

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

GIOVANNA FERNANDES GUIMARÃES

**Avaliação comparativa entre enxertos ósseos aloplásticos em grânulos vs.
pasta em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Estudo microtomográfico
em coelhos.**

RIBEIRÃO PRETO
2022

GIOVANNA FERNANDES GUIMARÃES

**Avaliação comparativa entre enxertos ósseos aloplásticos em grânulos vs.
pasta em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Estudo microtomográfico
em coelhos.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP).

Orientador: Prof. Dr. Samuel Porfírio Xavier

RIBEIRÃO PRETO
2022

GIOVANNA FERNANDES GUIMARÃES

**Avaliação comparativa entre enxertos ósseos aloplásticos em grânulos vs.
pasta em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Estudo microtomográfico
em coelhos.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção de título de bacharel em
Odontologia pela Faculdade de
Odontologia de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo (FORP-USP).

Aprovado em ____ de _____ 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida avó, Onofrina Pereira Fernandes (*in memoriam*), quem sempre almejou a minha felicidade e o meu sucesso profissional. Hoje, mais do que nunca, sinto a senhora orgulhosa de mim.

Aos meus pais, Willian e Suely, e à minha irmã, Amanda, que me apoiaram financeira e emocionalmente durante toda essa jornada, depositando confiança e orgulho em cada etapa vencida. A vocês, todo o meu amor.

Ao meu melhor amigo e namorado, Matheus, com quem compartilho os mais sinceros e puros sentimentos, por todo o amor, parceria, compreensão e carinho ao longo desses anos.

Aos meus cães, Thor e Monna, meus fiéis companheiros, por estarem ao meu lado em todos os dias e noites de estudo de minha trajetória acadêmica. É recíproco esse amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por honrar os meus esforços e por me capacitar, diariamente, para o alcance dos meus objetivos. A Ele toda glória.

Aos meus pais, Willian e Suely, e à minha irmã, Amanda, alicerce em minha vida, por priorizarem a minha formação e por sempre aspirarem a minha realização pessoal e profissional. Nada disso seria possível sem vocês ao meu lado.

Ao meu namorado, Matheus, meu melhor ouvinte. Obrigada por ser meu refúgio e por todo o esforço em me auxiliar a concluir mais uma importante etapa. A vida com você tem muito mais sentido.

Ao meu orientador, professor Dr. Samuel Porfírio Xavier, excelente profissional e ser humano, por quem nutro grande admiração. Gratidão pelos ensinamentos, os quais foram cruciais para meu desenvolvimento técnico e científico.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa, Vitor, Eduardo e André, pela amizade e suporte durante a execução de todas as etapas do experimento.

À minha melhor amiga, Maria Laura, minha dupla da faculdade que se tornou minha dupla da vida. Obrigada por todos os momentos compartilhados e por contribuir para que Ribeirão Preto se fizesse meu novo lar. Sou imensamente grata pela irmandade que construímos e te guardarei para sempre em meu coração.

Aos meus colegas da Turma 92, com os quais vivi intensamente a experiência da graduação, e que, assim como eu, encerram saudosos, esse ciclo após uma edificante trajetória.

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP-USP) e a todo o corpo docente, pela extraordinária estrutura e qualidade de ensino ministrado.

À FAPESP, pelo apoio financeiro concedido através do processo nº 2020/ 04552 – 1, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

RESUMO

GUIMARAES, G. F. Avaliação comparativa entre enxertos ósseos aloplásticos em grânulos vs. pasta em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Estudo microtomográfico em coelhos. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O presente experimento objetivou analisar o reparo de seios maxilares quanto à incorporação, neoformação e remodelação óssea, depois de realizada a enxertia de dois tipos de formulações comerciais de um substituto ósseo aloplástico em cirurgias de levantamento de seio maxilar em coelhos. Neste estudo prospectivo, randomizado e do tipo boca dividida, vinte coelhos machos da raça *New Zealand*, com peso em torno de 3,5 – 4,0 kg e com idade de 5 – 6 meses, foram divididos em 2 grupos com 10 coelhos cada e submetidos à cirurgia em questão. Após o levantamento da membrana sinusal, foi enxertada na área elevada a mesma quantidade do substituto ósseo em grânulos (Maxresorb®, Botiss Biomaterials, Zossen, Alemanha), que constitui o grupo controle; ou em pasta (Maxresorb® inject, Botiss Biomaterials, Zossen, Alemanha), representando o grupo teste. As áreas foram recobertas por uma membrana de colágeno porcino (Bio-Gide®, Geistlich, Wolhusen, Suíça). Cada grupo de animais teve eutanásia prevista para 2 e 10 semanas respectivamente. Os espécimes removidos foram encaminhados para análise microtomográfica, e com o auxílio do software CTAn® (Bruker, Kontich, Bélgica) foi medido o volume total do enxerto (TV, mm³). Para identificação de tecido ósseo mineralizado foi utilizado o *threshold* fixado nos valores de 70 -100 e para estruturas de enxerto ósseo residual, o *threshold* nos valores de 100 - 255. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por meio da análise de variância ANOVA ($p<0,05$) para avaliação intra e entre – grupos. As análises microtomográficas mostraram uma contração volumétrica do biomaterial em ambos os grupos ao longo do tempo. Em relação a quantidade de tecido mineralizado, o grupo grânulos foi de $17,5 \pm 3,2$ mm³ para $23,2 \pm 1,6$ mm³ ($p < 0,05$) e o grupo pasta foi de $20,7 \pm 9,0$ mm³ para $25,2 \pm 6,4$ mm³, em 2 e 10 semanas respectivamente. Quando comparado os grupos entre si, observou-se uma maior tendência à formação de tecido mineralizado no grupo grânulos ao longo do tempo, porém sem diferença estatística.

Palavras – chave: Substitutos ósseos, Microtomografia, Levantamento de seio maxilar, Coelhos.

ABSTRACT

GUIMARAES, G. F. Comparison of alloplastic bone substitute in granules or paste in maxillary sinus augmentation. Microtomographic study in rabbits. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The aim of the study was to compare the bone repair process on maxillary sinus augmentation, grafted with granules or paste of an alloplastic bone substitute in rabbits using microtomographic measurements. Twenty male New Zealand rabbits, with 3.5 – 4.0 kg of weight and 5 – 6 months of age, were used and divided into 2 groups of 10 animals each in this randomized split-mouth prospective study. After elevating the sinus membrane, identical amounts of bone substitute was introduced in granules (Maxresorb®, Botiss Biomaterials, Zossen, Germany) or in paste (Maxresorb® inject, Botiss Biomaterials, Zossen, Germany). Then, a porcine collagen membrane (Bio-Gide®, Geistlich, Wolhusen, Switzerland) was used to cover the anthrostomies. After 2 and 10 weeks of healing, the animals were euthanized and the removed specimens were sent for microtomographic scanning (SkyScan 1172, Bruker, Kontich, Belgium). The images were reconstructed using NRecon 1.6.10 (Bruker, Kontich, Belgium) and the total graft volume (TV, mm³) was measured using CTAn (Bruker, Kontich, Belgium) software. For identification of mineralized bone tissue, the threshold of 70 -100 was used and for residual bone graft structures it was 100 - 255. The data obtained were analyzed statistically by means of ANOVA and Student's t analysis of variance. Microtomographic analyzes showed a volumetric contraction of the biomaterial in both groups over time. Regarding the amount of mineralized tissue, the group of granules went from 17.5 ± 3.2 mm³ to 23.2 ± 1.6 mm³ ($p < 0.05$) and the paste group was 20.7 ± mm³ to 25.2 ± 6.4 mm³, in 2 and 10 weeks, respectively. When the groups were compared, there was a greater tendency for the formation of mineralized tissue in the granules group over time, but there was no statistical difference.

Keywords: Bone substitutes, Microtomography, Maxillary Sinus surgery, Rabbits.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Sítio cirúrgico após tricotomia e antisepsia com de solução de iodo polivinil-pirrolidona a 1% (Riodeíne Tintura, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil). Um adesivo transparente estéril (3M, Sumaré, São Paulo) foi utilizado para impedir a contaminação da ferida no transcirúrgico.....	20
Figura 2.	(A) Marcação da antrostomia com broca trefina; (B) Antrostomia (janela óssea) realizada por desgaste com ponta esférica diamantada, para posterior elevação da membrana sinusal. Parafuso de fixação guia de orientação para corte histológico posicionado entre os enxertos, na região da linha mediana.	21
Figura 3.	(A) Substituto ósseo aloplástico em grânulos; (B) Substituto ósseo aloplástico na forma de pasta injetável.....	21
Figura 4.	Enxertos ósseos e parafusos posicionados. (B) Membrana de colágeno porcino posicionada (Bio-Gide®, Geistlich, Wolhusen, Suíça).....	22
Figura 5.	O microtomógrafo SkyScan® 1172 (Bruker, Kontich, Bélgica) do Laboratório Multiusuário para Análises de Imagens Tridimensionais de Tecidos Biológicos e Biomateriais (LAB 3D BIO) da FORP- USP foi utilizado para escaneamento das peças.....	23
Figura 6.	Exemplo de determinação das regiões de interesse (ROI) dos espécimes por meio do software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).....	24
Figura 7.	Exemplo de binarização das imagens e determinação da escala de cinza (<i>thresholding</i> 70-100) para identificação de tecido ósseo recém formado pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).....	24
Figura 8.	Exemplo de binarização das imagens e determinação da escala de cinza (<i>thresholding</i> 100 – 255) para identificação de enxerto ósseo residual pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).....	25
Figura 9.	Imagen de tela de análise morfométrica tridimensional final promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).	25
Figura 10.	Imagens tridimensionais dos seios maxilares contendo ambos os enxertos, realizado por meio do software CTVox® (Bruker, Kontich, Bélgica). Os grupos grânulos (círculo vermelho) e pasta após 2 e 10	

semanas de reparo.....	28
Figura 11. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 2 semanas.....	30
Figura 12. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 10 semanas.....	30
Figura 13. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 2 semanas.....	30
Figura 14. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 10 semanas.....	31
Figura 15. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 2 semanas.....	32
Figura 16. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 10 semanas.....	33
Figura 17. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 2 semanas.....	33
Figura 18. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com <i>thresholding</i> 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 10 semanas.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Avaliação microtomográfica com porcentagens comparativas de tecido mineralizado de ambos os grupos, em 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos com média \pm desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.....	29
Gráfico 2. Avaliação microtomográfica com porcentagens comparativas de osso novo em 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Volume total do enxerto dos grupos grânulos e pasta (TV, mm ³) após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média ± desvio padrão, ^a p < 0,05: análise intragrupo; ^b p < 0,05: análise entre grupos.....	28
Tabela 2. Volume de tecido mineralizado em mm ³ (<i>thresholding</i> 70 - 100) de ambos os grupos, após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média ± desvio padrão, ^a p < 0,05: análise intragrupo; ^b p < 0,05: análise entre grupos.....	29
Tabela 3. Volume de enxerto ósseo residual em mm ³ (<i>thresholding</i> 100 - 255) após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média ± desvio padrão, ^a p < 0,05: análise intragrupo; ^b p < 0,05: análise entre grupos.....	31

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	PROPOSIÇÃO	16
2.1.	Objetivo geral	16
2.2.	Objetivos específicos.....	16
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1.	Amostra	18
3.2.	Manutenção dos animais.....	19
3.3.	Randomização	19
3.4.	Procedimentos cirúrgicos	19
3.5.	Eutanásia	22
3.6.	Processamento e análise microtomográficos	22
3.7.	Análise estatística	25
4.	RESULTADOS	28
4.1.	Volume total do enxerto	28
4.2.	Volume de tecido mineralizado	29
4.3.	Volume de enxerto ósseo residual	31
5.	DISCUSSÃO	35
6.	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXO	43

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A fim de contrapor as desvantagens da utilização do osso autógeno em cirurgias maxilares, enxertos xenógenos e alógenos têm sido amplamente utilizados nas cirurgias de levantamento de seio maxilar (MORDENFELD et al., 2016). No entanto, a possibilidade de indução de doenças no hospedeiro por meio de príons contidos no interior desses enxertos redirecionou o foco das pesquisas atuais para utilização de materiais sintéticos, denominados aloplásticos (KIM, RODRIGUEZ, NOWZARI, 2016).

Nesse contexto, substitutos sintéticos têm sido gradativamente mais difundidos e utilizados, principalmente a hidroxiapatita (HA) e o fosfato beta tricálcico (β -TCP). Eles constituem dois biomateriais derivados do fosfato de cálcio, que apresentam biocompatibilidade e boa capacidade osteocondutora, possuindo ainda três formas de apresentação: blocos, grânulos ou pastas injetáveis (LINDGREN, 2009; WALLAC; FROUM, 2003).

Uma alta concentração de β -TCP em um material substituto ósseo se caracteriza por maior reabsorção do enxerto no período de incorporação, com consequente diminuição do volume ósseo. Contudo, uma menor concentração desse mesmo componente pode diminuir o potencial de neoformação óssea. A mais rápida taxa de absorção do β -TCP em comparação a HA propicia a criação de espaços que favorecem o preenchimento por células osteoprogenitoras, além de aceleramento do processo de regeneração óssea (LIM et al., 2016). Estudos apontam que a taxa de absorção do β -TCP é três a doze vezes mais rápida que a da HA (SCHAEFER et al., 2011).

Os enxertos de HA têm apresentado resultados previsíveis e satisfatórios quando utilizados em cirurgias de levantamento de seio maxilar (MANGANO et al., 2013). Uma das principais vantagens da HA, em comparação com os demais substitutos ósseos, é a sua baixa absorção, o que confere ao enxerto estabilidade volumétrica e resistência mecânica em longo prazo, uma vez que funciona como suporte para a migração celular e deposição de matriz óssea (OHSAWA, 2000; ZIZZARI et al., 2016).

Por essa razão, a combinação desses dois biomateriais em um único produto possibilita rápida neoformação óssea devido à reabsorção do β -TCP e manutenção volumétrica tridimensional do enxerto pela presença da HA (JELUSIC et al., 2017;

OHAYON, 2014; LIM et al., 2016).

O Maxresorb® é um tipo de enxerto substituto ósseo de procedência aloplástica, apresentado comercialmente na forma de grânulos ou pasta. A formulação em grânulos é constituída por uma combinação de HA e β-TCP, na proporção 60:40 (OH, J. et al. 2019), sendo composta de macroporos de 200- 400 µm, microporos de 10 µm e porosidade de 80%. Sua composição osteocondutora possibilita a perfusão sanguínea, facilitando a fixação e crescimento celulares (JUNG et al., 2017).

A forma de apresentação em pasta injetável (Maxresorb® Inject) compõe-se de uma pasta de absorção controlada contendo nanopartículas de HA e pequenos grânulos β-TCP de máxima absorção (também na proporção 60:40), dispersos em um gel de base aquosa. As nanopartículas de HA (tamanho 15–50 nm) proporcionariam uma maior área de superfície para interações celulares que favoreceriam a neoformação óssea. Ademais, os grânulos de HA podem contribuir para estabilidade volumétrica em longo prazo. Do ponto de vista clínico, é uma formulação que apresenta facilidade de manipulação e de adaptação ao sítio receptor, por ter uma apresentação viscosa e não endurecedora (<https://botiss-dental.com/products/maxresorb-inject/>. Acesso em: 13 fev. 2020).

Oh et al. (2019) realizaram um estudo clínico prospectivo com 58 pacientes submetidos à cirurgia de levantamento de seio maxilar comparando dois materiais de enxerto ósseo: o fosfato de cálcio bifásico (composto por 60% de HA e 40% de β-TCP) e o enxerto mineral ósseo bovino desproteinizado (Bio-Oss®). O estudo envolveu análises microtomográficas e histomorfométricas. No pós-operatório de 6 meses, as conclusões obtidas demonstraram que a neoformação óssea prevaleceu no grupo de pacientes submetidos ao enxerto que continha fosfato de cálcio bifásico.

Até o presente momento, não se encontra na literatura nenhum estudo que compare o processo de reparo dessas duas formulações de biomaterial aloplástico dos tipos grânulos vs. pasta sob o ponto de vista microtomográfico quanto sua capacidade de incorporação, neoformação e remodelação óssea. Portanto, o objetivo da presente pesquisa foi avaliar comparativamente a associação HA / β-TCP nas duas formas de apresentação comercial (grânulos vs. pasta) por meio de análise microtomográfica em cirurgias de levantamento de seio maxilar de coelhos.

2. PROPOSIÇÃO

2. PROPOSIÇÃO

2.1. Objetivo Geral:

O objetivo desse estudo foi comparar os processos de incorporação e neoformações ósseas de biomaterial aloplástico bifásico em grânulos ou pasta à base de hidroxiapatita (60%) e beta-fosfato tricálcio (40%) em cirurgias de levantamento de seio maxilar em coelhos, por meio de análise microtomográfica.

2.2. Objetivos Específicos:

- Investigar se há diferenças a respeito da incorporação e neoformação óssea nas duas apresentações do enxerto aloplástico (pasta vs grânulos).
- Descrever os eventos biológicos inerentes aos processos de incorporação, neoformação e remodelação óssea, quando utilizado o biomaterial na forma de grânulos ou pasta.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo experimental do presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil (Número CEUA: 2018.1.842.58.2).

3.1. Amostra

Neste estudo, prospectivo, randomizado, do tipo boca dividida (lado teste e controle no mesmo animal), foram utilizados vinte coelhos adultos, machos, raça New Zealand White, pesando 3,5 a 4,0 kg, e com 5 a 6 meses de idade. Todos os animais foram mantidos em gaiolas individuais, nos períodos pré e pós-operatórios, sob apropriados cuidados veterinários e suporte nutricional.

O modelo experimental do tipo boca dividida elimina a interferência entre indivíduos de um mesmo grupo e possibilita a utilização de um número reduzido de animais para garantir representatividade da amostra. A seguir, temos o resultado do cálculo amostral obtido pelo software G*Power 3.1 para este estudo (considerando alfa 0.05, poder do teste = 0.8, correlação entre medidas de 0.5), à semelhança do que foi realizado em estudos prévios na literatura e pelo grupo de pesquisa do Orientador:

F tests - ANOVA: Repeated measures, within factors
Analysis: A priori: Compute required sample size
Input: Effect size f = 0.4
a err prob = 0.05
Power (1-β err prob) = 0.80
Number of groups = 1
Number of measurements = 4
Corr among rep measures = 0.5
Nonsphericity correction ε = 1
Output: Noncentrality parameter λ = 12.800000
Critical F = 2.9603513
Numerator df = 3.0000000
Denominator df = 27.0000000
Total sample size = 10
Actual power = 0.8064365

Dessa forma, para esta configuração, o tamanho amostral será de 10 animais

por grupo (2 grupos, n=10), de modo que seja possível encontrar significância estatística entre os grupos experimentais.

3.2. Manutenção dos animais

Após a chegada dos animais ao Biotério da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP/USP), eles passaram por um período de quarentena supervisionada, para o ganho de peso e verificação de possíveis alterações de comportamento.

Os coelhos foram mantidos em gaiolas individuais (1 animal/4500 cm²), sem forração específica. A sala onde ficaram alojados os animais contou com ar condicionado Split (21º C), sem controle de umidade, 27,34 trocas de ar/hora, controle de iluminação automático 12/12h, ração e água filtrada *ad libitum*, estando disponíveis as seguintes barreiras sanitárias: autoclave, banheiros / sanitários / vestiário e tela para controle de insetos.

Durante todo o período experimental os animais foram rigorosamente monitorados, atentando – se para suas funções biológicas básicas, e, especialmente no período pós operatório, para alterações de comportamento que pudessem indicar uma possível sintomatologia dolorosa. Foram avaliadas ainda as condições da ferida cirúrgica quanto ao sangramento, deiscência de sutura, e/ou sinais de infecção.

3.3. Randomização

A randomização entre os lados grânulos (**Controle**) e pasta (**Teste**) foi realizada eletronicamente (randomization.com) por um pesquisador sem envolvimento no manuseio dos animais e/ou nos procedimentos cirúrgicos. O tratamento a ser realizado foi informado ao cirurgião imediatamente após a realização das antrostomias dos seios maxilares bilateralmente.

3.4. Procedimentos cirúrgicos

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, sob anestesia geral, utilizando acepromazina (1,0 mg/kg; Acepran, Vetrnil, Louveira, São Paulo), administrada por via intramuscular, e xilazina (3,0 mg/kg; Laboratório Calier S/A,

Barcelona, Espanha) misturada à cetamina (50,0 mg/kg; União Química Farmacêutica Nacional S/A, EmbuGuaçú, São Paulo, Brasil), administradas por via intramuscular 15 minutos após a administração da acepromazina. Após a anestesia, os animais receberam uma dose profilática de oxitetraciclina (0,2 ml/Kg; i.m; Biovet, Vargem Grande Paulista, São Paulo, Brasil), cetoprofeno 1% (Ketofen, Bimeda-Mogivet Farmacêutica S.A., 3,0 mg/kg, i.m.; Monte-Mor, São Paulo, Brasil) e cloridrato de tramadol (1,0 mg/kg; s.c.; Halexlstar; Goiânia, Goiás, Brasil). As medicações anti-inflamatória e analgésica foram mantidas nos primeiros três dias de pós-operatório.

Após a tricotomia, foi realizada antisepsia do dorso nasal por meio da aplicação tópica de solução de iodo polivinil-pirrolidona a 1% (Riodeíne Tintura, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil), e aposição de adesivo transparente básico (3M, Sumaré, São Paulo), estéril, para proteção da ferida cirúrgica (figura 1). A anestesia infiltrativa subperiosteal da área operada foi realizada com Mepivacaína 2% com noradrenalina 1:100.000 (Mepinor, Nova DFL, Rio de Janeiro, Brasil). Uma incisão de aproximadamente 2,0 cm foi realizada ao longo da linha média do dorso nasal, seguida da divulsão dos tecidos até o periôsteo, o qual foi rebatido. O osso nasal foi exposto, tendo como limites a sutura nasoincisal e a sutura nasofrontal.

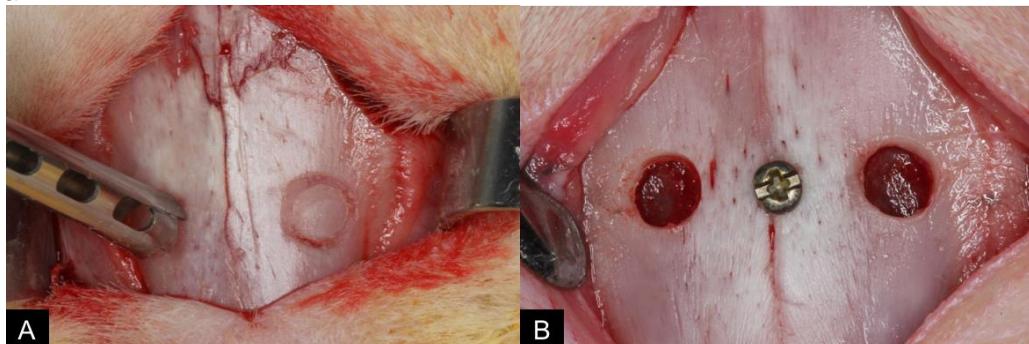
Figura 1. Sítio cirúrgico após tricotomia e antisepsia com de solução de iodo polivinil-pirrolidona a 1% (Riodeíne Tintura, Rioquímica, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil). Um adesivo transparente estéril (3M, Sumaré, São Paulo) foi utilizado para impedir a contaminação da ferida no transcirúrgico.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Com o auxílio de trefinas e brocas, foram realizadas janelas ósseas de 3,0 mm de diâmetro, em ambos os lados do dorso nasal, conforme protocolo já realizado e publicado por nosso grupo de pesquisa (Figura 2; IIDA et al., 2017).

Figura 2. A. Marcação da antrostomia com broca trefina; B. Antrostomia (janela óssea) realizada por desgaste com ponta esférica diamantada, para posterior elevação da membrana sinusal. Parafuso de fixação guia de orientação para corte histológico posicionado entre os enxertos, na região da linha mediana.

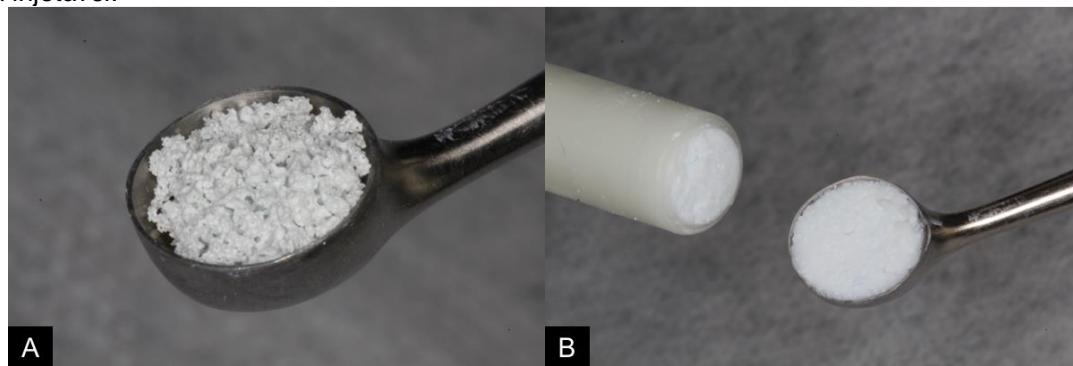


Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Após a elevação da membrana sinusal, volumes fracionados previamente de 100 mm³ de substituto ósseo aloplástico sintético em formulação grânulos ou pasta foram introduzidos nos seios maxilares bilateralmente, de forma randomizada com o auxílio de pinça “porta-amálgama” e curetas de seio maxilar. Ambas as formulações são constituídas por uma associação de hidroxiapatita e beta fosfato tricálcio, na proporção 60:40, respectivamente.

O lado Controle recebeu o material em grânulos (Maxresorb®, Botiss Biomaterials, Zossen, Alemanha, Figura 3A). O lado Teste recebeu o material na forma de pasta injetável quadrifásica (Maxresorb® inject, Botiss Biomaterials, Zossen, Alemanha, Figura 3B).

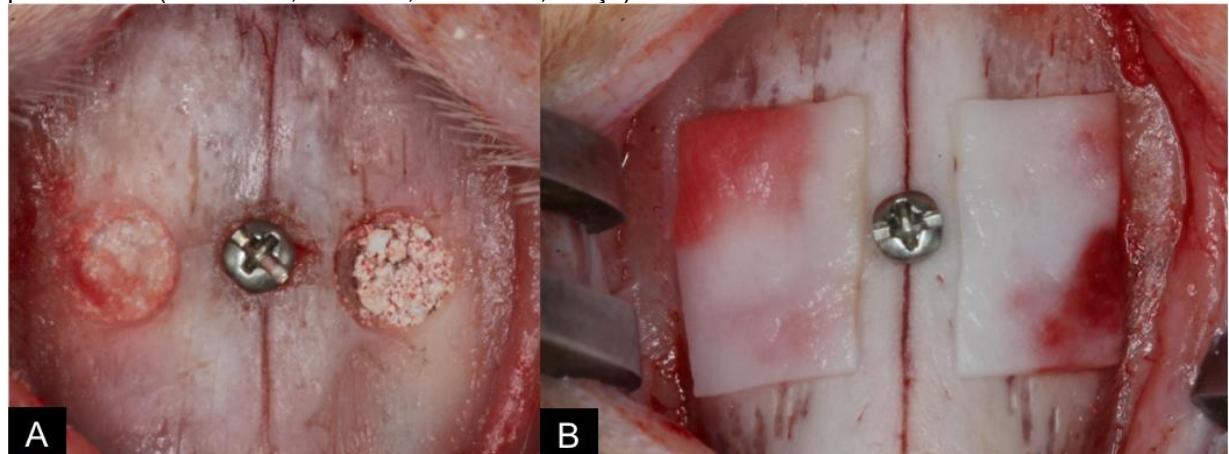
Figura 3.A. Substituto ósseo aloplástico em grânulos; **B.** Substituto ósseo aloplástico na forma de pasta injetável.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Como referência do central dos enxertos, um parafuso metálico foi posicionado na sutura nasal-incisal, ao nível do centro de ambas as janelas (figura 4A). Uma membrana de colágeno porcino absorvível (Bio-Gide®, Geistlich, Wolhusen, Suíça) foi utilizada para cobrir as antrostomias bilateralmente (figura 4B).

Figura 4. A. Enxertos ósseos e parafusos posicionados. B. Membrana de colágeno porcino posicionada (Bio-Gide®, Geistlich, Wolhusen, Suíça).



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Para sutura, foram utilizados Vycril® 4-0 (Ethicon®, Johnson&Johnson®, São José dos Campos, São Paulo, Brasil) no periósteo e nos planos musculares e Nylon 4-0 (Ethicon®, Johnson&Johnson®, São José dos Campos, São Paulo, Brasil) na pele. Todos os animais receberam medicação pós-operatória por 3 dias com cetoprofeno 1% (Ketofen, Bimeda-Mogivet Farmacêutica S.A., 3,0 mg/Kg, i.m.; Monte-Mor, São Paulo, Brasil) e cloridrato de tramadol (1 mg/Kg, s.c., Halexlstar; Goiânia, Goiás, Brasil).

3.5. Eutanásia

Cada animal recebeu uma sobredose endovenosa (2,0 mL) de tiopental 1,0 g (Thiopentax, Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil). Biópsias dos sítios operados foram coletadas após 2 e 10 semanas ($n=10$ por período) e imediatamente submersas em solução de paraformaldeído 10% para a fixação e, por fim, seguiram para o processamento microtomográfico.

3.6. Processamento e Análise Microtomográficos

As peças foram escaneadas por um sistema de microtomografia

computadorizada (microCT) de alta resolução, de feixe cônico (Skyscan 1172, Bruker, Kontich, Bélgica) (Figura 5).

Figura 5. O microtomógrafo SkyScan® 1172 (Bruker, Kontich, Bélgica) do Laboratório Multusuário para Análises de Imagens Tridimensionais de Tecidos Biológicos e Biomateriais (LAB 3D BIO) da FORP- USP foi utilizado para escaneamento das peças.



Fonte: www.bruker.com/pt/products/microtomography/microctforsamplescanning/skyscan1172/ overview.

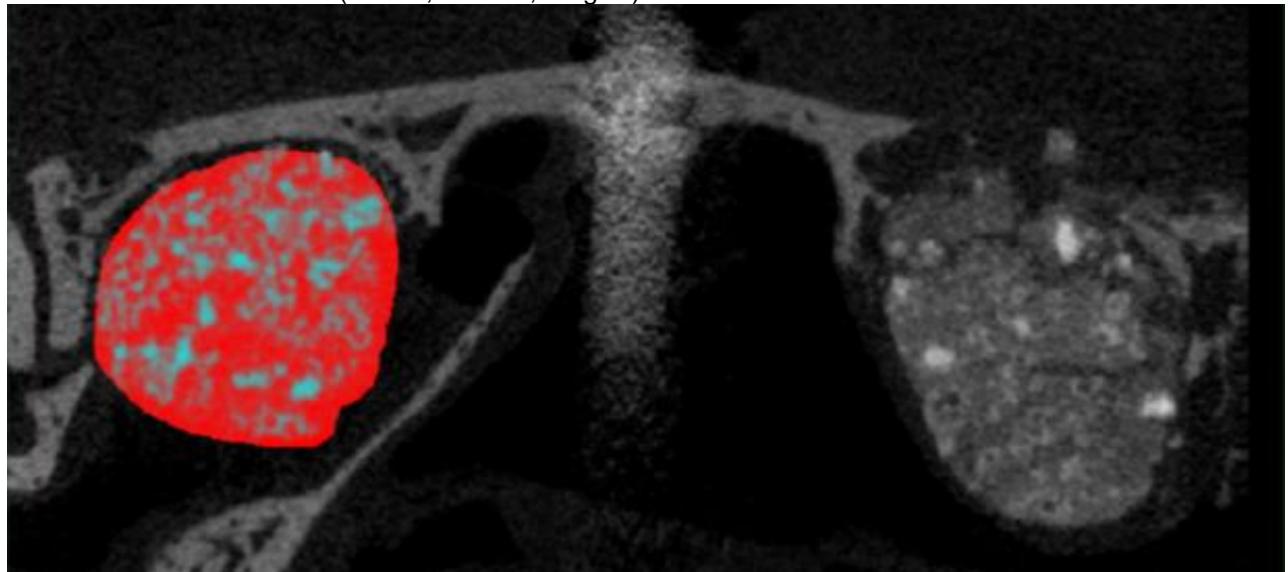
Foram utilizados os seguintes parâmetros de escaneamento: exposição de 570 ms por movimento, voltagem de 89 kV, corrente de 112 µA, resolução isotrópica de 8,70 µm, 360° de rotação em torno do eixo vertical com passo de rotação 0,2°, média de 4 quadros, utilizando um filtro de Al + Cu.

A próxima etapa consistiu na reconstrução das imagens utilizando o software NRecon® 1.6.10 (Bruker, Kontich, Belgium). As imagens reconstruídas foram reposicionadas tridimensionalmente por meio do software DataViewer® 1.5.4.6 (Bruker, Kontich, Belgium), no qual foi determinado o volume de interesse (VOI) dos espécimes.

Previamente ao início das medidas morfométricas, o orientador (Prof. Dr. Samuel Porfirio Xavier) fez a calibração do examinador responsável pelas análises (aluna de I.C). As medidas dentro de cada área foram tomadas duas vezes consecutivas e uma média foi calculada. Posteriormente ao treinamento, foi calculado um kappa intra-examinador ($> 0,08$).

Após a calibração, os VOI foram analisados pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica) para realizar as mensurações por meio da interpolação das Regiões de Interesse (ROI) marcando somente as áreas enxertadas em ambos os seios maxilares dos coelhos (figura 6).

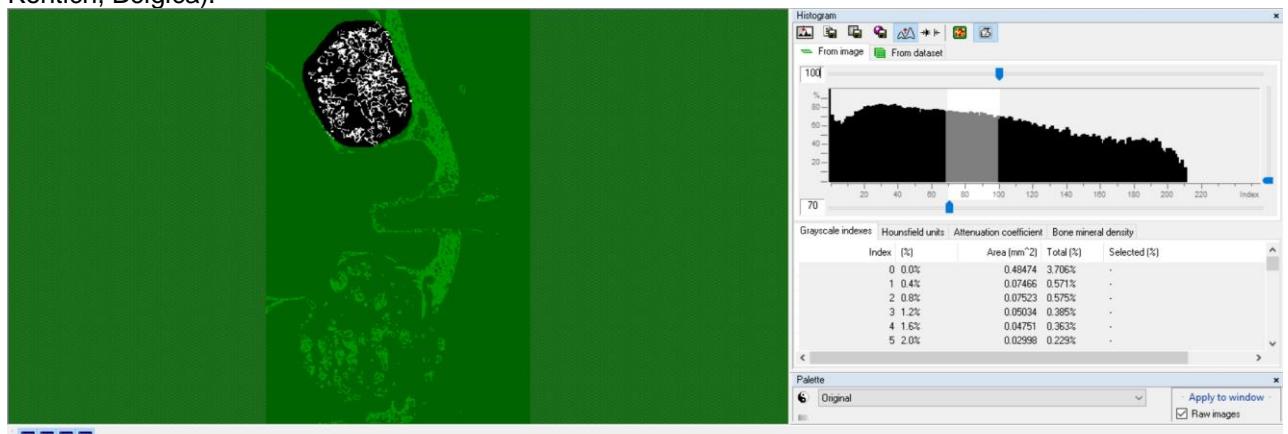
Figura 6. Exemplo de determinação das regiões de interesse (ROI) dos espécimes por meio do software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador

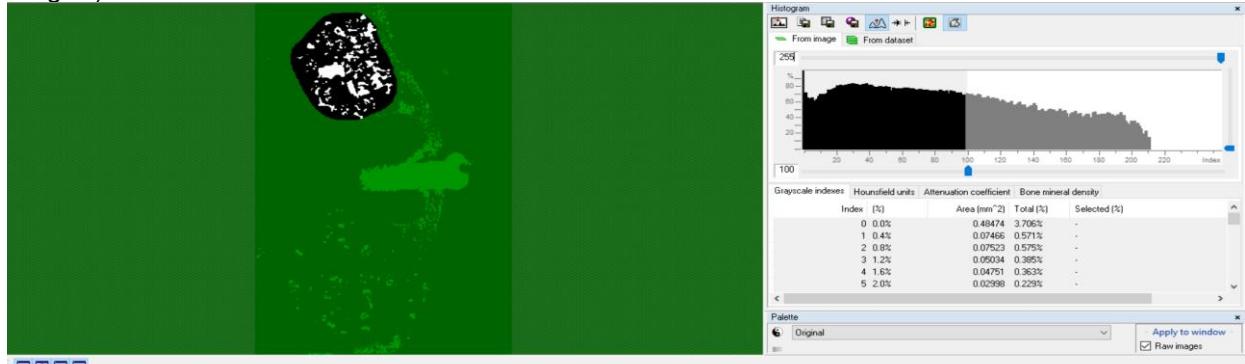
Em seguida, as imagens foram binarizadas e a escala de cinza (*thresholding*) foi determinada em dois limiares diferentes. Para identificação de tecido ósseo recém formado, os limites dessa escala foram fixados nos valores de 70 a 100 e para identificação de estruturas de enxerto ósseo residual foi de 100 – 255 (Figura 7 e 8), conforme publicado em estudo anterior IIDA *et al.*, 2020).

Figura 7. Exemplo de binarização das imagens e determinação da escala de cinza (*thresholding* 70–100) para identificação de tecido ósseo recém formado pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador

Figura 8. Exemplo de binarização das imagens e determinação da escala de cinza (*thresholding* 100 – 255) para identificação de enxerto ósseo residual pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).

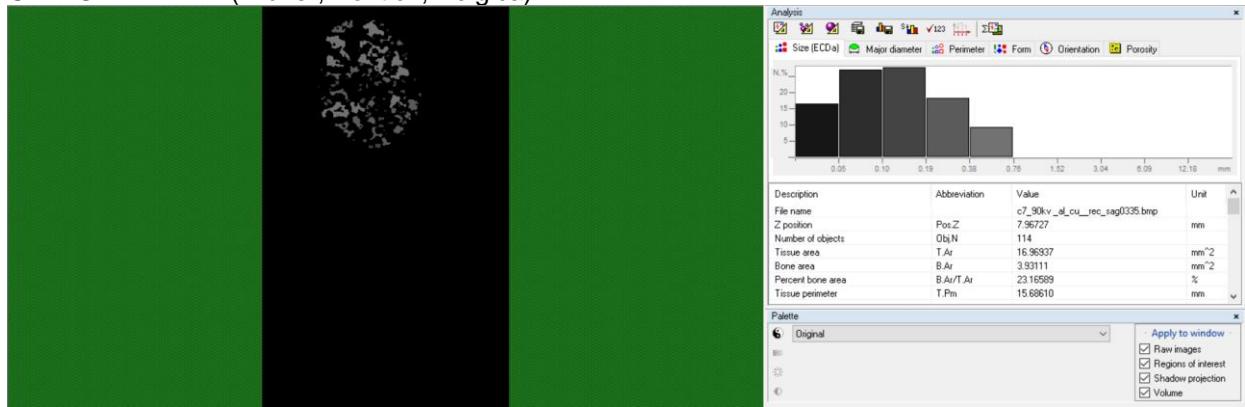


Fonte: Grupo de pesquisa do orientador

O volume total do enxerto (TV) e volume de tecido mineralizado (BV/TV: osso novo + enxerto residual) foram obtidos pela análise morfométrica tridimensional da interpolação total das regiões de interesse (ROI) de cada amostra. Foram analisados também o número (Tb.N) e espessura (Tb.Th) de trabéculas, assim como espaçamento (Tb.Sp) trabecular (figura 9).

Um único examinador calibrado (aluna I.C.) realizou todas as análises dentro do cronograma inicialmente proposto.

Figura 9. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional final promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica).



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador

Utilizando o software CtVox (Bruker, Kontich, Bélgica) foram realizadas reconstruções tridimensionais dos espécimes para uma visualização qualitativa do padrão ósseo neoformado e enxerto remanescente.

3.7. Análise estatística

Os valores obtidos foram expressos como média \pm desvio padrão e o intervalo de confiança das diferenças foi calculado para cada variável. A variável primária foi definida como osso novo mineralizado. As variáveis secundárias foram os demais componentes identificados na análise morfométrica. Diferenças entre os lados foram avaliadas por meio da análise de variância ANOVA, utilizando o software SPSS Statistics (IBM Inc. Chicago IL, USA). O nível de significância foi de 5% ($p<0,05$).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Volume total do enxerto:

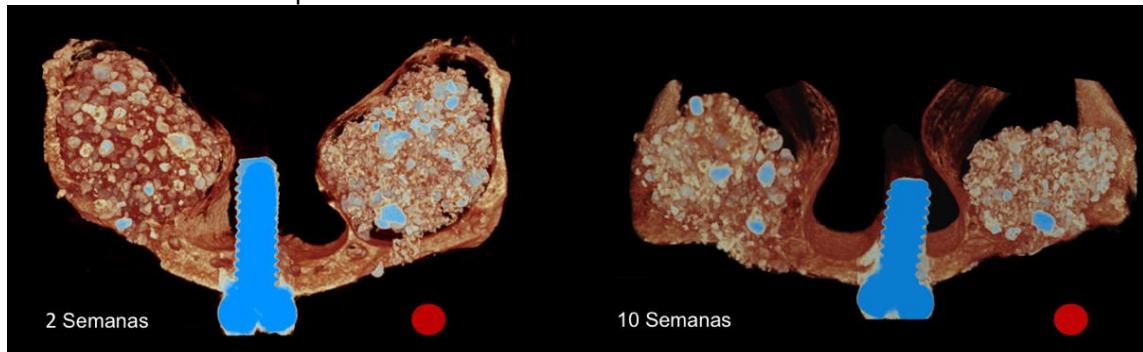
Foi observada uma contração volumétrica do enxerto ao longo do tempo, em ambos os grupos. Entre 2 e 10 semanas de cicatrização, os volumes totais (TV) dos grupos grânulos e pasta diminuíram de $104,8 \pm 20,9 \text{ mm}^3$ para $74,1 \pm 16,0 \text{ mm}^3$ e de $133,7 \pm 34,6 \text{ mm}^3$ para $88,3 \pm 38,6 \text{ mm}^3$, o que representa uma redução de 29,5% e de 33,9% respectivamente ($p < 0,05$; Tabela 1; Figura 10). Na análise entre grupos, observou-se uma diferença estatisticamente significante em duas semanas.

Tabela 1. Volume total do enxerto dos grupos grânulos e pasta (TV, mm^3) após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.

Tempo	Grupo	TV (mm^3)
2 semanas	Grânulos	$104,8 \pm 20,9^{\text{ab}}$
	Pasta	$133,7 \pm 34,6^{\text{ab}}$
10 semanas	Grânulos	$74,1 \pm 16,0^{\text{a}}$
	Pasta	$88,3 \pm 38,6^{\text{a}}$

Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 10. Imagens tridimensionais dos seios maxilares contendo ambos os enxertos, realizado por meio do software CTVox® (Bruker, Kontich, Bélgica). Os grupos grânulos (círculo vermelho) e pasta após 2 e 10 semanas de reparo.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

4.2. Volume de tecido mineralizado:

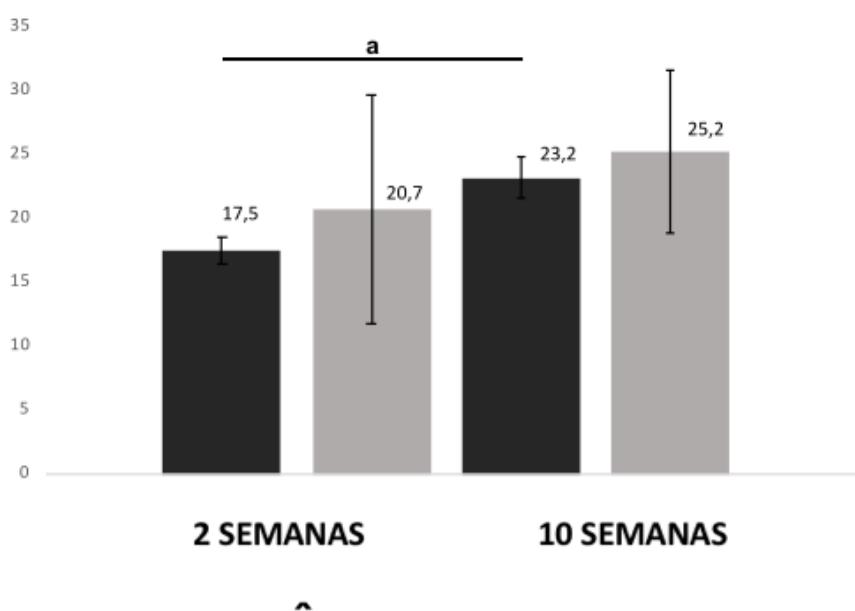
Após 2 e 10 semanas, a quantidade de tecido mineralizado foi de $17,5 \pm 3,2$ mm³ para $23,2 \pm 1,6$ mm³ no grupo grânulos ($p < 0,05$); e de $20,7 \pm 9,0$ mm³ para $25,2 \pm 6,4$ mm³ no grupo pasta (Tabela 2; Gráfico 1). Quando comparado os grupos entre si, observou-se uma tendência à formação maior de tecido mineralizado no grupo grânulos ao longo do tempo, porém sem diferença estatística.

Tabela 2. Volume de tecido mineralizado em mm³ (*thresholding 70 - 100*) de ambos os grupos, após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média ± desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.

Tecido mineralizado (thresholding 70 - 100)		
	Grânulos	Pasta
2 semanas	$17,5 \pm 3,2^a$	$20,7 \pm 9,0$
10 semanas	$23,2 \pm 1,6^a$	$25,2 \pm 6,4$

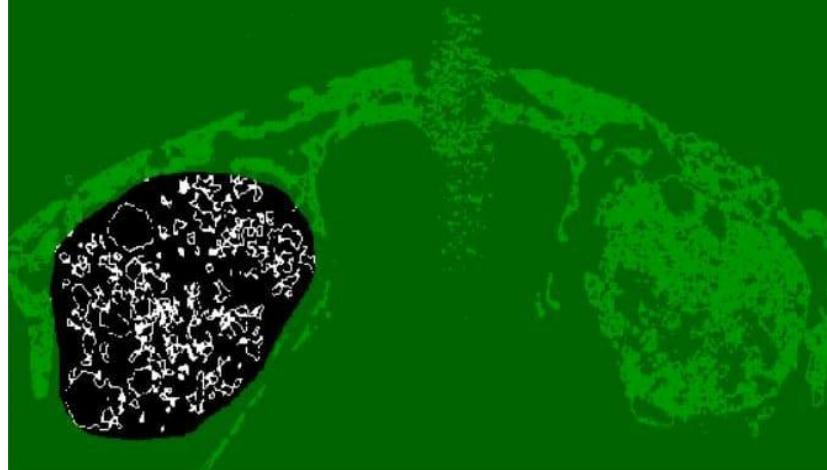
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Gráfico 1. Avaliação microtomográfica com porcentagens comparativas de tecido mineralizado de ambos os grupos, em 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos com média ± desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.



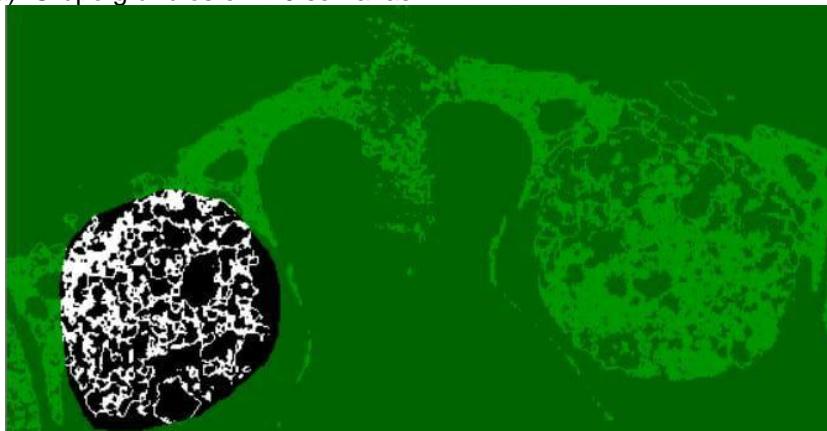
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 11. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 2 semanas.



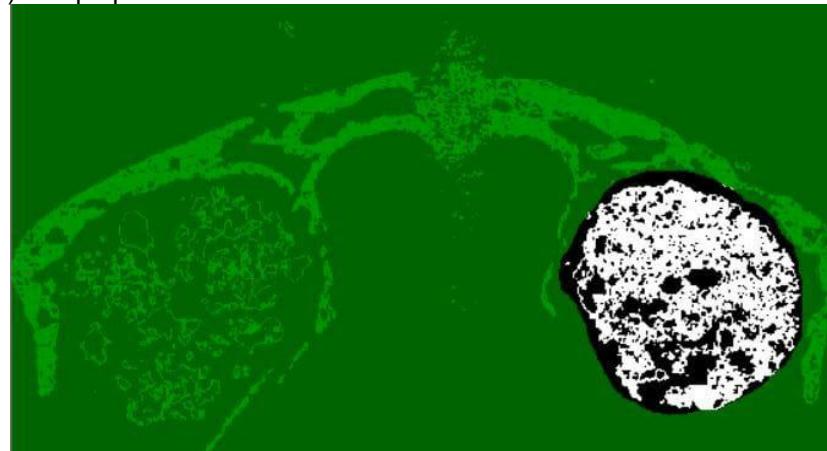
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 12. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 10 semanas.



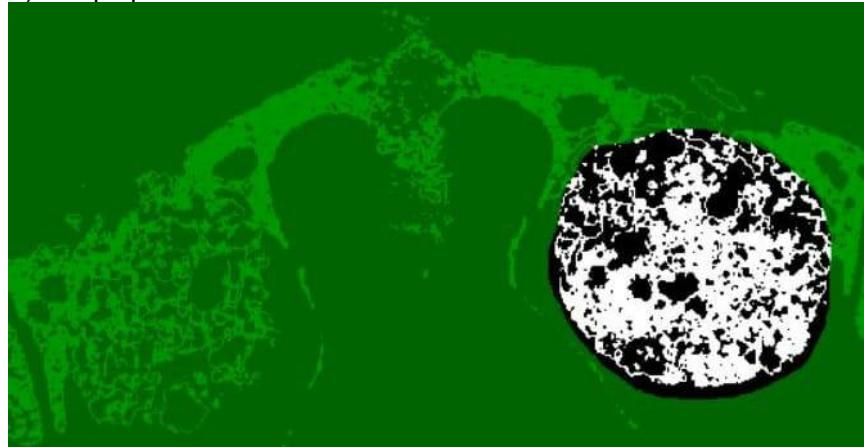
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 13. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 2 semanas.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 14. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 70-100 para visualização de tecido mineralizado) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 10 semanas.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

4.3. Volume de enxerto ósseo residual:

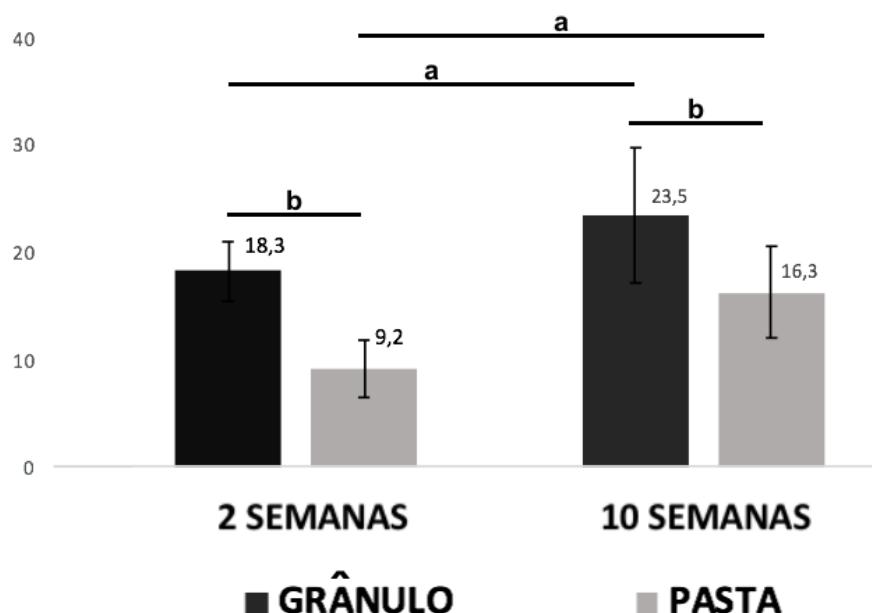
A quantidade de enxerto residual no grupo grânulos foi de $18,3 \pm 2,8 \text{ mm}^3$ para $23,5 \pm 6,3 \text{ mm}^3$; e de $9,2 \pm 2,6 \text{ mm}^3$ para $16,3 \pm 4,3 \text{ mm}^3$ no grupo pasta, após 2 e 10 semanas ($p < 0,05$). Na análise entre grupos, observou-se uma maior quantidade de enxerto residual no grupo grânulos após 2 e 10 semanas de reparo ($p < 0,05$), conforme observado na Tabela 3 e Gráfico 2.

Tabela 3. Volume de enxerto ósseo residual em mm^3 (*thresholding* 100 - 255) após 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.

Enxerto residual (<i>thresholding</i> 100 - 255)		
	Grânulos	Pasta
2 semanas	$18,3 \pm 2,8^{\text{ab}}$	$9,2 \pm 2,6^{\text{ab}}$
10 semanas	$23,5 \pm 6,3^{\text{ab}}$	$16,3 \pm 4,3^{\text{ab}}$

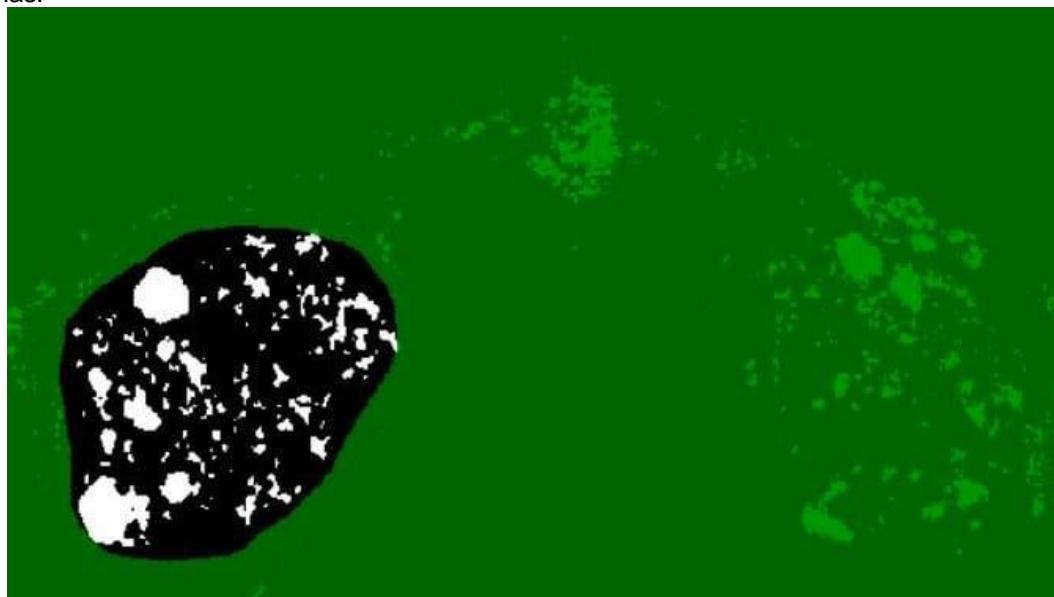
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Gráfico 2. Avaliação microtomográfica com porcentagens comparativas de osso novo em 2 e 10 semanas de reparo. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ^a $p < 0,05$: análise intragrupo; ^b $p < 0,05$: análise entre grupos.



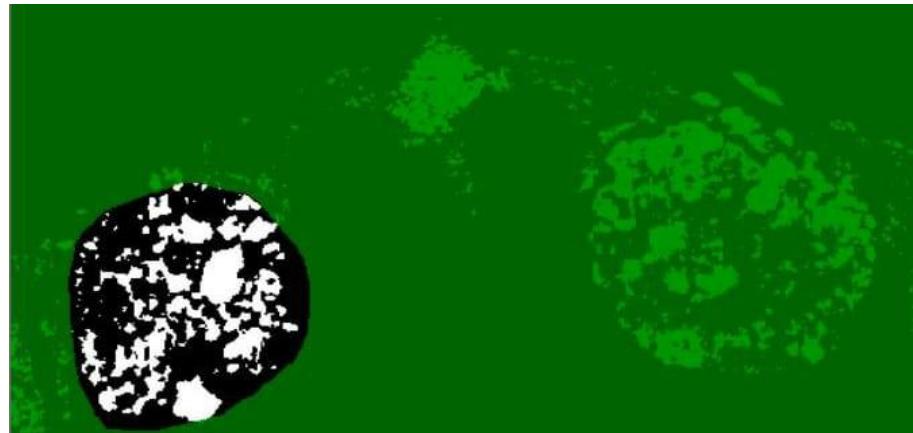
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 15. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 2 semanas.



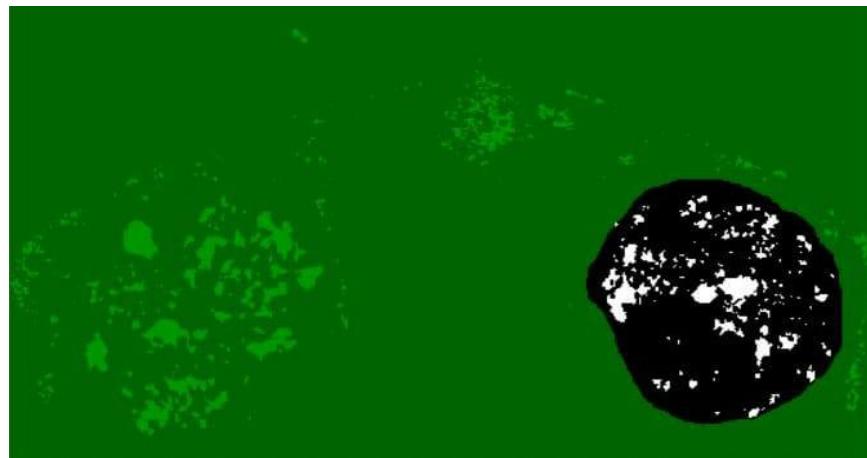
Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 16. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo grânulos em 10 semanas.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 17. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 2 semanas.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

Figura 18. Imagem de tela de análise morfométrica tridimensional (binarização com *thresholding* 100-255) promovida pelo software CTAn® 1.17.7.2 + (Bruker, Kontich, Bélgica). Grupo pasta em 10 semanas.



Fonte: Grupo de pesquisa do orientador.

5. *DISCUSSÃO*

5. DISCUSSÃO:

A avaliação microtomográfica deste estudo permitiu a análise tridimensional das variações volumétricas dos seios maxilares enxertados com Maxresorb® em grânulos ou pasta, em um modelo experimental em coelhos. Com vista a estabelecer um paralelo com o que ocorre nesses processos em humanos, o modelo do tipo boca dividida, permitiu a redução ao mínimo aceitável de possíveis interferências entre indivíduos, conforme metodologia já empregada em trabalhos do grupo de pesquisa.

Foram investigados o volume total do enxerto, quantidade de tecido mineralizado neoformado e enxerto remanescente em dois tempos experimentais (i.e. 2 e 10 semanas). Neste processo, constatou-se dificuldade na determinação da escala de cinza (*thresholding*) que diferenciasse com exatidão osso novo de enxerto remanescente. Tal limitação foi também detectada e recentemente descrita por outros autores (OMORI et al., 2018; IIDA et al. 2020). Sendo assim, para efeito de padronização e comparação, determinou-se duas escalas de cinza (*thresholding*), uma para avaliação de tecido mineralizado (*thresholding* 70 - 100, mm³) e outra para enxerto ósseo residual (*thresholding* 100 - 255, mm³), conforme proposto por Iida et al. (2020).

Como resultados, têm – se que o grupo grânulos apresentou um volume total de enxerto mais estável ao longo do tempo, sendo uma redução de 29,5% para este grupo e de 33,9% para o grupo pasta ao final de 10 semanas. Tal fato pode estar relacionado ao fenômeno de reabsorção do gel a base de água, resultando na presença de uma maior quantidade de enxerto remanescente no grupo grânulos. Lim et al. (2015), em um estudo randomizado em cirurgias de levantamento de seio maxilar em coelhos, avaliaram microtomograficamente o enxerto fosfato de cálcio bifásico Osteon® em grânulos em diferentes proporções (70HA / 30β-TCP e 30HA / 70β-TCP). Esses autores observaram uma contração volumétrica de 18,5% e 19,5% respectivamente para as proporções analisadas, após um período de 8 semanas. Entretanto, a diferença observada entre os estudos pode estar relacionada aos períodos experimentais avaliados.

Quanto à análise do tecido mineralizado neoformado, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em ambos os tempos experimentais, apesar de ter sido notado haver uma tendência de maior formação de tecido

mineralizado no grupo grânulos em 10 semanas (grânulos: $17,5 \pm 3,2$ para $23,2 \pm 1,6$ mm³ vs pasta: $20,7 \pm 9,0$ para $25,2 \pm 6,4$ mm³, em 2 e 10 semanas respectivamente). Lim *et al.* (2016), em um estudo utilizando metodologia semelhante à deste estudo, observaram uma maior quantidade de tecido mineralizado após 8 semanas de reparo em seios maxilares enxertados com Osteon® em grânulos em diferentes proporções (70HA / 30β-TCP: $56,9 \pm 9,9$ mm³ e 30HA / 70β-TCP: $65,9 \pm 13,0$ mm³). Essa superioridade pode ser explicada pela utilização de uma quantidade inicial maior de enxerto ósseo (~ 200 mm³) e pela diferença de *thresholding* empregada entre os estudos.

Para os grupos grânulos e pasta, foi observado um aumento da porcentagem de enxerto ósseo residual de 28,4% e 77,0%, respectivamente, após o período de 10 semanas. Esse aumento da quantidade de enxerto remanescente no grupo grânulos corrobora com os achados de Iida *et al.* (2020), no qual também observou-se um aumento de 28,9% após 8 semanas. Este fato pode estar relacionado mais uma vez à dificuldade de se diferenciar o osso recém-formado do biomaterial pré-existente.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO:

Com base nos resultados encontrados, conclui-se que as formulações em grânulos e pasta do enxerto Maxresorb® mostraram resultados favoráveis à incorporação, com formação de tecido ósseo em quantidade e qualidade. Do ponto de vista de formação de osso novo, o grupo grânulos apresentou superioridade quando comparado ao grupo pasta. A contração volumétrica e reabsorção do enxerto em longo prazo estiveram presentes em ambos os grupos, sendo maior, entretanto, no grupo pasta. Apesar de todos esses dados, os achados desse estudo devem ser analisados com cautela devido às suas limitações.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- DOLPHUS, R. D. et al. Tissue Engineering What is New? **Dent Clin North Am**, v. 63, n.3, p. 433–445, 2019.
- IIDA, T. et al. Comparison of histomorphometry and microCT after sinus augmentation using xenografts of different particle sizes in rabbits. **Oral Maxillofac Surg**, v. 24, p. 57–64, 2020.
- IIDA, T. et al. Influence of a collagen membrane positioned subjacent the sinus mucosa following the elevation of the maxillary sinus. A histomorphometric study in rabbits. **Clin Oral Implants Res**, v. 28, n. 12, p. 1567-1576,2017.
- JELUSIC, D. et al. Monophasic B-TCP vs. biphasic HA/B-TCP in two-stage sinus floor augmentation procedures – a prospective randomized clinical trial. **Clin Oral Implants Res**, v. 28, n.10, p. e175-e183, 2017.
- JUNG U. et al. Simultaneous lateral bone augmentation and implant placement using a particulated synthetic bone substitute around chronic peri-implant dehiscence defects in dogs. **Clin Periodontol**, v. 44, p.1172-1180, 2017.
- KIM, Y.; RODRIGUEZ, A. E.; NOWZARI, H. The risk of prion infection through bovine grafting materials. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 18, n. 6, p. 1095-1102, 2016.
- LIM, H. C. et al. Late-term healing in an augmented sinus with different ratios of biphasic calcium phosphate: a pilot study using a rabbit sinus model. **J Periodontal Implant Sci**, v. 46, n. 1, p. 57-69, 2016.
- LINDGREN, C. et al. Clinical histology of microimplants placed in two different biomaterials. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 24, n. 6, p. 1093–1100, 2009.
- MANGANO, C. et al. Maxillary Sinus Grafting with Biphasic Calcium Phosphate Ceramics: Clinical and Histologic Evaluation in Man. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 28, n.1, p. 51–56, 2013.
- Maxresorb inject – Four-phasic injectable bone graft. Disponível em:<<https://botiss-dental.com/products/maxresorb-inject/>>. Acesso em: 13 fev. 2020.
- MORDENFELD, A.; LINDGREN, C.; HALLMAN, M. Sinus Floor Augmentation Using Straumann® BoneCeramic™ and Bio-Oss® in a Split Mouth Design and Later Placement of Implants: A 5-Year Report from a Longitudinal Study. **Clinical Implant Dentistry & Related Research**, v. 18, n.5, 2016.
- OH, J. et al. A Comparative Study with Biphasic Calcium Phosphate to the Deproteinized Bovine Bone in maxillary Sinus Augmentation: A Prospective Randomized and Controlled Clinical Trial. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 1, n. 34, p. 233-242, 2019.
- OHAYON, L. Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Biphasic Calcium Phosphate: A histologic and Histomorphometric Study. **Int J Oral Maxillofac**

Implants, v. 29, n. 5, p. 1143–1148, 2014.

OHSAWA, K.; NEO, M.; MATSUOKA, H. The expression of bone matrix protein mRNA around beta-TCP particles implanted into bone. **J Biomed Mater Res**, v. 52, n. 3, p. 460-466, 2000.

OMORI, Y. et al. Reposition of the bone plate over the antrostomy in maxillary sinus augmentation: A histomorphometric study in rabbits. **Clin Oral Implants Res**, v. 29, n8, p. 821-834, 2018.

SCHAEFER S. et al. How degradation of calcium phosphate bone substitute materials is influenced by phase composition and porosity. **Adv Eng Mater**, v. 13, n. 4, p. 342-350, 2011.

WALLACE, S. S.; FROUM, S. J. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. **Ann Periodontol**, v. 8, n. 1, p. 328–343, 2003.

ZIZZARI, V. et al. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: a literature review. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 122, n. 4, 2016.

ANEXO

ANEXO



Certificamos que o projeto intitulado “Comparação entre substituto ósseo aloplástico em grânulos ou pasta em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Estudo experimental em coelhos”, Protocolo nº 2018.1.842.58.2, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Samuel Porfirio Xavier – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi APROVADO pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (CEUA/FORP) em 09/01/2019.

Vigência do Projeto	01/02/2019 a 31/01/2020
Espécie/Linhagem	Coelho / Nova Zelândia
Nº de animais	20
Peso/Idade	3,5 -4,5 kg / 5-6 meses
Sexo	Machos
Origem	Criadouro – Taquaritinga - SP

Ribeirão Preto, 09 de janeiro de 2019.


Prof. Dr. Michel Reis Meissora
 Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

Comissão de Graduação

Folha de Informação

Em consonância com a Resolução CoCEx-CoG nº 7.497/2018, informamos que a Comissão de Graduação da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP/USP) em sua 509ª Reunião Ordinária, realizada em 02 de maio de 2022, **aprovou**, fundamentando-se na sugestão da Subcomissão para Avaliação dos Trabalhos de Conclusão de Curso (TCCs) da Unidade, **a inclusão deste trabalho na Biblioteca Digital de Trabalhos Acadêmicos da USP (BDTA)**.

Cumpre-nos destacar que a disponibilização deste trabalho na BDTA foi autorizada pelos autores (estudante e docente orientador) no formulário de indicação de orientador (conforme anexo).

Ribeirão Preto, 22 de junho de 2022.

Prof. Dr. Michel Reis Messora
Presidente da Comissão de Graduação
FORP/USP

Ilma. Sra.

Profa. Dra. Maria Cristina Borsato

Presidente da Subcomissão para Avaliação dos TCCs da FORP

FORMULÁRIO DE INDICAÇÃO DE ORIENTADOR(A)

DADOS PESSOAIS

Nome: Giovanna Fernandes Guimarães

N° USP: 10368865

Período: 9º período

Telefone de contato: (62) 98118-8061

E-mail USP: giovanna.gigifg@usp.br

INFORMAÇÕES SOBRE O TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Nome do Orientador(a): Samuel Porfírio Xavier

Departamento: DCTBMFP

Área de conhecimento: Cirurgia Buco-Maxilo-Facial

Subárea: Enxertos ósseos

MODALIDADE

Modalidade:

Pesquisa Científica, Tecnológica e Educacional

ACEITE DO(A) ORIENTADOR(A)

Eu, Prof(a). Dr(a). Samuel Porfírio Xavier, aceito ser orientador(a) do(a) aluno(a) supracitado(a), comprometendo-me a orientar, acompanhar e avaliar o desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso em todas as suas etapas.

Declaramos ter pleno conhecimento do Regulamento dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FORP, estando, portanto, cientes de que este TCC poderá ser incluído na Biblioteca Digital de trabalhos Acadêmicos (BDTA) da USP.

Giovanna Fernandes Guimarães

Samuel P. Xavier

Giovanna Fernandes Guimarães

Samuel Porfírio Xavier