformado/parafuso, notamos a presença de algumas áreas contendo tecido conjuntivo fibroso adjacente ao metal (Figura 19).

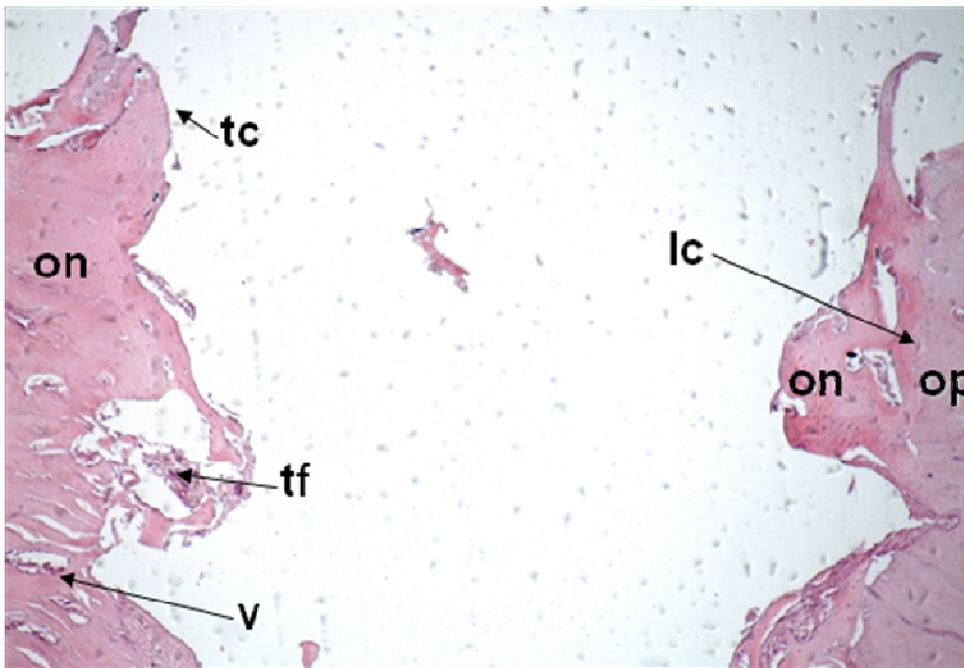


FIGURA 19: Terço superior – Grupo controle: 8 semanas – Nota-se a presença de pouco tecido conjuntivo (tc) em contato com a região ocupada pelo parafuso, presença de tecido ósseo neoformado (on) e osso pré-existente (op) unidos por uma linha cimentante (lc), regiões com tecido conjuntivo frouxo (tf) e vasos sangüíneos neoformados (v). Coloração HE, aumento 50X.

### **5.3 Terceiro período de sacrifício**

#### **5.3.1 Grupo estudo**

##### **5.3.1.1 Terço Inferior**

Neste terço ocorreu um espessamento da camada óssea próximo aos sulcos do parafuso, onde notamos um processo de osteogênese bastante estimulado. Na área junto ao parafuso, houve presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, ocasionado pela existência dos sulcos do parafuso. Ainda observamos uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso junto à interface osso neoformado/parafuso.

O crescimento do osso neoformado se deu no sentido apical do defeito ósseo (Figura 20).

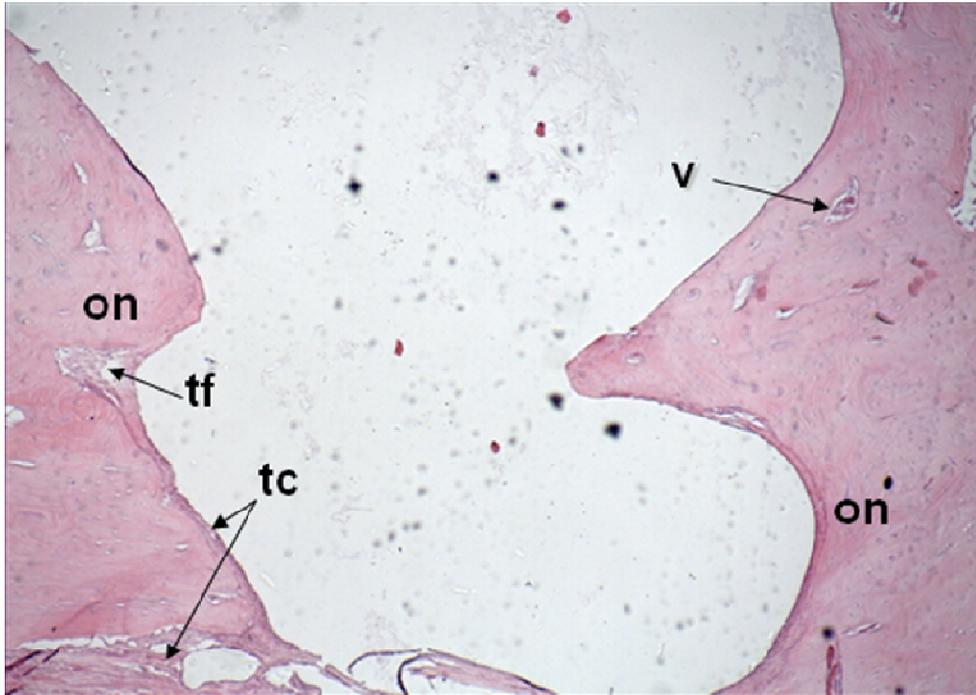


FIGURA 20: Terço inferior – Grupo estudo: 16 semanas – Nota-se a presença de tecido conjuntivo (tc), sendo a camada em contato com a região ocupada pelo parafuso bastante fina, tecido conjuntivo fibroso (tf) e osso neoformado (on) com um alto grau avançado de maturação e vasos sanguíneos (v). Coloração HE, aumento 50X.

### 5.3.1.2 Terço Médio

As porções superior e média do terço médio, encontraram-se preenchidas por tecido ósseo neoformado com padrão compacto e poucos espaços lacunares. Estes últimos apresentavam-se preenchidos por tecido conjuntivo frouxo e alguns vasos sanguíneos.

Próximo à interface osso neoformado/parafuso ainda observou-se a presença de uma camada muito delgada de tecido conjuntivo fibroso e centros de ossificação.

À medida que se afastava da interface osso neoformado/parafuso, maior a quantidade de células adiposas e menores a quantidade de células precursoras (Figura 21).

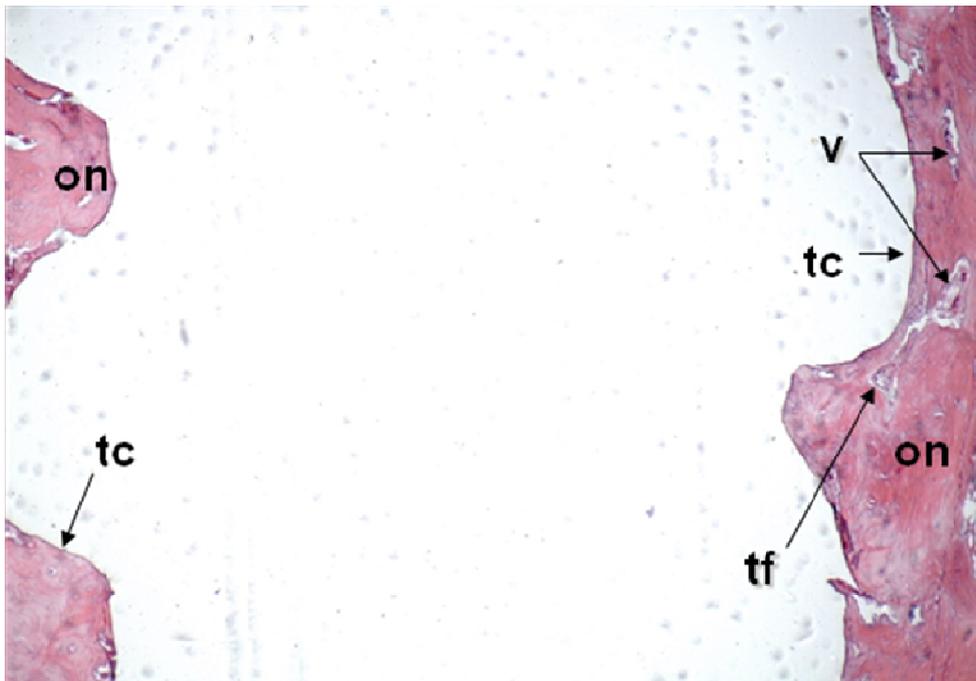


FIGURA 21: Terço médio – Grupo estudo: 16 semanas – Nota-se uma fina camada de tecido conjuntivo (tc) em contato com a região ocupada pelo parafuso, presença de tecido conjuntivo fibroso (tf) em meio ao tecido ósseo neoformado (on) e vasos sanguíneos (v). Coloração HE, aumento 50X.

### 5.3.1.3 Terço Superior

Observou-se nesse terço um osso cortical pré-existente bem vascularizado, com padrão compacto característico, com poucos espaços lacunares.

Junto ao parafuso notamos a presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, devido à existência dos sulcos do parafuso, sendo que no interior desses sulcos, constatou-se um crescimento aposicional de tecido ósseo neoformado. Nos espaços lacunares do osso neoformado observou-se a presença de vasos sanguíneos e de tecido conjuntivo frouxo.

Ainda foi possível observar, junto à interface osso neoformado/parafuso, a presença de uma camada muito delgada de tecido conjuntivo fibroso e alguns centros de ossificação (Figura 22).

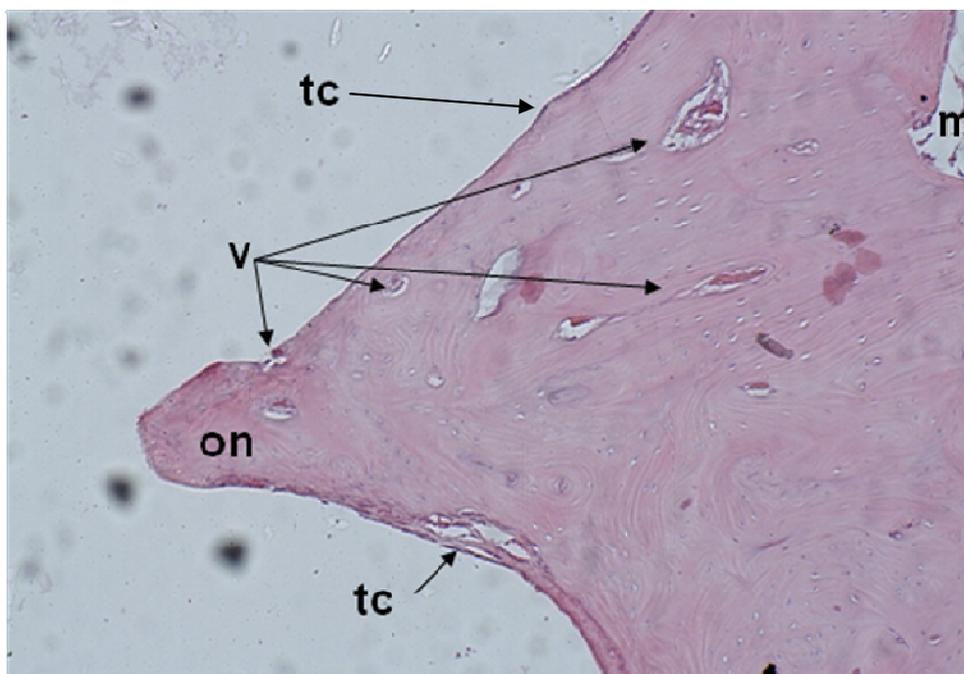


FIGURA 22: Terço superior – Grupo estudo: 16 semanas – Nota-se a presença de delgada camada de tecido conjuntivo (tc), Vasos sanguíneos neoformados (v), osso neoformado (on) e tecido ósseo medular (m). Coloração HE, aumento 100X.

## **5.3.2 Grupo controle**

### **5.3.2.1 Terço Inferior**

Observou-se, neste terço, em sua região mais inferior, a presença de tecido adiposo ricamente celularizado e pouca quantidade de células precursoras.

Em toda extensão do terço apical, notamos a presença de tecido ósseo neoformado com espaços lacunares preenchidos por tecido conjuntivo fibroso e alguns vasos sangüíneos. Este tecido ósseo apresentou um aspecto ondulado em decorrência da presença dos sulcos do parafuso e, nos parece ter crescido a partir das paredes laterais do defeito ósseo para o interior desses sulcos.

A porção mais apical do terço médio apresentou áreas com neoformação óssea e tecido conjuntivo fibroso, parecendo que esse osso formou-se a partir da região apical em direção à superfície do parafuso.

Próximo à interface osso neoformado/parafuso, ainda observou-se uma camada muito delgada de tecido conjuntivo fibroso adjacente ao metal (Figura 23).



FIGURA 23: Terço inferior – Grupo controle: 16 semanas – Presença de uma camada delgada de tecido conjuntivo (tc) em contato com a imagem negativa do parafuso e tecido conjuntivo fibroso (tf) em meio ao tecido ósseo neoformado (on) e a presença de vasos sanguíneos (v). Coloração HE, aumento 50X.

### 5.3.2.2 Terço Médio

Neste período observou-se um espessamento da camada de tecido ósseo neoformado junto aos sulcos do parafuso, onde notamos um processo de osteogênese bastante estimulado.

O tecido ósseo neoformado apresentou características mais homogêneas, quando comparado como o osso formado no período anterior, apresentando em seus espaços lacunares vasos sanguíneos que continha sistemas de Havers. Alguns espaços lacunares continham em seu interior tecido conjuntivo fibroso.

À medida que se afastava da interface osso neoformado/parafuso, maior a quantidade de células adiposas e menor a quantidade de células precursoras (Figura 24).

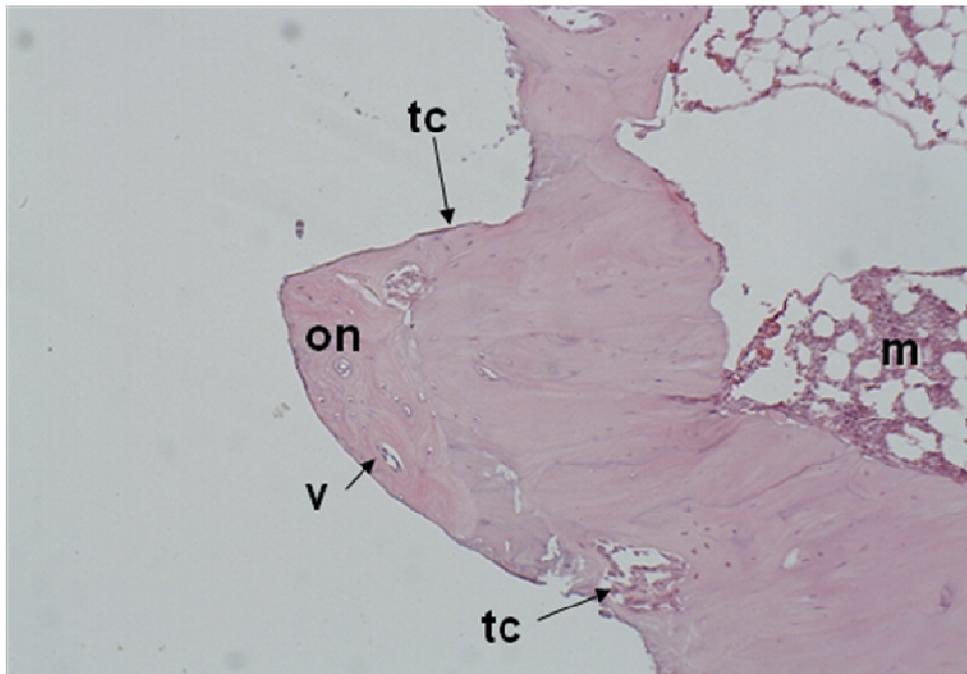


FIGURA 24: Terço médio – Grupo controle: 16 semanas – Presença de uma delgada camada de tecido conjuntivo (tc) nas margens do tecido ósseo, osso neoformado (on), vasos sanguíneos (v) e tecido ósseo medular (m). Coloração HE, aumento 100X.

### 5.3.3.3 Terço Superior

Neste terço observou-se um crescimento de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada em decorrência da presença dos sulcos do parafuso. Esse osso neoformado apresentou-se com características mais homogêneas quando comparado com o osso formado no período anterior, embora ainda apresentasse

alguns poucos espaços lacunares contendo tecido conjuntivo e alguns vasos sangüíneos.

Junto à interface osso neoformado/parafuso ainda observou-se a presença de tecido conjuntivo fibroso recobrimdo algumas áreas e alguns centros de ossificação (Figura 25).

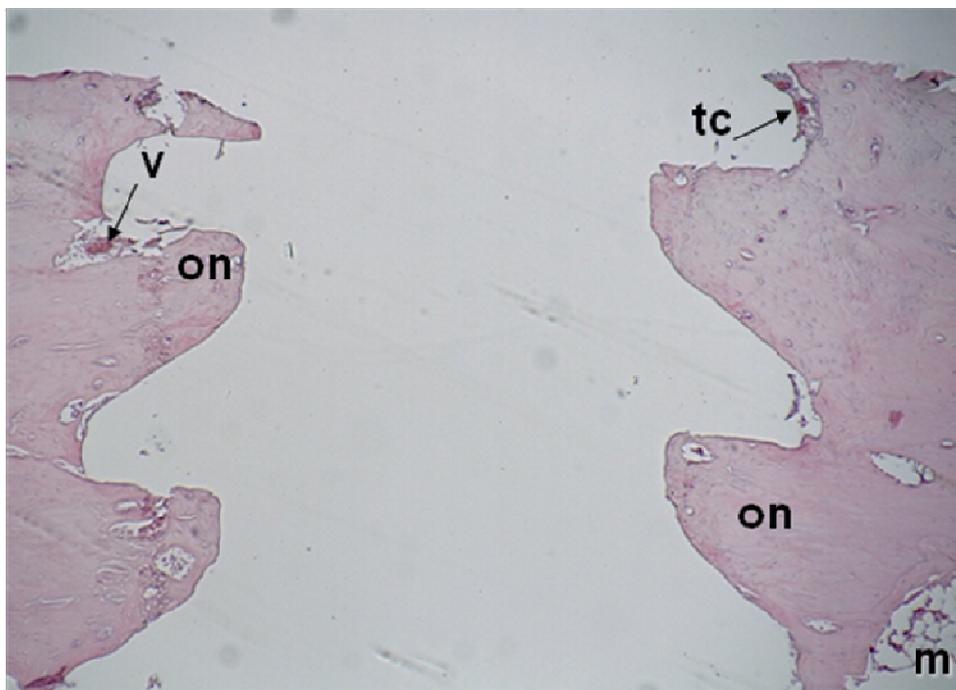


FIGURA 25: Terço superior – Grupo controle: 16 semanas – Ao centro a imagem negativa do parafuso metálico. Evidencia-se uma delgada camada de tecido conjuntivo (tc), abundante quantidade de tecido ósseo neoformado (on) em grau avançado de maturação, vasos sangüíneos (v) e tecido ósseo medular (m). Coloração HE, aumento 50X.

## 6. Discussão

A partir de estudos que evidenciaram a biocompatibilidade do titânio, o emprego desse metal e suas ligas pela indústria na fabricação de materiais para fixação interna colaborou com a diminuição da necessidade de remoção destes aparatos após o período de reparo ósseo. Hoje os materiais para osteossíntese fabricados em titânio constituem o “padrão ouro” para aplicação da fixação interna rígida, principalmente em pacientes vítimas de trauma de face (Champy *et al.*, 1978; Assael, 1990; Prein & Rahn, 1998; Bell & Kindsfater, 2006). Porém, a retenção ou remoção destes materiais ainda é um assunto bastante controverso na literatura (Alpert & Seligson, 1996; Haug, 1996).

Algumas vezes o emprego da fixação metálica está relacionada com certas intercorrências. Alguns pacientes desenvolvem reações alérgicas ao metal as quais implicam na necessidade de sua remoção. Parafusos e placas palpáveis podem gerar incômodo aos pacientes. A má distribuição de cargas, quando da utilização de placas pesadas, pode causar a fragilidade do tecido ósseo adjacente. A corrosão de certas ligas metálicas e liberação de íons também pode indicar a remoção do aparato metálico. A fixação metálica pode sofrer migração óssea por aposição e também pode causar distúrbios de crescimento e, portanto, é recomendada a sua remoção em pacientes pediátricos, tão logo o processo de reparo seja concluído. O emprego de fixações reabsorvíveis viria sanar essas necessidades, com a vantagem da transferência gradual de forças para o tecido ósseo (Fiala *et al.*, 1993; Schliephake *et al.*, 1993; Rosenberg *et al.*, 1993; Fiala *et al.*, 1994; Hönig *et al.*, 1995; Viljanen *et al.*, 1995; Bessho *et al.* 1995; Yerit *et al.*, 2005).

Baseados nessas observações, os materiais reabsorvíveis poderiam, então, proporcionar a condição ideal dos materiais de fixação interna, pois

proporcionariam estabilidade durante o período de reparo, e após cumprir sua função seriam reabsorvidos pelo organismo (Suuronen *et al.*, 1992).

O emprego rotineiro de fixações internas reabsorvíveis beneficiaria principalmente pacientes em fase de crescimento. O paciente pediátrico, vítima de trauma de face, exige do cirurgião uma série de considerações que não estão presentes no paciente jovem ou adulto. A alta taxa do metabolismo dos pacientes em crescimento concorre para um processo de reparo muito mais rápido se comparado a um adulto, ainda mais em uma região com aporte sangüíneo considerável como a região facial. O crescimento dos ossos faciais e sua inerente capacidade de adaptação faz com que os tecidos moles e ósseos recuperem-se da lesão e retornem à função muito mais precocemente que em um adulto. A respeito destas características, algumas distinções devem ser feitas no planejamento do tratamento cirúrgico de pacientes pediátricos que apresentem trauma de face. Essas incluem a característica anatômica singular de uma face em desenvolvimento, os diferentes padrões do trauma facial, e as potenciais implicações no crescimento e desenvolvimento futuros, conseqüentes a uma conduta inapropriada realizada nesses pacientes (Eppley, 2005).

Fraturas mandibulares são tidas como as de maior incidência na população pediátrica (Yerit *et al.*, 2005). O tratamento conservador dessas fraturas é geralmente escolhido por diversas razões, dentre elas a presença dos germes dentários e a elasticidade do tecido ósseo em crianças são fatores que concorrem para a opção de esplintagem ou bloqueio maxilo-mandibular como tratamento padrão para essas condições. A redução aberta e fixação das fraturas eram evitadas muitas vezes para prevenir uma lesão aos dentes em formação, porém o desenvolvimento de microplacas e parafusos tornou possível a aplicação desses materiais também na população pediátrica. Apesar dessa tecnologia prover estabilização adequada das fraturas, sua aplicação em crianças ainda é limitada, principalmente na mandíbula, não somente pelos motivos expostos, mas também

pela possível restrição no crescimento do esqueleto facial, migração por aposição óssea, atrofia óssea pela má distribuição de cargas, corrosão e palpabilidade do material (Yerit *et al.*, 2005).

A partir desta idéia então surge a busca, através de evidências científicas, de polímeros com propriedades mecânicas e biológicas ideais que possam, assim, permitir a utilização de materiais reabsorvíveis em fixação interna com segurança e previsibilidade de resultados.

Uma grande vantagem da aplicação da fixação interna reabsorvível em fraturas e osteotomias é a sua capacidade de transferência gradual de forças ao tecido ósseo em reparo durante a reabsorção do material e conseqüente eliminação de um possível procedimento cirúrgico adicional para a remoção dos implantes. Essas vantagens clínicas concorrem para o aumento do interesse no desenvolvimento de implantes reabsorvíveis e estudos clínicos relatam o sucesso da utilização desta aparatologia em pacientes pediátricos (Eppley *et al.*, 1997; Kurpad *et al.*, 2000; Serlo *et al.*, 2001; Yerit *et al.*, 2005).

Diante disso, nosso trabalho se propôs a avaliar a biobompatibilidade um material para fixação interna reabsorvível de tecnologia nacional. Procuramos comparar, por meio de um estudo *in vivo*, histologicamente, a reação tecidual local à instalação de placas e parafusos de poli(L-co-D,L ácido lático) 70:30 com placas e parafusos metálicos, constituídos de uma liga de titânio (Ti6Al4V/Grau V) de mesmas dimensões.

Os polímeros do ácido lático existem basicamente sob duas variações de formas, estereoisômeros opticamente ativos, sendo esses o poli-L-ácido lático (PLLA) e o poli-D,L-ácido lático (PDLA). O PLLA é caracterizado por uma grande quantidade de partículas cristalinas, alta resistência mecânica e prolongado período de degradação. Alguns estudos associam esta alta cristalinidade e

períodos de reabsorção prolongados com uma aumentada incidência de reações teciduais desfavoráveis (Cordewener et al., 1996). Em contraste o PDLA possui uma baixa resistência e rápida degradação (Hollinger & Batistone, 1986; Claes et al., 1996). É possível a combinação de diferentes proporções entre estes polímeros gerando um composto novo, com a combinação de suas propriedades, o que permite variar o grau de resistência, cristalinidade e período de reabsorção. A criação de um co-polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) (PLDLA) na proporção entre suas formas de 70 partes da forma L para 30 partes da forma D,L, visa otimizar as propriedades do composto, preservando uma resistência mecânica apreciável com maior velocidade de degradação e menor possibilidade de ocorrência de reações inflamatórias, objetivando sua aplicação na fixação de osteotomias e fraturas da região crânio-maxilo-facial. Segundo Claes et al., 1996, o PLDLA 70:30 tem como característica química ser amorfo e degradar completamente em um período de 18 a 36 meses dependendo do sítio receptor, sendo seu processo de degradação idêntico ao PLLA, sem a desvantagem da formação de fragmentos altamente cristalinos.

No presente estudo, devido ao período reduzido de avaliação pós-operatória, não foi possível evidenciar a completa reabsorção do material polimérico, tampouco sua substituição por tecido fibroso ou ósseo. Estima-se que o período de degradação do polímero em questão varie entre 18 e 36 meses dependendo das condições ósseas locais, segundo informações dos pesquisadores responsáveis pela síntese e injeção do polímero e estudos *in vitro* deste material ainda não publicados. O período máximo avaliado de 4 meses serviu como base para avaliação da reação do tecido ósseo local à instalação do polímero e comparar os eventos histológicos com o material que atualmente é tipo como “padrão ouro” em fixação interna rígida, o titânio.

A escolha do modelo experimental ocorreu, pela existência na literatura, de estudos que avaliaram a reação tecidual à implantação de diversos polímeros

reabsorvíveis, sendo possível o estudo da reação local ao emprego do material. Coelhos têm sido empregados em estudos *in vivo* para a avaliação da efetividade e biocompatibilidade de sistemas de fixação baseados em polímeros reabsorvíveis. Koskikare *et al.* (1997), e Pihlajamäki *et al.* (2006), utilizaram fêmur de coelhos para implantação de parafusos de PLLA. Chacon *et al.* (2004), avaliou a integração de enxertos ósseos fixados à mandíbula de coelhos por meio de parafusos reabsorvíveis e metálicos. Hochuli-Vieira *et al.* (2005), compararam um sistema de fixação interna reabsorvível de PLLA/PGA com um análogo em titânio no processo de reparo de fraturas de mandíbulas de coelho. Por meio de estudos pilotos optou-se em utilizar a tíbia pela conveniência de acesso cirúrgico, quantidade de osso cortical e medular apreciável, pela ausência de estruturas anatômicas que poderiam interferir com a fisiologia óssea local, tais como os dentes de crescimento contínuo, que ocupam quase que a totalidade da mandíbula do animal e pela boa relação das dimensões do leito receptor e o sistema de fixação. A realização de, no mesmo animal, do grupo estudo e controle visou diminuir a variabilidade individual da reação ao material implantado. Não foi o propósito deste estudo realizar a avaliação das propriedades mecânicas do material de estudo, pois em uma fase prévia ao desenvolvimento deste trabalho estudos piloto evidenciaram que o animal em questão não constitui um bom espécime para a realização e fixação de osteotomias ou fraturas, devido as características do tecido ósseo do animal, altamente friável, que praticamente inviabiliza a correta aplicação de fixações com a intenção de suporte ou compartilhamento de carga para utilização ativa da estrutura músculo-esquelética durante o período de reparo ósseo, o que poderia gerar uma má interpretação do desempenho dos sistemas de fixação interna.

Em âmbito internacional, o avanço da tecnologia dos materiais reabsorvíveis aplicados em FIR tem proporcionado resultados clínicos favoráveis, com altas taxas de sucesso como observados por Laine *et al.* (2004) em um acompanhamento de 10 anos de pacientes submetidos a cirurgia ortognática, e

por Turvey (2006) que durante um período de 7 anos pôde acompanhar 500 pacientes tratados com sistemas de FIR reabsorvível.

Atualmente, uma nova linha de pensamento sobre a aplicação destes materiais procura não apenas proporcionar a estabilização de fraturas ou osteotomias, mas a sua utilização também como carreadores de fatores de crescimento e proteína óssea morfogenética para favorecer o processo de reparo ósseo (Weber *et al.*, 2002; Turvey, 2006). Assim, hoje, a indicação da aplicação de materiais reabsorvíveis em FIR tende a não se basear apenas na substituição de materiais metálicos, com o objetivo de evitar problemas devido à permanência do aparato metálico indefinidamente no leito como já relatados por Alpert & Seligson (1996); mas em proporcionar vantagens significativas no próprio processo de reparo das fraturas e osteotomias.

Novas filosofias e tecnologias, principalmente na área de saúde, geralmente encontram resistência em um primeiro momento, porém com a realização de estudos e a comprovação da efetividade e vantagens potenciais dessas novas técnicas, existe uma tendência natural em se agregar essas novas tecnologias ao tratamento clínico, visando o bem-estar do paciente. No âmbito da cirurgia, podemos citar algumas tecnologias que hoje fazem parte do arsenal dos cirurgiões e que constituem verdades inquestionáveis, tais como a lavagem das mãos previamente à manipulação dos pacientes, preconizada por Ignaz Fülöp Semmelweis em 1861, após um período de aproximadamente 15 anos de estudo, que culminou com a redução da mortalidade de pacientes puerperais de uma taxa de quase 40% para aproximadamente 2% após as primeiras semanas do parto e que, apesar dos resultados obtidos, encontrou resistência da comunidade científica daquele tempo. Relatos históricos atestam que mesmo os residentes de Semmelweis eram refratários à adoção da técnica, mesmo tendo vivenciado os resultados obtidos. Outro exemplo histórico foi Joseph Lister que preconizou a antisepsia do instrumental cirúrgico e do campo operatório em 1865 e que

acabou caindo no descrédito da comunidade científica de sua época (Thorwald, 2002). Em 1944 em seu artigo Erich & Austin atestaram enfaticamente que o tratamento cirúrgico das fraturas faciais não deveria ser realizado sob hipótese alguma, devido às complicações advindas dos procedimentos cirúrgicos encontradas naquele momento (Ellis, 1993).

O desenvolvimento de materiais de fixação, baseado em tecnologia nacional, vem ao encontro das necessidades econômicas e sociais atuais em nosso país. É fato que os materiais importados possuem um custo agregado muito maior que os produzidos em território nacional. Os materiais para fixação interna baseados em polímeros reabsorvíveis até este momento não possuem um similar produzido em território nacional e possuem um custo relativo bastante alto para o seu emprego, sendo que o sistema público de saúde brasileiro (SUS), em condições normais, não disponibiliza este tipo de recurso para a população. O desenvolvimento de um sistema de fixação nacional, baseado em polímero reabsorvível, deverá, pelo menos teoricamente, diminuir o custo relativo desse produto, contribuindo para que haja uma maior possibilidade de sua utilização, principalmente nos casos em que sua indicação seja considerada extremamente vantajosa, como o emprego em pacientes pediátricos vítimas de trauma de face ou portadores de anomalias crânio-faciais que estejam em fase de crescimento.

O desenvolvimento de um polímero reabsorvível para este propósito também contribuiria para o desenvolvimento científico e tecnológico em nosso país, uma vez que possui alto grau de tecnologia agregada e que a linha de desenvolvimento de polímeros reabsorvíveis pode ser aproveitada em diversas áreas como a odontologia, medicina, medicina veterinária e na área farmacêutica. Outro fator a ser considerado é a geração de riqueza nacional, pois, além de diminuir as importações desses polímeros que atualmente corresponde a 100% do consumo interno, o fato de agregar-se alta tecnologia à fabricação de um produto contribui para uma relação altamente benéfica para a indústria e para o país,

principalmente porque, quanto maior a tecnologia agregada, maior o seu lucro potencial e mais empregos com alto grau de capacitação demanda para a sua fabricação.

Bos (2005) cita que as seguintes propriedades devem ser encontradas em um sistema de fixação reabsorvível ideal: 1) poder ser projetado e fabricado com uma resistência mecânica inicial apropriada para resistir às tensões biomecânicas para as quais o sistema foi proposto; 2) degradar de modo previsível enquanto promove transferência progressiva e gradual de cargas mecânicas para o tecido ósseo acompanhando o processo de reparo; 3) não promover resposta tecidual de modo que seja exigida sua remoção; 4) desaparecer completamente sem ocorrência de reações tóxicas ou mutagênicas e 5) facilidade de uso.

As propriedades mecânicas dos sistemas de fixação reabsorvíveis são inferiores aos sistemas análogos em titânio (Gosain *et al.*, 1998; Bozic *et al.*, 2001). Para tornar estes sistemas mecanicamente resistentes, buscando-se prover um processo de reparo ósseo satisfatório, placas e parafusos reabsorvíveis têm de ser mais espessos para compensar as limitações mecânicas, intrínsecas aos polímeros. Dimensões maiores são desfavoráveis para aplicação em fraturas de pacientes pediátricos se levarmos em consideração as dimensões anatômicas das estruturas a serem tratadas (Bos, 2005).

Uma desvantagem absoluta dos parafusos reabsorvíveis em particular é fato de que possuem uma resistência limitada contra forças de torção (Shetty *et al.*, 1997). Uma baixa resistência à torção resulta em atenção redobrada e cuidadosa instalação destes parafusos em uma situação clínica, mesmo após o devido macheamento da perfuração. Clinicamente, em muitas ocasiões, a fixação da fratura exige que a placa seja posicionada e o parafuso pressionado firmemente contra o tecido ósseo para a estabilização da fratura e prevenir

movimentação entre os cotos ósseos. Sistemas baseados em titânio devido à sua grande capacidade de compressão promovem maior estabilidade que sistemas reabsorvíveis.

Serra e Silva (2006) avaliou a resistência mecânica *in vitro* dos mesmos parafusos utilizados neste estudo (copolímero poli(l-co-D,L ácido láctico)), comparando esses com parafusos de titânio para fixação de OSRM em réplicas de hemimandíbulas dentadas humanas de poliuretano rígido. Por meio de testes mecânicos os resultados encontrados pelo autor não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Discussões sobre a necessidade da remoção de sistemas de fixação tornaram-se mais vigorosos após a introdução do titânio. O titânio é tido como um metal biocompatível se comparado a outros materiais empregados tais como vittalium e aço inoxidável (Bos, 2005). Kim *et al.* (1997) evidenciaram que o titânio pode não ser completamente bioinerte. Eles encontraram pequenas quantidades de titânio no sistema linfático após a instalação de implantes dentários endósseos bem como placas e parafusos de titânio. Tem sido sugerido que essas pequenas quantidades de titânio originam-se do desprendimento de microfragmentos da superfície do material durante a sua instalação. Entretanto, não está claro se essas pequenas quantias são prejudiciais. Presentemente, o titânio é tido como não-alergênico, completamente inerte e biocompatível, o que sugere que uma segunda intervenção para remover um sistema de fixação baseado em titânio é desnecessária nos pacientes que permaneceram assintomáticos após o procedimento cirúrgico de instalação deste material. (Rosenberg *et al.*, 1993; Meningaud *et al.*, 2001; Bos, 2005).

Motivos para a remoção do aparato metálico em um segundo momento cirúrgico incluem reações teciduais locais, atrofia óssea local, migração por aposição, interferência com exames de imagem, sensibilidade térmica, perda da

fixação e infecção. Porém as taxas de ocorrência dessas complicações não justifica que empregue-se de rotina para todo o paciente a remoção profilática de todo aparato metálico instalado após ocorrido o reparo ósseo local, isso devido tanto à morbidade associada a um segundo procedimento cirúrgico quanto aos custos financeiros de um segundo procedimento cirúrgico (Alpert & Seligson, 1996; Haug, 1996).

Com a utilização em maior escala dos sistemas de fixação reabsorvíveis a partir da década de 80, evidências clínicas tornaram óbvio que esses materiais eventualmente podem provocar reações teciduais adversas que são caracterizadas por uma reação inflamatória de corpo-estranho asséptica (Böstman *et al.*, 1987; Böstman *et al.*, 1989; Hirvensalo, 1989; Böstman *et al.*, 1990; Böstman, 1992; Böstman & Pihlajamäki, 2000). A literatura traz menores reações a corpo estranho quando empregado os polímeros do ácido lático quando comparados aos polímeros do ácido glicólico (Böstman & Pihlajamäki, 2000).

Em vários estudos clínicos em humanos, a presença de reações teciduais locais adversas devido ao emprego dos polímeros reabsorvíveis não é relatada (Pihlajamäki *et al.*, 1992; Pihlajamäki *et al.*, 1994; Pihlajamäki *et al.*, 1997; Shand & Heggie, 2000; Böstman & Pihlajamäki, 2000; Edwards *et al.*, 2001; Turvey *et al.*, 2002; Laine *et al.*, 2004; Mazzone *et al.*, 2004; Yorit *et al.*, 2005; Bell & Kindsfater, 2006, Turvey *et al.*, 2006; Laughlin *et al.*, 2007). Reações do tipo corpo estranho a polímeros do ácido lático são geralmente encontradas após um período de 4 anos de implantação (Bergsma *et al.*, 1993; Bergsma *et al.*, 1995; Böstman & Pihlajamäki 1998). Histologicamente a reação tecidual se caracteriza por uma reação inflamatória não-específica de corpo estranho com a presença de partículas do material sendo circundadas por fagócitos mononucleares e células gigantes de corpo-estranho (Böstman *et al.*, 1990; Hovis & Bucholz, 1997; Hoffman *et al.*, 1997). Não foram relatados sinais de malignidade (Böstman & Pihlajamäki, 2000).

Neste estudo, durante os períodos observados não evidenciou-se a ocorrência de processos inflamatórios indesejáveis em ambos os grupos nos períodos observados. A formação de uma cápsula de tecido conjuntivo ao redor dos implantes de ambos os grupos é descrita na literatura como um processo rotineiro que irá auxiliar na degradação do material reabsorvível (Pietzak *et al.*, 1996; Pihlajamäki *et al.*, 2006; Qu *et al.*, 2006). Fica evidente a tolerância do tecido ósseo local à presença dos implantes quando se leva em consideração a ausência de infiltrado inflamatório relevante ao redor do material polimérico e a deposição precoce de matriz osteóide e neoformação óssea adjacente aos parafusos de polímero em questão.

O manuseio de sistemas reabsorvíveis envolve um maior número de instrumentos, a maleabilidade de placas reabsorvíveis se dá pelo emprego de doses moderadas de calor, sendo que o sobre-aquecimento pode comprometer as propriedades mecânicas do material e o período de tempo em que o material permite a modelagem após a aplicação do calor é curto. Sistemas baseados em titânio são mais fáceis de manipular (Bos, 2005). Devido à baixa capacidade de torção dos parafusos poliméricos sobre seu próprio eixo o emprego de chaves formadoras de rosca nas perfurações, previamente à instalação dos parafusos é mandatória para uma adequada instalação do material, procedimento que clinicamente emprega maior quantidade de tempo em comparação com sistemas análogos em titânio. E o alto custo da confecção dos moldes de injeção que dão conformação aos dispositivos de polímero implica numa gama menor de opções de conformação e tamanho de placas e parafusos à disposição do cirurgião.

Sistemas para a fixação interna baseados em polímeros ainda não possuem um conjunto de características ou estudos a longo prazo que justifiquem o seu emprego em todas as situações clínicas em substituição aos sistemas metálicos, porém, constituem vantagens absolutas desse sistema: a diminuição do

risco de atrofia óssea local devido à diminuição da incidência de cargas em prolongados períodos de tempo (Hollinger & Battistone, 1986; Bos *et al.*, 1990; Viljanen *et al.*, 1995); ausência de artefatos em exames de imagem pós-operatórios (Rosenberg *et al.*, 1993); diminuir a necessidade de um provável segundo tempo cirúrgico para remoção do aparato (Hollinger & Battistone, 1986; Bos *et al.*, 1991; Suuronen *et al.*, 1998).

## 7. Conclusão

Baseado nos achados histológicos observados dos grupos estudo e controle nos diferentes períodos de sacrifício pode-se concluir:

- a) O sistema de fixação baseado em polímero apresentou um comportamento histológico bastante semelhante ao sistema metálico.
- b) Pôde-se evidenciar tanto no grupo teste quanto no grupo controle a formação de uma estreita camada tecido conjuntivo fibroso ao redor dos implantes, sendo esta camada um pouco mais espessa no material teste.
- c) Houve neoformação óssea nas regiões adjacentes aos implantes em ambos os grupos, porém no grupo controle a maturação óssea ocorreu de forma mais precoce.
- d) Ambos os materiais não apresentaram evidências histológicas de reação do tipo corpo estranho, ou até mesmo reação inflamatória local moderada ou intensa.
- e) Os resultados obtidos atestam que o sistema de fixação baseado no polímero poli(L-co-D,L ácido láctico) é um material biocompatível.

## Referências\*

1. Acosta HL, Stelnicki EJ, Rodriguez L, Slingbaum LA. Use of absorbable poly (d,l) lactic acid plates in cranial-vault remodeling: presentation of the first case and lessons learned about its use. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005 Jul;42(4):333-9.
2. Adams WM. Internal wiring fixation of facial fractures. *Surgery*. 1942; 12:523. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.
3. Alpert B, Seligson D. Removal of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 May; 54(5):618-21.
4. Assael LA. Considerations in rigid internal fixation of midface trauma. *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am*. 1990; 1:103.
5. Bahr W, Stricker A, Gutwald R, Wellens E. Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999 Feb; 27(1):51-7.
6. Bell RB, Kindsfater CS. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Jan;64(1):31-9.
7. Bergsma EJ, Rozema FR, Bos RR, de Bruijn WC. Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Jun;51(6):666-70.

\*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP (2006), baseada nas normas do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

8. Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RR, Boering G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*. 1995 Jan; 16(1):25-31.
9. Bessho K, Fujimura K, Iizuka T. Experimental long-term study of titanium ions eluted from pure titanium miniplates. *J Biomed Mater Res*. 1995 Jul;29(7):901-4.
10. Bos RR, Boering G, Rozema FR, Leenslag JW. Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Sep; 45(9):751-3.
11. Bos RR, Rozema FR, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, Jansen HW. Bone-plates and screws of bioabsorbable poly (L-lactide)--an animal pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1989 Dec;27(6):467-76.
12. Bos RR, Rozema FR, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, Verwey AB, Nieuwenhuis P, Jansen HW. Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats. *Biomaterials*. 1991 Jan; 12(1):32-6.
13. Böstman O, Vainionpää S, Hirvensalo E, Makela A, Vihtonen K, Tormala P, Rokkanen P. Biodegradable internal fixation for malleolar fractures. A prospective randomised trial. *J Bone Joint Surg Br*. 1987 Aug;69(4):615-9.
14. Böstman O, Hirvensalo E, Vainionpää S, Makela A, Vihtonen K, Tormala P, Rokkanen P. Ankle fractures treated using biodegradable internal fixation. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Jan;(238):195-203.

15. Böstman O, Hirvensalo E, Makinen J, Rokkanen P. Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg Br.* 1990 Jul;72(4):592-6.
16. Böstman OM. Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture fixation implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1991a Jul;73(4):679-82.
17. Böstman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1991b Jan;73(1):148-53.
18. Böstman OM. Intense granulomatous inflammatory lesions associated with absorbable internal fixation devices made of polyglycolide in ankle fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 May;(278):193-9.
19. Böstman OM, Pihlajamaki HK, Partio EK, Rokkanen PU. Clinical biocompatibility and degradation of polylevolactide screws in the ankle. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Nov;(320):101-9.
20. Böstman OM, Pihlajamaki HK. Late foreign-body reaction to an intraosseous bioabsorbable polylactic acid screw. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Dec;80(12):1791-4.
21. Böstman OM, Pihlajamaki HK. Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Feb;(371):216-27.
22. Böstman, Viljanen J, Salminen S, Pihlajamaki H. Response of articular cartilage and subchondral bone to internal fixation devices made of poly-L-lactide: a histomorphometric and microradiographic study on rabbits. *Biomaterials.* 2000 Dec;21(24):2553-60.

23. Bozic KJ, Perez LE, Wilson DR, Fitzgibbons PG, Jupiter JB. Mechanical testing of bioresorbable implants for use in metacarpal fracture fixation. *J Hand Surg [Am]*. 2001 Jul;26(4):755-61.
24. Brasileiro BF, Passeri LA. Epidemiological analysis of maxillofacial fractures in Brazil: a 5-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jul;102(1):28-34.
25. Bucholz RW, Henry S, Henley MB. Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Mar; 76(3):319-24.
26. Buck G. Fracture of the lower jaw with displacement and interlocking of fragments. *Annalist* 1:245-246, 1846-1847. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.
27. Chacon GE, Ellis JP, Kalmar JR, McGlumphy EA. Using resorbable screws for fixation of cortical onlay bone grafts: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Nov;62(11):1396-402.
28. Champy M, Lodde JP, Schmitt R, Jaeger JH, Muster D. Mandibular osteosynthesis by miniature screwed plates via a buccal approach. *J Maxillofac Surg*. 1978 Feb; 6(1):14-21.
29. Cheung LK, Chow LK, Chiu WK. A randomized controlled trial of resorbable versus titanium fixation for orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Oct; 98(4):386-97.
30. Christiansen GW. Open operation and tantalum plate insertion for fracture of the mandible. *J Oral Surg*. 1945; 3:194. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.

31. Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, Scholz C. New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation. *Biomaterials*. 1996 Aug;17(16):1621-6.
32. Cohen SR, Holmes RE, Meltzer HS, Levy ML, Beckett MZ. Craniofacial reconstruction with a fast resorbing polymer: a 6- to 12-month clinical follow-up review. *Neurosurg Focus*. 2004 Mar 15;16(3):E12.
33. Cohen SR, Mittermiller PA, Holmes RE, Broder KW. Clinical experience with a new fast-resorbing polymer for bone stabilization in craniofacial surgery. *J Craniofac Surg*. 2006 Jan;17(1):40-3.
34. Cordewener FW, Bos RR, Rozema FR, Houtman WA. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996 Aug-Sep;20(6):257-60.
35. Costa F, Robiony M, Zorzan E, Zerman N, Politi M. Stability of skeletal Class III malocclusion after combined maxillary and mandibular procedures: titanium versus resorbable plates and screws for maxillary fixation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Apr; 64(4):642-51.
36. Cutright DE, Hunsuck EE, Beasley JD. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid. *J Oral Surg*. 1971 Jun; 29(6):393-7.
37. Cutright DE, Hunsuck EE. The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Jan;33(1):28-34.

38. Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. Resorbable fixation techniques for genioplasty. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Mar; 58(3):269-72.
39. Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. Fixation of bimaxillary osteotomies with resorbable plates and screws: experience in 20 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001a Mar; 59(3):271-6.
40. Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. The fate of resorbable poly-L-lactic/polyglycolic acid (LactoSorb) bone fixation devices in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001b Jan; 59(1):19-25.
41. Eitenmuller J, Gerlach KL, Schmickal T, Muhr G. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. I. Introduction, chemical composition and material-related studies. *Chirurg.* 1987 Nov;58(11):759-63.
42. Ellis E 3rd. Rigid Fixation in Orthognathic Surgery. Selected Read *Oral Maxillofac Surg.* 1992; 2(6):1-17.
43. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Feb;51(2):163-73.
44. Ellis E 3rd. Lag screw fixation of mandibular fractures. *J Craniomaxillofac Trauma.* 1997 Spring;3(1):16-26.
45. Enislidis G, Lagogiannis G, Wittwer G, Glaser C, Ewers R. Fixation of zygomatic fractures with a biodegradable copolymer osteosynthesis system: short- and long-term results. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jan;34(1):19-26.

46. Eppley BL, Sadove AM, Havlik RJ. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Jul;100(1):1-7.
47. Eppley BL. Use of resorbable plates and screws in pediatric facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Mar;63(3):385-91.
48. Erick JB, Austin LT. Traumatic injuries of facial bones. Philadelphia, PA Saunders, 1944. *Apud.* Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Feb;51(2):163-73.
49. Ferretti C, Reyneke JP. Mandibular, sagittal split osteotomies fixed with biodegradable or titanium screws: a prospective, comparative study of postoperative stability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 May; 93(5):534-7.
50. Fiala TG, Novelline RA, Yaremchuk MJ. Comparison of CT imaging artifacts from craniomaxillofacial internal fixation devices. *Plast Reconstr Surg.* 1993 Dec;92(7):1227-32.
51. Fiala TG, Paige KT, Davis TL, Campbell TA, Rosen BR, Yaremchuk MJ. Comparison of artifact from craniomaxillofacial internal fixation devices: magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg.* 1994 Apr;93(4):725-31.
52. Field JR. Bioresorbable screws. *The Horse*, v.14, p.45-49, 1997.
53. French HG, Cook SD, Haddad RJ Jr. Correlation of tissue reaction to corrosion in osteosynthetic devices. *J Biomed Mater Res.* 1984 Sep;18(7):817-28.

54. Frost DE, Koutnik AW. Alternative stabilization of the maxilla during simultaneous jaw-mobilization procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983 Aug; 56(2):125-7.
55. Fuchs M, Koster G, Krause T, Merten HA, Schmid A. Degradation of and intraosseous reactions to biodegradable poly-L-lactide screws: a study in minipigs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998;118(3):140-4.
56. Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, Nakagawa Y, Okada Y, Shikinami Y, Okuno M, Nakamura T. Histomorphometric study on high-strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures. *J Biomed Mater Res.* 2000 Jun 5;50(3):410-9.
57. Garvin KL, Miyano JA, Robinson D, Giger D, Novak J, Radio S. Polylactide/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Oct; 76(10):1500-6.
58. Gautier SE, Oudega M, Frago M, Chapon P, Plant GW, Bunge MB, Parel JM. Poly(alpha-hydroxyacids) for application in the spinal cord: resorbability and biocompatibility with adult rat Schwann cells and spinal cord. *J Biomed Mater Res.* 1998 Dec 15;42(4):642-54.
59. Gerlach KL, Eitenmuller J, Schmitz H. In vivo study of the strength properties of biodegradable polymers for application as osteosynthesis materials. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1987 May-Jun;11(3):211-6.
60. Getter L, Cutright DE, Bhaskar SN, Augsburg JK. A biodegradable intraosseous appliance in the treatment of mandibular fractures. *J Oral Surg.* 1972 May; 30(5):344-8.

61. Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res.* 1993 Sep; 27(9):1135-48.
62. Gomes PP, Guimaraes Filho R, Mazzonetto R. Evaluation of the bending strength of rigid internal fixation with absorbable and metallic screws in mandibular ramus sagittal split osteotomy: in vitro study. *Pesqui Odontol Bras.* 2003 Jul-Sep; 17(3):267-72.
63. Gomes PP, Passeri LA, Barbosa JR. A 5-year retrospective study of zygomatico-orbital complex and zygomatic arch fractures in Sao Paulo State, Brazil. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jan;64(1):63-7.
64. Gosain AK, Song L, Corrao MA, Pintar FA. Biomechanical evaluation of titanium, biodegradable plate and screw, and cyanoacrylate glue fixation systems in craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Mar;101(3):582-91.
65. Guimarães-Filho R. Comparação da resistência mecânica à flexão da fixação interna rígida através do uso de parafusos metálicos e reabsorvíveis na osteotomia sagital do ramo mandibular. Estudo in vitro [tese]. Piracicaba: Unicamp/FOP; 2003.
66. Haug RH. Retention of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 May; 54(5):611-7.
67. Heidemann W, Ruffieux K, Jeschkeit S, Fischer JH, Wagner M, Wintermantel E, Krüger G, Gerlach, KL. In vivo examinations of

- biodegradable poly(D,L-lactide) for use as osteosynthesis material. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000 (suppl 3); 28:151-2.
68. Hirvensalo E. Fracture fixation with biodegradable rods. Forty-one cases of severe ankle fractures. *Acta Orthop Scand.* 1989 Oct;60(5):601-6.
  69. Hochuli-Vieira E, Cabrini Gabrielli MA, Pereira-Filho VA, Gabrielli MF, Padilha JG. Rigid internal fixation with titanium versus bioresorbable miniplates in the repair of mandibular fractures in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Mar;34(2):167-73.
  70. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Jun;(207):290-305.
  71. Honig JF, Merten HA, Luhr HG. Passive and active intracranial translocation of osteosynthesis plates in adolescent minipigs. *J Craniofac Surg.* 1995 Jul;6(4):292-8.
  72. Hovis WD, Bucholz RW. Polyglycolide bioabsorbable screws in the treatment of ankle fractures. *Foot Ankle Int.* 1997 Mar;18(3):128-31.
  73. Jukkala-Partio K, Pohjonen T, Laitinen O, Partio EK, Vasenius J, Toivonen T, Kinnunen J, Tormala P, Rokkanen P. Biodegradation and strength retention of poly-L-lactide screws in vivo. An experimental long-term study in sheep. *Ann Chir Gynaecol.* 2001;90(3):219-24.
  74. Kallela I, Laine P, Suuronen R, Iizuka T, Pirinen S, Lindqvist C. Skeletal stability following mandibular advancement and rigid fixation with polylactide biodegradable screws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Feb; 27(1):3-8.

75. Kallela I, Laine P, Suuronen R, Ranta P, Iizuka T, Lindqvist C. Osteotomy site healing following mandibular sagittal split osteotomy and rigid fixation with polylactide biodegradable screws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Jun; 28(3):166-70.
76. Kallela I, Laine P, Suuronen R, Lindqvist C, Iizuka T. Assessment of material- and technique-related complications following sagittal split osteotomies stabilized by biodegradable polylactide screws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Jan; 99(1):4-10.
77. Kennady MC, Tucker MR, Lester GE, Buckley MJ. Histomorphometric evaluation of stress shielding in mandibular continuity defects treated with rigid fixation plates and bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1989 Jun;18(3):170-4.
78. Kim TI, Han JH, Lee IS, Lee KH, Shin MC, Choi BB. New titanium alloys for biomaterials: a study of mechanical and corrosion properties and cytotoxicity. *Biomed Mater Eng.* 1997;7(4):253-63.
79. Koskikare K, Pihlajamaki H, Patiala H, Rokkanen P. Comparison of intra- and extraosseally placed self-reinforced poly-L-lactide plates in the fixation of distal femoral osteotomies in rabbits. *Ann Chir Gynaecol.* 1997;86(3):261-8.
80. Knauf UG, Bschorer R. Skeletal stability of mandibular high sagittal split osteotomies fixed with the biodegradable osteosynthesis system lactosorb. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000 (suppl 3); 28:151.
81. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg.* 1966 Nov;93(5):839-43.

82. Kurpad SN, Goldstein JA, Cohen AR. Bioresorbable fixation for congenital pediatric craniofacial surgery: a 2-year follow-up. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Dec;33(6):306-10.
83. Laine P, Kontio R, Lindqvist C, Suuronen R. Are there any complications with bioabsorbable fixation devices? A 10 year review in orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr; 33(3):240-4.
84. Landes CA, Ballon A. Indications and limitations in resorbable P(L70/30DL)LA osteosyntheses of displaced mandibular fractures in 4.5-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Feb; 117(2):577-87.
85. Laughlin RM, Block MS, Wilk R, Malloy RB, Kent, JN. Resorbable plates for the fixation of mandibular fractures: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 65:89-96.
86. Luhr HG, Schauer W, Jager A, Kubein-Meesenburg D. Changes in the shape of the mandible by orthodontic surgical technics with stable fixation of the segments. *Fortschr Kieferorthop*. 1986 Jan; 47(1):39-47.
87. Lundgren D, Nyman S, Mathisen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg*. 1992 Aug-Sep;20(6):257-60.
88. Major G. Kirschner traction in treatment of maxillary fractures. *JAMA*. 1938; 110:1252. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.
89. Manninen MJ, Paivarinta U, Taurio R, Tormala P, Suuronen R, Raiha J, Rokkanen P, Patiala H. Polylactide screws in the fixation of olecranon

- osteotomies. A mechanical study in sheep. *Acta Orthop Scand*. 1992 Aug;63(4):437-42.
90. Mazzonetto R, Paza AO, Spagnoli DB. A retrospective evaluation of rigid fixation in orthognathic surgery using a biodegradable self-reinforced (70L:30DL) polylactide. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Oct; 33(7):664-9.
91. McDowell F, Barrett-Brown J, Fryer MP. *Srugery of the face, mouth and jaws*. St. Louis, MO, Mosby, 1954. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.
92. Medinaceli L, al Khoury R, Merle M. Large amounts of polylactic acid in contact with divided nerve sheaths have no adverse effects on regeneration. *J Reconstr Microsurg*. 1995 Jan;11(1):43-9.
93. Meningaud JP, Poupon J, Bertrand JC, Chenevier C, Galliot-Guilley M, Guilbert F. Dynamic study about metal release from titanium miniplates in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Jun; 30(3):185-8.
94. Michelet FX, Benoit JP, Festal F, Despujols P, Bruchet P, Arvor A. Fixation without blocking of sagittal osteotomies of the rami by means of endo-buccal screwed plates in the treatment of antero-posterior abnormalities. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1971 Jun; 72(4):531-7.
95. Michelet FX, Deymes J, Dessus B. Osteosynthesis with miniaturized screwed plates in maxillo-facial surgery. *J Maxillofac Surg*. 1973 Jun; 1(2):79-84.
96. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*. 2000 Dec;21(23):2335-46.

97. Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res.* 1977 Sep; 11(5):711-9.
98. Mosbah MR, Oloyede D, Koppel DA, Moos KF, Stenhouse D. Miniplate removal in trauma and orthognathic surgery--a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Apr; 32(2):148-51.
99. Peltoniemi HH, Tulamo RM, Toivonen T, Hallikainen D, Tormala P, Waris T. Biodegradable semirigid plate and miniscrew fixation compared with rigid titanium fixation in experimental calvarial osteotomy. *J Neurosurg.* 1999 May;90(5):910-7.
100. Pietrzak WS, Sarver D, Verstynen M. Bioresorbable implants--practical considerations. *Bone.* 1996 Jul;19(1 Suppl):109S-119S.
101. Pihlajamäki H, Böstman O, Hirvensalo E, Tormala P, Rokkanen P. Absorbable pins of self-reinforced poly-L-lactic acid for fixation of fractures and osteotomies. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Nov;74(6):853-7.
102. Pihlajamäki H, Böstman O, Rokkanen P. A biodegradable expansion plug for fixation of the coracoid bone block in the Bristow-Latarjet operation. *Int Orthop.* 1994 Apr;18(2):66-71.
103. Pihlajamäki H, Kinnunen J, Bostman O. In vivo monitoring of the degradation process of bioresorbable polymeric implants using magnetic resonance imaging. *Biomaterials.* 1997 Oct;18(19):1311-5.
104. Pihlajamaki H, Salminen S, Laitinen O, Tynninen O, Bostman O. Tissue response to polyglycolide, polydioxanone, polylevolactide, and metallic pins

- in cancellous bone: An experimental study on rabbits. *J Orthop Res*. 2006 Aug;24(8):1597-606.
105. Pistner H, Bendix DR, Muhling J, Reuther JF. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization. *Biomaterials*. 1993; 14(4):291-8.
  106. Prein J, Rahn BA. Scientific and technical background. In: *Manual of internal fixation in the cranio-facial skeleton*. Berlin: Springer; 1998, p.12.
  107. Qu X, Wu Q, Zhang K, Chen GQ. In vivo studies of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) based polymers: biodegradation and tissue reactions. *Biomaterials*. 2006; no prelo.
  108. Rasse M, Moser D, Zahl C, Gerlach KL, Eckelt U, Loukota R. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jan;45(1):35-40.
  109. Roberts WR. The case for mandibular plating. *Br J Oral Surg*. 1964; 1:200. *Apud*. Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;51(2):163-73.
  110. Roed-Petersen B. Absorbable synthetic suture material for internal fixation of fractures of the mandible. *Int J Oral Surg*. 1974; 3(3):133-6.
  111. Rokkanen P, Bostman O, Vainionpaa S, Vihtonen K, Tormala P, Laiho J, Kilpikari J, Tamminmaki M. Biodegradable implants in fracture fixation: early results of treatment of fractures of the ankle. *Lancet*. 1985 Jun 22;1(8443):1422-4.

112. Rokkanen PU, Bostman O, Hirvensalo E, Makela EA, Partio EK, Patiala H, Vainionpaa SI, Vihtonen K, Tormala P. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials*. 2000 Dec;21(24):2607-13.
113. Rosenberg A, Gratz KW, Sailer HF. Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Jun; 22(3):185-8.
114. Rozema, FR. Resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, 1989.
115. Rozema FR, Levendag PC, Bos RR, Boering G, Pennings AJ. Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose distributions of radiotherapy beams. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990 Dec; 19(6):374-6.
116. Rozema FR, Bos RR, Boering G, van Asten JA, Nijenhuis AJ, Pennings AJ. The effects of different steam-sterilization programs on material properties of poly(L-lactide). *J Appl Biomater*. 1991 Spring;2(1):23-8.
117. Saxe AW, Doppman JL, Brennan MF. Use of titanium surgical clips to avoid artifacts seen on computed tomography. *Arch Surg*. 1982 Jul;117(7):978-9.
118. Scher N, Poe D, Kuchnir F, Reft C, Weichselbaum R, Panje WR. Radiotherapy of the resected mandible following stainless steel plate fixation. *Laryngoscope*. 1988 May;98(5):561-3.
119. Schliephake H, Lehmann H, Kunz U, Schmelzeisen R. Ultrastructural findings in soft tissues adjacent to titanium plates used in jaw fracture treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;22(1):20-5.

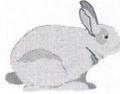
120. Schilli W. Facial deformities and their treatment. *Int Dent J.* 1982 Jun; 32(2):168-74.
121. Scolozzi P, Richter M. Treatment of severe mandibular fractures using AO reconstruction plates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Apr;61(4):458-61.
122. Serlo W, Kaarela OI, Peltoniemi HH, Merikanto J, Ashammakhi NA, Lassila K, Pohjonen T, Tormala P, Waris TH. Use of self-reinforced polylactide osteosynthesis devices in craniofacial surgery: a long-term follow-up study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001 Sep;35(3):285-92.
123. Serra e Silva FM Avaliação mecânica in vitro da resistência de parafusos reabsorvíveis utilizados como fixação rígida de osteotomias sagitais em hemimandíbulas de poliuretano. [tese] Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2006.
124. Shand JM, Heggie AA. Use of a resorbable fixation system in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Aug; 38(4):335-7.
125. Shetty V, Caputo AA, Kelso I. Torsion-axial force characteristics of SR-PLLA screws. *J Craniomaxillofac Surg.* 1997 Feb;25(1):19-23.
126. Silverthorn DU. *Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada.* 2ed. São Paulo: Manole, 2003. Pg 92.
127. Souyris F. Sagittal splitting and bicortical screw fixation of the ascending ramus. *J Maxillofac Surg.* 1978 Aug; 6(3):198-203.
128. Spiessl B. Osteosynthesis in sagittal osteotomy using the Obwegeser-Dal Pont method. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1974; 18:145-8.

129. Spina AM, Marciani RD. Mandibular fractures. In: Fonseca RJ, Marciani RD, Hendler BH, editores. Oral and maxillofacial surgery. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 85-135.
130. Suuronen R, Laine P, Sarkiala E, Pohjonen T, Lindqvist C. Sagittal split osteotomy fixed with biodegradable, self-reinforced poly-L-lactide screws. A pilot study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Oct; 21(5):303-8.
131. Suuronen R. Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Feb; 22(1):50-7.
132. Suuronen R, Laine P, Pohjonen T, Lindqvist C. Sagittal ramus osteotomies fixed with biodegradable screws: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Jul; 52(7):715-20.
133. Suuronen R, Pohjonen T, Hietanen J, Lindqvist C. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998 May; 56(5):604-14.
134. Suzuki T, Kawamura H, Kasahara T, Nagasaka H. Resorbable poly-L-lactide plates and screws for the treatment of mandibular condylar process fractures: a clinical and radiologic follow-up study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Aug;62(8):919-24.
135. Thoma KH. Methods of fixation of jaw fractures and their indications. *J Oral Surg* 1948; 6:125. *Apud.* Ellis E 3rd. Rigid skeletal fixation of fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Feb;51(2):163-73.
136. Thorwald J. O século dos cirurgiões. São Paulo: Hemus, 2002

137. Tonino AJ, Davidson CL, Klopper PJ, Linclau LA. Protection from stress in bone and its effects. Experiments with stainless steel and plastic plates in dogs. *J Bone Joint Surg Br.* 1976 Feb;58(1):107-13.
138. Tulasne JF, Schendel SA. Transoral placement of rigid fixation following sagittal ramus split osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989 Jun; 47(6):651-2.
139. Turvey TA, Tejera TJ, Bell B. The use of biodegradable polylactide plates and screws to stabilize maxillary and mandibular osteotomies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000 (suppl 3); 28:151.
140. Turvey TA, Bell RB, Tejera TJ, Proffit WR. The use of self-reinforced biodegradable bone plates and screws in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jan; 60(1):59-65.
141. Turvey TA, Bell RB, Phillips C, Proffit WR. Self-reinforced biodegradable screw fixation compared with titanium screw fixation in mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jan; 64(1):40-6.
142. Turvey TA. Resorbable osteosynthesis in orthognathic surgery [abstract]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 (suppl) sept; 64(9): 18-19.
143. van Sickels JE, Larsen AJ, Thrash WJ. Relapse after rigid fixation of mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Sep; 44(9):698-702.
144. Vert M, Li S, Garreau H. New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids. *Clin Mater.* 1992;10(1-2):3-8.

145. Viljanen J, Kinnunen J, Bondestam S, Majola A, Rokkanen P, Tormala P. Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*. 1995 Nov;16(17):1353-8.
146. Weber FE, Eyrich G, Grätz KW, Maly FE, Sailer HF. Slow and continuous application of human recombinant bone morphogenetic protein via biodegradable poly(lactide-co-glycolide) foamspheres. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31:60-5.
147. Winter GD. Tissue reactions to metallic wear and corrosion products in human patients. *J Biomed Mater Res*. 1974;8(3):11-26.
148. Yerit KC, Hainich S, Enislidis G, Turhani D, Klug C, Wittwer G, Ockher M, Undt G, Kermer C, Watzinger F, Ewers R. Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: stability and early results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Jul; 100(1):17-24.
149. Zhang X, Wyss UP, Pichora D, Goosen MF. Biodegradable controlled antibiotic release devices for osteomyelitis: optimization of release properties. *J Pharm Pharmacol*. 1994 Sep; 46(9):718-24.

# Anexo 1

	<p>Universidade Estadual de Campinas Instituto de Biologia</p>	
		CEEA-IB-UNICAMP

---

**Comissão de Ética na Experimentação Animal  
CEEA-IB-UNICAMP**

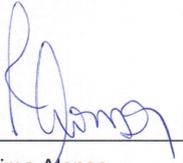
**C E R T I F I C A D O**

Certificamos que o Protocolo nº **1031-1**, sobre "**COMPARAÇÃO ENTRE TITÂNIO E POLÍMERO ABSORVÍVEL NO PROCESSO DE REPARO DE FRATURAS EM TÍBIA DE COELHOS**", sob a responsabilidade de **Prof. Dr. Renato Mazzonetto / Glaykon Alex Vitti Stabile**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 26 de junho de 2006.

**C E R T I F I C A T E**

We certify that the protocol nº **1031-1**, entitled "**COMPARISON BETWEEN TITANIUM AND RESORBABLE POLIMER ON THE TIBIAL FRACTURES REPAIR PROCESS IN RABBITS**", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on June 26, 2006.

Campinas, 26 de junho de 2006.

 _____ Prof. Dra. Ana Maria A. Guaraldo Presidente	 _____ Fátima Alonso Secretária Executiva
--	--

CEEA/IB – Unicamp Caixa Postal 6109 13083-970 Campinas, SP – Brasil	Telefone: (19) 3788-6359 Telefax: (19) 3788-6356 E-mail: <a href="mailto:ceea@cemib.unicamp.br">ceea@cemib.unicamp.br</a> <a href="http://www.ib.unicamp.br/institucional/ceea/index.htm">http://www.ib.unicamp.br/institucional/ceea/index.htm</a>
---	--