

**ALEX CORRÊA**

**CIMENTO PBS® CIMMO *versus*  
POLIMETILMETACRILATO (PMMA)  
NA REPARAÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS  
EM RATOS**

Trabalho Final do Mestrado  
Profissional, apresentado à  
Universidade do Vale do Sapucaí, para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Aplicadas à Saúde.

**POUSO ALEGRE – MG  
2019**

**Alex Corrêa**

**CIMENTO PBS® CIMMO *versus*  
POLIMETILMETACRILATO (PMMA)  
NA REPARAÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS  
EM RATOS**

Trabalho Final do Mestrado  
Profissional, apresentado à  
Universidade do Vale do Sapucaí, para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Aplicadas à Saúde.

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dias da Silva Neto

COORIENTADOR: Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider

**POUSO ALEGRE – MG  
2019**

Corrêa, Alex.

Cimento PBS® CIMMO *versus* polimetilmetacrilato (PMMA) na  
reparação de falhas ósseas em ratos / Alex Corrêa. – Pouso Alegre:  
Univás, 2019.

xiii, 29f. : il.: tab.

Trabalho Final do Mestrado Profissional em Ciência Aplicada à Saúde,  
Universidade do Vale do Sapucaí, 2019.

Título em inglês: CIMMO PBS® cement *versus* polymethylme  
polymethylmethracylate (PMMA) in repair of bone faults in rats.

Orientador: Prof. Dr. José Dias Silva Neto

Coorientador: Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider

1. Materiais biocompatíveis. 2. Substitutos ósseos. 3. Artroplastia de  
quadril. 4. Polimetilmetacrilato. I. Título

CDD - 619

**UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ**

**MESTRADO PROFISSIONAL EM  
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

**COORDENADORA:** Professora Dra. Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonca

**Linha de Atuação Científico-Tecnológica:** Padronização de Procedimentos e Inovações em Lesões Teciduais.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, depois à minha família e em especial à minha mãezinha, Maria Jose de Oliveira, que não poupou esforços para que eu pudesse sonhar e voar, tendo as vezes feito o impossível para que o possível fosse feito.

Aos meus amigos do mestrado, vocês são muito importantes para mim.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor **DR. JOSÉ DIAS DA SILVA NETO**, que foi muito além da função de orientador e foi um pai para mim, é raro encontramos pessoas com a sensibilidade e vontade tão grande, alguém que realmente nos olha nos olhos e sonha junto com a gente, que me motivou a querer ser cada vez melhor e que me ensinou que fazer ciência pode ser muito divertido.

A Professora **DRA. DANIELA FRANCISCATO VEIGA**, que inspira pelo exemplo, fico admirado em observar como o MPCAS da Univás é um lugar com pessoa tão gabaritada, dedicada e gentil. Tenha a certeza que em cada aula, cada banca, sempre aprendi e me motivei ao estar perto dela.

Ao Professor **Dr. NEIL FERREIRA NOVO**, que desde um primeiro momento foi como um pai, incentivando e me cativando nas aulas de bioestatística, é incrível como o saber deixa as pessoas simples e seguras de si, saiba que sempre o levarei comigo.

Ao senhor **WELINGTON DELFINO**, Veterinário responsável pelo biotério, que nos ajudou desde o primeiro momento, passando desde a seleção dos animais até o momento de extração das peças, sempre muito disponível, solícito e cordial, não tenho palavras para expressar minha gratidão.

Aos meus amigos **JOSÉ ROBERTO CHECONE FILHO E WILSON THIAGO RAMOS**, que além de toda a amizade ainda me ajudaram na execução do trabalho, sou mesmo muito abençoado.

Agradeço a Professora **DRA. FIORITA GONZALES LOPES MUNDIM** e a **TODOS OS PROFISSIONAIS DO LABORATÓRIO DE PATOLOGIA DA UNIVÁS**, sem os quais não seria possível mensurar o resultado deste trabalho.

***“Escolha um trabalho que você ama e você nunca terá que trabalhar um dia sequer na vida”***

Confúcio

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Amostra .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Procedimentos .....</b>	
<b>3.2.1 Preparo pré-operatório .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2.2 Indução da falha óssea .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2.3 Tratamento .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2.4 Pós-operatório .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Coleta dos materiais para análise .....</b>	<b>10</b>
<b>3.4 Análise histopatológica das lâminas .....</b>	<b>11</b>
<b>3.5 Análise estatística .....</b>	<b>11</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Descrição do resultados.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Produto.....</b>	<b>17</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Aplicabilidade.....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 Impacto social.....</b>	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>26</b>
<b>Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEUA .....</b>	<b>26</b>
<b>Anexo 2 – Tabelas enviada aos patologistas .....</b>	<b>27</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>29</b>

## RESUMO

**Contexto:** A cirurgia ortopédica para substituição de uma articulação inclui remoção da articulação danificada e instalação de uma prótese. A prótese pode ser cimentada, não cimentada ou pode ocorrer a combinação de métodos. O objetivo do procedimento é que haja neoformação óssea envolvendo a prótese. Os cimentos compostos por metacrilato são considerados os de primeira escolha desde então, pois apresentam facilidade de aplicação e propriedades bioquímicas favoráveis **Objetivo:** Comparar, através de estudo histopatológico, a utilização de cimento PBS CIMMO® na reparação de falhas ósseas experimentais em ratos, comparando-o ao Polimetilmetacrilato, (PMMA). **Métodos:** Estudo experimental primário, com 30 ratos macho, induzindo falha óssea nos 60 fêmures e aplicando PMMA no fêmur esquerdo e PBS CIMMO do lado direito. Após 8 semanas, as peças foram retiradas e analisado três características em observação de dois patologistas com método de cegamento: inflamação local, formação de cápsula fibrosa e indução de neoformação óssea. Foram analisados pelo teste de concordância Kappa e de diferença entre médias Wilcoxon. **Resultados:** Houve diferença significativa,  $p < 0,05$ , na formação de cápsula fibrosa sendo  $p = 0,005$  e neoformação óssea com  $p = 0,003$ , sendo o PBS® melhor que o PMMA nestes quesitos. **Conclusão:** O PBS® possui evidências que pode ser utilizado como alternativa ao PMMA no processo de reparo de falhas ósseas.

**Palavras chaves:** Materiais biocompatíveis; Substitutos ósseos; Artroplastia de quadril; Polimetilmetacrilato.

## ABSTRACT

**Context:** Orthopedic surgery to replace a joint includes removal of the damaged joint and installation of a prosthesis. The prosthesis may be cemented, cemented or a combination of methods may occur. The objective of the procedure is that there is new bone formation involving the prosthesis. The cements composed of methacrylate are considered the first choice since then, since they have ease of application and favorable biochemical properties (SIEMUND *et al.*, 2009). **Objective:** Compare through a histopathological study, the use of PBS® cement in the repair of experimental bone defects in rats, comparing it to PMMA. **Methods:** Primary experimental study with 30 male rats, inducing bone failure in the femurs and applying PMMA to the left femur and right side PBS®. After 8 weeks, the specimens were removed and three characteristics observed by two pathologists with blinding method: local inflammation, fibrous capsule formation and induction of bone neoformation were analyzed by the Kappa concordance test and the difference between Wilcoxon averages. **Results:** There was a significant difference,  $p < 0,05$ , in fibrous capsule formation being  $p$  of 0,005 and bone neoformation being  $p$  of 0,003, with PBS® being better than PMMA in these requirements. **Conclusion:** The PBS® has evidence that can be used as an alternative to PMMA in the process of bone failure repair.

**Keywords:** Biocompatible materials; Bone substitutes; Hip arthroplasty; Polymethylmethacrylate.

# 1 CONTEXTO

A cirurgia ortopédica para substituição de uma articulação inclui remoção da articulação danificada e instalação de uma prótese. A prótese pode ser cimentada, não cimentada ou pode ocorrer a combinação de métodos. O objetivo do procedimento é que haja neoformação óssea envolvendo a prótese. O uso de cimentos, em Ortopedia, tornou-se popular a partir da década de 60, quando Charnley em 1960 introduziu os princípios da artroplastia total do quadril (CHARNLEY, 1960). Os cimentos compostos por metacrilato são considerados os de primeira escolha desde então, pois apresentam facilidade de aplicação e propriedades bioquímicas favoráveis (SIEMUND *et al.*, 2009). Ainda continuam a ser os materiais mais longevos na cirurgia ortopédica; têm papel central na reposição total das articulações e também são usados em outras técnicas, tais como vertebroplastia percutânea e cifoplastia (WEBB e SPENCER, 2007).

O polimetilmetacrilato (PMMA) se apresenta como líquido incolor e volátil, com odor cítrico, com ponto de ebulição que varia entre 100 e 101°C (LEGGAT *et al.*, 2009). O PMMA é uma resina acrílica resultante da polimerização do metacrilato de metila (MMA). Quando injetado, o PMMA se solidifica a partir do mecanismo de auto-polimerização e se adapta à forma para o qual foi direcionado (KIM e WATTS, 2004; ORÉFICE *et al.*, 2012). Apesar de ser muito utilizado, apresenta muitos inconvenientes, podendo causar hipotensão arterial, embolia, bem como choque anafilático pelo seu alto potencial alergênico e parada cardíaca resultando na síndrome de implantação do cimento ósseo devido a sua grande reação exotérmica local (BRATT e HATHWAY, 1977; ERETH *et al.*, 1992; SUGINO *et al.*, 2008; HAUTAMÄKI *et al.*, 2010). Há indícios de danos ao sistema cardiovascular e, além das alterações citadas acima, estudos *in vitro* demonstraram que o PMMA induz relaxamento do anel aórtico de coelhos e vasodilatação (LEGGAT *et al.*, 2009). O paciente ainda está sujeito às várias complicações diretas, como a reação tecidual causada pela toxicidade química, o alto risco de extravasamento da substância para as áreas adjacentes e exposição à elevada temperatura exotérmica (40–100°C), que contribuem para a biodegradabilidade (LEGGAT *et al.*, 2009).

A manipulação do cimento pode provocar irritabilidade à pele e libera vapores que podem ser irritantes e corrosivos. O vapor do PMMA é rapidamente absorvido e espalhado devido à volatilidade após inalação ou administração por via oral, conforme demonstrado em estudos experimentais, em ratos. Após inalados, são metabolizados em ácido metacrílico, que será convertido em dióxido de carbono pelo ciclo de *Krebs*. Estima-se que 65% dos metabólitos serão exalados via pulmonar. Alterações no fígado pela inalação do vapor também podem

ocorrer como pequena necrose local. (BRATT e HATHWAY, 1977; MALMONGE e ZAVAGLIA, 1999).

Apesar do uso clínico do PMMA nas articulações do quadril ser realizado com sucesso em um primeiro momento de recuperação, após artroplastia há limitação, podendo não ocorrer ligação química ao osso, tornando possível um afrouxamento entre o cimento e o implante ao longo dos anos (SKRIPITZ e ASPENBERG, 1999), isso acontece devido à cobertura fibrosa que se forma sobre o cimento e a prótese, em longo prazo (SUGINO *et al.*, 2008).

Em Ortopedia, o cimento de fosfato de cálcio tem papel destacado na biocompatibilidade, bioatividade, osteocondução e endurecimento rápido “*in situ*”, permitindo maior acessibilidade ao local de implantação e manipulação. Sua reação exotérmica é insignificante e não há relato de qualquer indício de reação de corpo estranho nos locais implantados (LARSSON, 2010). Devido ao seu composto alfa-fosfato tricálcico, possui grande resistência e uma boa interação com materiais de fixação como parafusos e miniplacas (VLAD *et al.*, 2010). A nível de tração mecânica e de impacto, é semelhante ao osso trabecular e à um quinto do osso cortical. O osso trabecular corresponde a 20% da massa total do esqueleto, sendo mais resistente a tração e menor à compressão, enquanto os outros 80% correspondem ao osso cortical que tem maior resistência à compressão (VLAD *et al.*, 2010).

Há ampla aplicação de cimentos em Ortopedia, como também em Odontologia. Os biomateriais são substâncias, outra que não droga, ou combinação de substâncias, sintéticas ou naturais em origem, que podem ser usadas por um período de tempo, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo (SILVA *et al.*, 2018). Os biomateriais atuais apresentam características de biocompatibilidade e bioatividade cada vez mais aprimorados e utilizados (ZARRINTAJ *et al.*, 2018). A Endodontia, ramo da Odontologia que mais utiliza cimentos biológicos, define a bioatividade como capacidade indutora da formação de células ósseas em regiões onde se instalou o cimento (TORABINEJAD *et al.*, 2009). Os principais componentes dos cimentos bioativos são: silicato tricálcico e dicálcico, aluminato tricálcico, ferrealuminato tetracálcico, óxido de silicato e sulfato de cálcio hidratado (gesso) (TORABINEJAD *et al.*, 2009). Segundo Vaidergorin (1983), os principais compostos do cimento Portland, calculados a partir de constituintes maiores da análise química, são os seguintes: silicato tricálcico, silicato dicálcico, aluminato tricálcico, ferrealuminato tetracálcico e sulfato de cálcio di-hidratado. Observa-se que as descrições dos elementos componentes dos cimentos bioativos endodônticos conferem com aqueles do cimento Portland (VAIDERGORIN, 1983; SILVA NETO, 2012; SILVA *et al.*, 2015; BAKHTIAR *et al.*, 2017; PARIROKH *et al.*, 2018).

O orientador do presente projeto tem estudado, desde seu doutorado, a utilização do cimento Portland em Endodontia. Estes estudos utilizando o cimento Portland aditivado demonstraram que os aditivos incorporados ao cimento Portland lhe conferem alta resistência e são biocompatíveis (SILVA NETO *et al.*, 2010; SILVA NETO *et al.*, 2012). Os trabalhos determinaram o desenvolvimento de um cimento com a mesma base dos cimentos bioativos endodônticos, porém com acréscimos de aditivos (elementos naturais responsáveis pela resistência do cimento) e sem radiopacificador, elemento que interfere na resistência do cimento, requisito importante, devido à necessidade de suportar as forças mastigatórias. Como produtos destas pesquisas, três patentes foram depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) (processos INPI: 2015 909673667, 2017 0227480 e 2018 0044340), além de marca registrada no mesmo instituto (registro 909673500). O produto foi posteriormente licenciado e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (registro ANVISA 81518240 001), o Cimento PBS® (SILVA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2016; BOCZAR *et al.*, 2018). O PBS® é um biomaterial biocompatível e bioativo, já utilizado com sucesso na odontologia, especialmente na área de implantodologia e havia a inferência de que o mesmo poderia ser extrapolado para outros ossos devido ao seu composto alfa-fosfato tricálcico, que o faz possuir grande resistência e uma boa interação com materiais de fixação como parafusos e miniplacas (VLAD *et al.*, 2010).

O Cimento Portland, denominação convencionada mundialmente para o material conhecido na construção civil como cimento, foi criado e patenteado pelo britânico *Joseph Aspdin* em 1824, que assim o denominou devido às semelhanças na cor e dureza de sua invenção com as pedras encontradas na ilha Inglesa de Portland (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CIMENTO DE PORTLAND, 2002; SILVA NETO *et al.*, 2012).

Estudos comparativos revelaram que os cimentos endodônticos bioativos são semelhantes ao cimento Portland da construção civil e sua ação tecidual desencadeia a formação de fosfatos de cálcio amorfos, precursores do carbonato de apatita, justamente o mineral ósseo natural; proporcionando uma interface como a existente entre cimento e o osso (TORABINEJAD *et al.*, 1993; REYES-CARMONA *et al.*, 2009; BOCZAR *et al.*, 2018). Suas propriedades físicas, avaliadas por, demonstraram que, quando associados a aceleradores de endurecimento, delinearam perspectivas para seu uso na Ortopedia devido à alta biocompatibilidade existente.

Além das comprovações científicas asseverarem que os cimentos endodônticos bioativos têm a mesma origem a partir do cimento Portland, vários experimentos mostraram

que entre eles há semelhanças de pH, solubilidade, densidade, atividade antimicrobiana e de comportamento biológico, além apresentarem baixa resistência à compressão (ABDULLAH *et al.*, 2002; LOXLEY *et al.*, 2003).

O PBS® é um biomaterial já utilizado com sucesso na endodontia (SILVA *et al.*, 2018), (BOCZAR *et al.*, 2018), (SILVA NETO *et al.*, 2012).. Ele tem o potencial para ser utilizado em situações clínicas ortopédicas, haja vista as desvantagens do PMMA, suas propriedades de manipulação que não geram toxinas, a não formação de uma reação exotérmica no local, melhor propriedade mecânica associado à osteocondutividade e osteoindução (ZHU *et al.*, 2017), justificam a proposta de realização de estudo experimental que compare os cimentos PMMA e PBS® na reparação de falhas ósseas experimentais em ratos.

## **2 OBJETIVOS**

Comparar o PBS CIMMO com o Polimetilmetacrilato (PMMA), através de estudo histopatológico, no reparo de falhas ósseas experimentais em ratos.

Iniciar uma linha de pesquisa em ortopedia que use o PBS CIMMO como alternativa ao PMMA no implante de próteses ortopédicas.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Amostra

Trata-se de estudo primário, longitudinal, prospectivo, unicego e analítico. O local de experimentação foi o Laboratório de Bases de Técnicas Cirúrgicas da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre - MG. A amostra foi constituída por 30 ratos da linhagem *Wistar*, macho, com 12 semanas de idade, peso entre 250 a 400 gramas, procedentes do biotério da UNIVÁS. A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIVÁS autorizou o estudo (Protocolo 270/17 – ANEXO 1).

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, em sala com ciclos de 12 horas por dia/noite, temperatura ambiente e dieta padrão do laboratório. Receberam alimentação balanceada e água *ad libitum*. O responsável pelo confinamento realizou diariamente a higienização do local, assim como a alimentação, nos períodos anterior e posterior à etapa experimental.

### 3.2 Procedimentos

#### 3.2.1. Preparo pré-operatório

Três dias precedentes à etapa experimental, foi realizado a avaliação do estado geral dos animais como dados vitais, eutrofia e condições de saúde pelo Médico Veterinário responsável pelo Biotério da UNIVÁS. Foi realizado a antibioticoprofilaxia com Pentabiótico como profilaxia cirúrgica (Antibiótico para animais de pequeno porte, composto por penicilina benzatina 600.000UI, benzilpenicilina procaína 300.000UI, benzilpenicilina potássica 300.000UI, sulfato de dihidroestreptomicina 250mg e sulfato de estreptomicina 250mg) por via intramuscular, na dose de 1mg/kg de peso, a cada 12 horas e mantido por 7 dias.

#### 3.2.2. Indução da falha óssea

A sedação foi realizada com cloridrato de xilazina 6mg/kg, via intramuscular. Realizou-se anestesia geral com cloridrato de cetamina, 70mg/kg, via intramuscular e anestesia local com bupivacaína 12,5mg/kg, com injeção infiltrativa. O local da incisão (Figura 1) foi preparado através de epelação manual, e em seguida anestesia infiltrativa local 12,5mg/kg de bupivacaína. Durante todo o período anestésico, foram monitoradas as frequências cardíaca e respiratória através do exame clínico do veterinário presente no local. A respiração foi por via espontânea.

Realizou-se cuidados de assepsia e antissepsia, como a degermação das mãos, antebraços e paramentação da equipe cirúrgica com *Kit* cirúrgico estéril. Foi realizada a degermação da pele dos ratos com clorexidina degermante a 2% (digluconato de clorexidina – Riohex® 2%) e Iodopovidina (Rioideine®).



**Figura 1** – Preparo do sítio cirúrgico – epelação manual e assepsia/ anti-sepsia

Realizou-se, com bisturi lâmina número 15 (Advantive®), incisão de 3,0 cm na pele (Figura 2) e também do músculo na região da cabeça femoral (Figura 3), até o perióstio (Figura 4), sendo estes afastados com o instrumento *Farabeuf*.



**Figura 2** – Incisão de 3 cm na pele em região de sítio cirúrgico



**Figura 3** – Incisão do músculo na região da cabeça do fêmur



**Figura 4** - Exposição do periósteo do fêmur

Após exposição do tecido ósseo foi utilizada a broca trefina de 3mm de diâmetro, acoplada a motor de rotação controlada elétrico, Driller®, sob irrigação constante com soro fisiológico estéril (Figura 5), uma falha óssea monocortical foi realizada (Figura 6), na região de maior extensão látero-medial do terço médio do osso.



**Figura 5** – Estação de trabalho, com ênfase na broca trefina



**Figura 6** – Defeito monocortical em fêmur criado

### **3.2.3. Tratamento**

A falha criada no fêmur direito foi preenchida com cimento PBS® (Figura 7), através de seringa centrix®, e foi instalado protótipo simulando prótese de fêmur (dispositivo metálico de 2mm de comprimento e 0,22 mm de espessura), introduzido no cimento (Figura 8). No lado esquerdo, o mesmo procedimento foi realizado e o material utilizado foi o PMMA (Figura 9).



**Figura 7** - Cimento PBS®



**Figura 8** – Preenchimento da falha óssea e posterior colocação do dispositivo metálico



**Figura 9 - PMMA**

O periósteo foi reposicionado e a sutura interna foi realizada por pontos simples com fio poligalactina 910c (Vicryl 4.0) J&J. A sutura externa da derme foi realizada com fio mononylon (4-0) – (SHALON®).

### **3.2.4. Pós-operatório**

Após a cirurgia, foram administradas injeções intramusculares de pentabiótico (1mg/Kg) a cada animal, a cada 12 horas, iniciando três dias antes do procedimento, até completar 7 dias, além de 30mg/kg de ibuprofeno (analgésico e antiinflamatório) via oral (junto à ingestão da água, observando se o animal ingeriu o medicamento) de 12/12 horas durante 3 dias e flunixin meglumine (antiinflamatório) de 12/12h por três dias. Os ratos foram submetidos a cuidados pós-operatórios pelo médico veterinário, como a limpeza do local da incisão cirúrgica com clorexidina degermante Riohex 2%® e lavagem com soro fisiológico, além de deixar o local seco. Sete dias depois foram removidos os pontos.

### **3.3 Coleta do material para análise**

Após oito semanas da realização da cirurgia, foram colhidos os materiais para análise. Realizou-se protocolo de sedação com cloridrato de xilazina (6mg/kg) por injeção intramuscular e anestesia geral com cloridrato de cetamina (70mg/kg) por injeção intramuscular (anestesia geral). A seguir foram removidos os fêmures de cada animal, com dissecação do osso.

Logo após, os animais foram eutanasiados com injeção intracardíaca de cloreto de potássio 19,1% (2ml/kg). As peças foram separadas em dois grupos: grupo A (falhas ósseas que receberam PMMA) e grupo B (falhas ósseas que receberam o PBS). O processamento histopatológico foi realizado no laboratório de Biologia da UNIVÁS. As peças ósseas foram fixadas em formol a 10% com tampão de fosfato e pH de 7,2, em seguida, foram descalcificadas em solução de EDTA a 10% durante 15 dias.

Posteriormente, as peças foram submetidas à lavagem em água corrente por 1 hora; em seguida ocorreu a desidratação por bateria alcoólica crescente (etanol 70%, etanol 95%, etanol absoluto I, etanol absoluto II e etanol absoluto III – 1 hora em cada banho). A clarificação foi realizada em dois banhos de xilol, e posteriormente procedeu-se impregnação de cada peça, em parafina pura em estufa a 65°C, por três banhos consecutivos de 1 hora, seguida de inclusão em moldes.

Realizou-se cortes transversais com espessura de 4 micrômetros em micrótomo rotativo, que resultou em cortes semi seriados. Para coloração, os cortes foram desparafinizados em três banhos de xilol e hidratados em série alcoólica decrescente (etanol absoluto I, etanol absoluto II, etanol absoluto III, etanol 95%, etanol 70% (1 minuto em cada) seguido de lavagem em água corrente por 1 minuto. A coloração primária foi realizada em hematoxilina de *Harris* por 2 minutos. Para contra coloração, foi utilizada eosina Alcoólica por 2 minutos antecedido da semi desidratação dos cortes em etanol 70%. Finalizando o processo, as lâminas foram desidratadas em série etanólica crescente, clarificadas em xilol, limpadas e montadas permanentemente em verniz.

### **3.4 Análise histopatológica**

A análise histopatológica foi realizada por dois médicos patologistas experientes (P1 e P2), com expertise no assunto, título reconhecido pela Sociedade Brasileira de Patologia, (cegos para a identidade das amostras). Os Patologistas receberam planilha em *excel* (ANEXO 2) com as explicações das variáveis a serem analisadas em cada lâmina:

- 1- Inflamação: (0) ausência de inflamação. (1) discreta inflamação com presença de leucócitos em fase crônica. (2) moderada inflamação com presença de alguns leucócitos em fase crônica. (3) abundante inflamação com muitos leucócitos.
- 2- Formação de Tecido Conjuntivo Fibroso. (0) ausência de tecido conjuntivo fibroso. (1) presença de tecido conjuntivo fibroso em algumas regiões. (2) presença de tecido conjuntivo fibroso ao redor de todo tecido ósseo neoformado.
- 3- Neoformação óssea. (0) ausência de neoformação óssea. (1) incompleta neoformação óssea, (tecido ósseo imaturo) rico em osteócitos. (2) presença de tecido ósseo neoformado estruturado e completo, e ao redor, osso lamelar.

### **3.5 Análise estatística**

Foram utilizadas medidas de tendência central para variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. Utilizou-se o programa *Minitab* versão 18.1 e *Statistical Package for the Social Sciences, inc.(SPSS)* Chicago, USA, versão 22.0. O nível de

significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O Teste de Wilcoxon foi utilizado para análise dos dois grupos relacionados, para verificar se havia diferença entre as médias encontradas entre os dois materiais testados. Utilizou-se o Teste de Kappa para analisar a concordância entre os Patologistas examinadores para a mesma amostra e os resultados foram classificados de acordo com a Tabela 1.

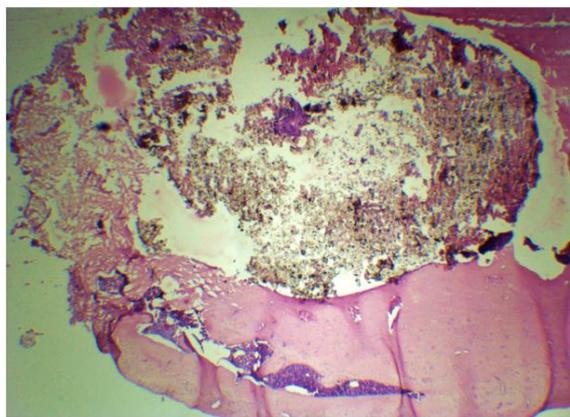
<b>Valor de Kappa</b>	<b>Interpretação</b>
0	Ausência de concordância
0 – 0,19	Concordância pobre
0,20 – 0,39	Concordância leve
0,40 – 0,59	Concordância moderada
0,60 – 0,79	Concordância substantiva
0,80 – 1,0	Concordância quase perfeita

**Tabela 1** – Interpretação dos resultados do teste Kappa

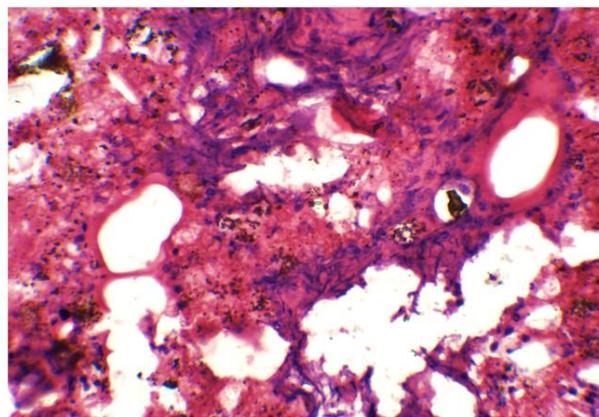
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Descrição dos resultados

Foram submetidos aos procedimentos 30 ratos machos, da linhagem Wistar, com 12 semanas de idade, com peso entre 250 e 400 gramas, 60 fêmeas: grupo A PMMA, fêmur esquerdo e grupo B PBS®, fêmur direito. Cinco ratos morreram durante o procedimento. Das 50 lâminas foram analisadas 21 lâminas do grupo PMMA e 21 do grupo PBS, 8 lâminas foram descartadas, 4 de cada grupo, devido a falhas em confecção. As lâminas analisadas estão exemplificadas nas Figuras 10 e 11, onde os examinadores deveriam analisar o processo inflamatório, a formação de cápsula fibrosa e a neoformação óssea e classifica-las.

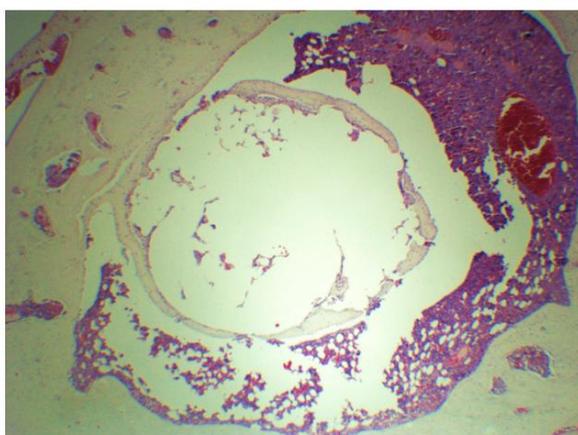


Cimento PBS, Grupo B, aumento de 4x

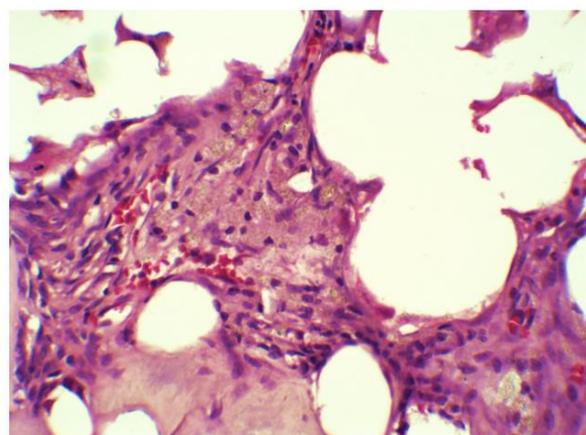


Cimento PBS, Grupo B, aumento de 40x

**Figura 10** – Exemplo de lâmina analisada pelos patologistas do cimento PBS



PMMA, Grupo A, aumento de 4x



PMMA, Grupo A, aumento de 40x

**Figura 11** – Exemplo de lâmina analisada pelos patologistas do PMMA

Analisou-se inicialmente o escore inflamação para o grupo do PMMA e inflamação para o grupo PBS, confrontando os 2 patologistas (Tabelas 1 e 2), de acordo com

as referências da análise histopatológica, item 3.5 da metodologia. Os resultados indicam que os dois materiais provocaram a resposta inflamatória, os examinadores foram praticamente da mesma opinião quanto a inflamação nos 2 grupos, foram unânimes para grupo PBS e de moderada similaridade para grupo PMMA. Este fato demonstrou que o grupo PBS suscita uma resposta inflamatória mais uniforme.

Análise de concordância sobre o PMMA					
Tipo de resposta inflamatória		Tipo de resposta inflamatória			Total
		P2			
		(1)	(2)	(3)	
P1	(1)	7	0	0	7
	(2)	2	7	3	12
	(3)	0	1	1	2
Total		9	8	4	21

Valor de Kappa = 0,54 (moderado)

**Tabela 1** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a inflamação no PMMA

Análise de concordância sobre o PBS					
Tipo de resposta inflamatória		Tipo de resposta inflamatória			Total
		P2			
		(1)	(2)	(3)	
P1	(1)	11	0	0	11
	(2)	0	9	0	9
	(3)	0	0	1	1
Total		11	9	1	21

Valor de Kappa = 1,0 (excelente)

**Tabela 2** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a inflamação no PBS

O teste Kappa prosseguiu sobre os escores: cápsula fibrosa (Tabelas 3 e 4), para os grupos PMMA e PBS, sempre analisando a taxa de concordância entre os 2 examinadores.

Análise de concordância sobre o PMMA					
Capsula fibrosa		Capsula fibrosa			Total
		P2			
		(0)	(1)	(2)	
P1	(0)	1	0	0	1
	(1)	0	14	3	17
	(2)	0	2	1	3
Total		1	16	4	21

Valor de Kappa = 0,327 (considerável)

**Tabela 3** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a cápsula fibrosa no PMMA

Análise de concordância sobre o PBS					
Capsula fibrosa		Capsula fibrosa			Total
		P2			
		(0)	(1)	(2)	
P1	(0)	13	0	0	13
	(1)	0	5	0	5
	(2)	0	0	3	3
Total		13	5	3	21

Valor de Kappa = 1,0 (excelente)

**Tabela 4** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a cápsula fibrosa no PBS

As taxas de concordância indicaram que a análise de cápsula fibrosa foi razoável para o grupo do PMMA, indicando que eles discordaram da avaliação deste quesito, o que mais uma vez demonstra um processo não homogêneo. Já para o grupo do PBS a análise foi perfeita, concordando os patologistas em todas as classificações para a formação de cápsula fibrosa.

Os resultados de concordância sobre a neoformação óssea para os dois patologistas sobre os dois materiais estão nas Tabelas 5 e 6.

Análise de concordância sobre o PMMA					
Neoformação óssea		Neoformação óssea			Total
		P2			
		(0)	(1)	(2)	
P1	(0)	2	0	0	2
	(1)	0	12	0	12
	(2)	0	4	3	7
Total		2	16	3	21

Valor de Kappa = 0,625 (Substantiva)

**Tabela 5** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a neoformação óssea no PMMA

Análise de concordância sobre o PBS					
Neoformação óssea		Neoformação óssea			Total
		P2			
		(0)	(1)	(2)	
P1	(0)	0	0	0	0
	(1)	0	1	0	1
	(2)	0	0	20	20
Total		0	1	20	21

Valor de Kappa = 1,0 (Excelente)

**Tabela 6** – Análise da concordância - Teste Kappa- entre os dois patologistas (P1xP2) sobre a neoformação óssea no PBS

Quanto a neoformação óssea, o grupo PMMA apresentou correlação forte e o grupo PBS perfeita, o que é importante no processo de reparo da falha óssea, já que o PBS demonstra superioridade na avaliação da homogeneidade da formação óssea, cabendo destacar aqui que não houve nenhuma lâmina classificada pelos dois patologistas com ausência de neoformação óssea.

Utilizou-se o Teste de Wilcoxon, para comparar se havia diferença entre as médias encontradas na inflamação, cápsula fibrosa e neoformação óssea entre o PMMA e PBS. Foi realizado separadamente as diferenças de médias entre os patologistas 1 e 2, e determinou-se que para inflamação, em relação aos 2 examinadores, não houve diferença estatisticamente

significante, os níveis de inflamação nos dois grupos foram iguais com um valor p de 0,273 para o Patologista 1 e 0,27 para o Patologista 2, com um nível de significância de 5%. Já em relação a formação da cápsula fibrosa o teste demonstrou que havia diferença entre os resultados encontrados, sendo maior a presença de cápsula fibrosa no grupo PBS, sendo os valores de p 0,005 para o Patologista 1 e p 0,003 para o patologista 2 com o mesmo nível de significância. Quanto à presença de neoformação óssea, os examinadores determinaram que houve maior neoformação óssea no grupo PBS, os resultados encontrados foram: Patologista 1 p = 0,00 e Patologista 2 p = 0,00.

#### **4.2 Produto**

1. Depósito de patente, em busca de anterioridade, para produção de um cimento bioativo no reparo de falha óssea.
2. Futura publicação de artigo em revista da área

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo fornece evidências que o PBS® pode ser usado como alternativa ao PMMA no reparo de falhas ósseas, pois há evidências de que o mesmo pode induzir a inflamação, a formação de cápsula fibrosa e a neoformação óssea. O estudo demonstra que há diferença entre os dois produtos, sendo o PBS melhor na formação de cápsula fibrosa e neoformação óssea do que o PMMA, mas há ainda muitas questões a serem respondidas, como dose e dinâmica da restauração da função óssea ao longo dos anos, os quais não foram objetivos deste trabalho, pois se o PBS falhasse no processo de neoformação óssea em falha óssea induzida em outros sítios, que não odontológicos, não teria a necessidade destes estudos prosseguirem.

O PBS® é um biomaterial biocompatível e bioativo, já utilizado com sucesso na odontologia, especialmente na área de implantodologia e havia a inferência de que o mesmo poderia ser extrapolado para outros ossos devido ao seu composto alfa-fosfato tricálcico, que o faz possuir grande resistência e uma boa interação com materiais de fixação como parafusos e miniplacas (VLAD *et al.*, 2010). O polimetilmetacrilato (PMMA) se apresenta como líquido incolor e volátil, com odor cítrico, com ponto de ebulição que varia entre 100 e 101°C (LEGGAT *et al.*, 2009). O PMMA ao contrário do PBS, não é um cimento, é uma resina acrílica resultante da polimerização do metacrilato de metila (MMA). Os cimentos bioativos, como o PBS®, apresentam propriedades que o torna superior ao PMMA, acrílico usado para o preenchimento ósseo na colocação de próteses cimentadas. Os principais componentes dos cimentos bioativos são: silicato tricálcico e dicálcico, aluminato tricálcico, ferrealuminato tetracálcico, óxido de silicato e sulfato de cálcio hidratado (gesso) (TORABINEJAD *et al.*, 2009). Segundo Vaidergorin (1983), observa-se que as descrições dos elementos componentes dos cimentos bioativos endodônticos conferem com aqueles do cimento Portland (VAIDERGORIN, 1983; SILVA NETO *et al.*, 2012; SILVA NETO *et al.*, 2015; BAKHTIAR *et al.*, 2017; PARIROKH *et al.*, 2018). O PMMA além de não ser um cimento em sua composição ainda possui problemas sérios na sua utilização como a dificuldade na manipulação que tem tempo de preparo específico e em sua aplicação que pode causar a formação de êmbolos de gordura e de ar; bem como ao choque anafilático, causado pela sua intensa reação exotérmica no local de inserção e catastroficamente levar a instalação da temida síndrome de implantação do cimento ósseo, que pode levar o paciente ao óbito (BRATT e HATWAY, 1997; ERETH *et al.*, 1992; SUGINO *et al.*, 2008; HAUTAMÄKI *et al.*, 2010).

Comparou-se os dois materiais após a implantação nos animais. O teste de Kappa entre os dois patologistas demonstrou que os resultados no PBS® foi mais homogênea, concordando os pesquisadores de forma unânime na avaliação do processo inflamatório; enquanto que no PMMA a avaliação teve um Kappa de 0,54, assim sendo, observou-se que a própria avaliação do processo inflamatório do PMMA poderia ter ocasionado um processo não homogêneo, levando a uma imprevisibilidade do processo inflamatório. A análise da qualidade da inflamação para o PBS® demonstrou que o processo inflamatório foi avaliado de maneira igual pelos dois patologistas, resultando em Kappa de 1, com um valor  $p < 0.001$ . É importante levarmos em conta a resposta inflamatória, pois ela faz parte do processo de reparação do tecido ósseo que é um processo dinâmico e se inicia após a colocação do material no local de inserção no osso, os patologistas avaliaram a presença de leucócitos de fase crônica, assim como os autores (ANDERSON e METZ, 1993).

Após a fase inflamatória o tecido lesado pode responder de duas maneiras: regenerar o tecido por células específicas do tecido ósseo ou formar um tecido conjuntivo que dará origem a cápsula fibrosa (ANDERSON e METZ, 1993). A cápsula fibrosa foi a segunda análise de concordância entre os dois patologistas. O presente estudo determinou a análise do PMMA com Kappa geral de 0,327, o que demonstrou uma discordância entre os dois analistas. Este resultado sinalizou que o PMMA não determina uma resposta uniforme na fase final de reparação. O PBS® obteve índice de concordância de 100%, (Kappa de 1 e um  $p < 0,001$ ). A análise foi igual entre os dois patologistas.

Quanto à neoformação óssea, podem ser determinados quatro tipos diferentes de osso: imaturo, lamelar, compacto e esponjoso. O presente estudo avaliou o tecido ósseo imaturo, rico em osteócitos e formação óssea completa, do tipo lamelar, que é o principal tecido do esqueleto adulto e tem uma formação lenta (ROBERTS *et al.*, 1998). Avaliou-se duas características por serem os dois extremos no processo de reparo ósseo. Os dados são não paramétricos e o teste de Kappa avaliou a qualidade da observação, comparamos as médias das três variáveis através do teste de Wilcoxon para verificar se haveria diferença entre as médias.

Observou-se que: em relação ao processo inflamatório não houve diferença significativa entre os dois patologistas. Questões como a dificuldade de manipulação do PMMA, a possibilidade de reação exotérmica local e o tempo de aplicação diferenciam os materiais. Segundo Campos *et al.* (2011), que analisaram a reação inflamatória do PMMA durante um ano em lesões induzidas em ratos, o PMMA vai diminuindo a sua concentração e fibrose vai sendo formada, ao longo do tempo. O problema maior segundo os autores é o fato do PMMA,

que quando aplicado em planos mais superficiais, pode ser catastrófico. Principalmente se for aplicado na forma líquida em vasos e pode causar embolia pulmonar (FIGUEIREDO *et al.*, 2003).

A análise da diferença entre as médias da cápsula fibrosa e neoformação determinou que o PBS® obteve maior formação destes tecidos, sendo estatisticamente significante na comparação de médias, resultando em um melhor processo de reparação óssea; seja pelo mecanismo de formação da cápsula fibrosa ou pela indução da neoformação de células ósseas.

O osso tem capacidade para reparação e regeneração em reposta a uma lesão ou tratamento cirúrgico. O processo de reparação é a restauração da continuidade dos tecidos lesados, sem necessariamente aumentar o volume ósseo. Já a regeneração envolve a diferenciação de novas células e a formação de um novo tecido ósseo que resulta em um aumento do volume total de novos tecidos esqueléticos (AL-AQL *et al.*, 2008).

Por se tratar de um estudo experimental, primário que tinha como objetivo avaliar a capacidade do PBS® de induzir a neoformação óssea, algumas variáveis poderão ser observadas em um próximo estudo: dose, reabsorção do produto ao longo do tempo. Mais estudos sobre eventos anatômicos e bioquímicos devem ser pormenorizados. O presente estudo determinou que o PBS®, quando comparado ao PMMA, tem potencial para substituí-lo no processo de cimentação de próteses e no reparo de falhas ósseas. O PBS® obedeceu ao critério de regeneração óssea, formando células ósseas, que tem o potencial de restaurar a função do órgão. Em um futuro próximo esperamos que novos estudos respondam a questões da dosagem utilizada, os efeitos em um prazo maior de utilização e a sua aplicação em falha óssea humana.

### **5.1 Aplicabilidade**

Os resultados do presente estudo embasaram o desenvolvimento para a aplicação de uma futura técnica de reparação óssea utilizando o PBS® como alternativa ao PMMA na aplicação em próteses cimentadas, apoiado na ideia das melhores respostas encontradas neste estudo: melhor formação de cápsula fibrosa e neoformação óssea.

### **5.2 Impacto social**

Colocar o PBS® como uma alternativa ao PMMA pode melhorar a aplicação de próteses cimentadas, já que o PMMA oferece efeitos colaterais graves que podem resultar na morte do paciente, além do PBS® ser de mais fácil manipulação, não causar reação exotérmica local e ter os constituintes em sua fórmula que também são encontrados no osso: como o Trifosfato de cálcio, fósforo e cálcio

## **6 CONCLUSÃO**

O PBS® é melhor que o PMMA no processo de formação de cápsula fibrosa e neoformação óssea, já que possui em sua composição o trifosfato de cálcio, fósforo e cálcio, e assim pode ser utilizado como alternativa a este no reparo de falhas ósseas em ratos, além de ser um produto de mais fácil manipulação e não causar efeitos colaterais graves do PMMA, como reação exotérmica local, choque anafilático a até mesmo óbito nos pacientes.

## 7 REFERÊNCIAS

Abdullah D, Ford TR., Papaioannou S, Nicholson J, McDonald F. An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material. *Biomaterials* 2002;23(19):4001–10. doi:10.1016/S0142-9612(02)00147-3.

Al-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res*. 2008;87(2):107-18. doi: 10.1177/154405910808700215.

Anderson JJ, Metz JA. Contributions of dietary calcium and physical activity to primary prevention of osteoporosis in females. *J Am Coll Nutr*. 1993;12(4):378-83. doi: 10.1080/07315724.1993.10718326.

Associação Brasileira de Cimento Portland. Guia básico de utilização do cimento Portland (BT-106). 7.ed. São Paulo; 2002.

Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminishakib P, Abedi F, Naghi Moosavi F, Esnaashari E, Azizi A, Esmailian S, Ellini MR, Mesgarzadeh V, Sezavar M, About I. Human pulp responses to partial pulpotomy treatment with TheraCal as compared with Biodentine and ProRoot MTA: a clinical trial. *J Endod*. 2017;43(11):1786-91. doi: 10.1016/j.joen.2017.06.025.

Boczar RML, Silva SR, Alves LO, Zotarelli IJ Filho, Silva JD Neto. Single element in obturation with endodontic retreatment with PBS® CIMMO cement in alveolar tooth abscess: case report. *Wulfenia*. 2018;25(2):119-28.

Bratt H, Hathway . Fate of methyl methacrylate in rats. *Br J Cancer*. 1977;36(1):114–9. doi:10.1038/bjc.1977.161.

Campos DLP, Proto RS, Proto RS, Santos DC, Ruiz DO, Brancaccio N, Gonella HA. Avaliação histopatológica do polimetilmetacrilato em ratos ao longo de um ano. *Rev Bras Cir Plast*. 2011;26(2):189-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-51752011000200002>.

Charnley J. Surgery of the hip joint. Present and future developments. *Br Med J*. 1960;1(5166):821-6. doi: 10.1136/bmj.1.5176.821.

Ereth MH, Weber JG, Abel MD, Lennon RL, Lewallen DG, Ilstrup DM, Rehder K.. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty - embolism, hemodynamics, and intrapulmonary shunting. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(11):1066–74. doi:10.1016/S0025-6196(12)61121-5.

Figueiredo N, Amaral JC Filho, Serra AR, Nogueira, AM, Garcia VCS, Weissheimer FL. Vertebroplastia percutânea: opção de tratamento para a fratura vertebral osteoporótica. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2003;61(3A):625-30. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000400019>.

Hautamäki M, Meretoja VV, Mattila RH, Aho AJ, Vallittu PK. Osteoblast response to polymethyl methacrylate bioactive glass composite. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(5):1685–92. doi:10.1007/s10856-010-4018-4.

Kim SH, Watts DC. Polymerization shrinkage-strain kinetics of temporary crown and bridge materials. *Dent Mater.* 2004;20(1):88-95. doi: [https://doi.org/10.1016/S0109-5641\(03\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0109-5641(03)00101-5).

Larsson S. Calcium phosphates: what is the evidence? *J Orthop Trauma.* 2010;24(Suppl. 1):S41–5. doi:10.1097/BOT.0b013e3181cec472.

Leggat PA, Smith DR, Kedjarume U. Surgical applications of methyl methacrylate: A review of toxicity. *Arch Environ Occup Health.* 2009;64(3):207–12. doi:10.1080/19338240903241291.

Loxley EC, Liewehr FR, Buxton TB, Mcpherson JC 3rd. The effect of various intracanal oxidizing agents on the push-out strength of various perforation repair materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(4):490–4. doi:10.1067/moe.2003.32.

Malmonge SM, Zavaglia C. Avaliação da citotoxicidade de hidrogéis de polihema : um estudo in vitro. *Rev Bras Eng Bioméd.* 1999;15(1-2):49–54.

Oréface RL, Pereira,MM, Mansur HS. Biomateriais: fundamentos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

Parirokh M, Torabinejad M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview. Part I: vital pulp therapy. *Int Endod J.* 2018;51(2):177-205. doi: 10.1111/iej.12841.

Prati C, Gandolfi MG. Calcium silicate bioactive cements: biological perspectives and clinical applications. *Dent Mater.* 2015;31(4):351-70. doi: 10.1016/j.dental.2015.01.004.

Reyes-Carmona JF, Felipe MS, Felipe WT. Biomineralization ability and interaction of mineral trioxide aggregate and white Portland cement with dentin in a phosphate-containing fluid. *J Endod.* 2009;35(5):731–6. doi:10.1016/j.joen.2009.02.011.

Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, McWhinney B, Hickman PE. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;83(2):415-22. doi: 10.1210/jcem.83.2.4581.

Siemund R, Nilsson LT, Cronqvist M, Strömquist B. Initial clinical experience with a new biointegrative cement for vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. *Interventional Neuroradiology.* 2009;15(3):335-40. doi: 10.1177/159101990901500312.

Silva JD Neto, Brito RH, Schnaider TB, Gagnani A, Engelman M, Ferreira LM. Root perforations treatment using mineral trioxide aggregate and Portland cements. *Acta Cir Bras.* 2010;25(6):479-484. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502010000600004>.

Silva JD Neto, Schnaider TB, Gagnani A, Paiva AP, Novo NF, Ferreira LM. Portland cement with additives in the repair of furcation perforations in dogs. *Acta Cir Bras.* 2012;27(11):809-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502012001100011>.

Silva SR, Silva JD Neto, Novo NF, Veiga DF, Schnaider T, Ferreira LM. Portland cement versus MTA as a root-end filling material. A pilot study. *Acta Cir Bras.* 2015;30(2):160-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020150020000011>.

Silva SR, Silva JD Neto, Schnaider TB, Veiga DF, Novo NF, Mesquita FM. The use of a biocompatible cement in endodontic surgery. A randomized clinical trial. *Acta Cir Bras.* 2016;31(6):422-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020160060000010>.

Silva SR, Zotarelli IJ Filho, Silva JD Neto. Incomplete rhizogenesis and necrosis treated with PBS® HP cement synthetic barrier: case report. *J Dent Health Oral Disord Ther.* 2018;9(3):205-8. doi: 10.15406/jdhodt.2018.09.00379.

Skripitz R, Aspenberg P. Attachment of PMMA cement to bone: force measurements in rats. *Biomaterials.* 1999;20(4):351-6. doi:10.1016/S0142-9612(98)00175-6.

Sugino A, Ohtsuki C, Miyazaki T. In vivo response of bioactive PMMA-based bone cement modified with alkoxy silane and calcium acetate. *J Biomater Appl.* 2008;23(3):213-28. doi:10.1177/0885328207081694.

Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod.* 1993;19(12):591-5. doi:10.1016/S0099-2399(06)80271-2.

Torabinejad M, Pitt Ford TR, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *Int Endod J.* 2009;42(5):408–11. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01556.x.

Torabinejad M, Pariookh M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an overview updated. Part II: other clinical applications and complications. *Int Endod J.* 2018;51(3):284-317. doi: 10.1111/iej.12843.

Vaidergorin EIL. Características dos cimentos Portland: uma abordagem química. *A Construção São Paulo.* 1983;1869:13-16.

Vlad MD, Sindilar EV, Mariñoso ML, Poeată I, Torres R, López J, Barracó M, Fernández E. Osteogenic biphasic calcium sulphate dihydrate/iron-modified alpha-tricalcium phosphate bone cement for spinal applications: in vivo study. *Acta Biomater.* 2010;6(2):607–16. doi:10.1016/j.actbio.2009.07.010.

Webb JCJ, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89B(7):851–7. doi:10.1302/0301-620X.89B7.19148.

Zarrintaj P, Bakhshandeh B, Saeb MR, Sefat F, Rezaeian I, Ganjali MR, Ramakrishna S, Mozafari M. Oligoaniline-based conductive biomaterials for tissue engineering. *Acta Biomater.* 2018;72:16-34. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.042.

Zhu T, Ren H, Li A, Liu B, Cui C, Dong Y, Tian Y, Qiu D. Novel bioactive glass based injectable bone cement with improved osteoinductivity and its in vivo evaluation. *Scientific Reports.* 2017;7(1):1-10. doi:10.1038/s41598-017-03207-9.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEUA

**UNIVAS**  
UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ

**CONCEA**  
Conselho Nacional de Controle  
de Experimentação Animal

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS  
PROTOCOLO: 270/17

TÍTULO: "CIMENTO PBS CIMMO NA REPARAÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS EXPERIMENTAIS EM RATOS:  
COMPARAÇÃO COM POLIMETILMETACRILATO (PMMA)".

PESQUISADOR: Alex Corrêa

Colaboradores: Prof. Dr. José Dias da Silva Neto

A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Vale do Sapucaí, reunidos em 12 de dezembro, após analisar o projeto de pesquisa acima descrito votou por sua **APROVAÇÃO**.

Diante deste parecer o pesquisador deverá apresentar **01 Relatório Final das atividades da pesquisa conforme o cronograma apresentado**.

Pouso Alegre, 12 de dezembro de 2017.

*Dênia A. Novato Von Castelli*  
Profª. Dênia Amélia Novato Von Castelli Atzingen  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Universidade do Vale do Sapucaí - CNPJ n.º 23.951.916/0002-03  
Cidade Fátima - Av. Prefeito Yummy Toledo, 470 - Fátima I - Tel: (35) 3449-9269/ 9232 - e-mail: posgraduacao@univas.edu.br

**ANEXO 2 -**

**TABELA UTILIZADA PELOS PATOLOGISTAS PARA AVALIAR AS LÂMINAS**

Pesquisa Alex, Patologista 1			
CARACTERÍSTICAS A SEREM ANALISADAS/GRAU EM QUE APARECEM			
Amostra	INFLAMAÇÃO	CÁPSULA FIBROSA	NEOFORMAÇÃO ÓSSEA NA CAVIDADE
1A			
2A			
3A			
4A			
5A			
6A			
7A			
8A			
9A			
10A			
11A			
12A			
13A			
14A			
15A			
16A			
17A			
18A			
19A			
20A			
21A			
22A			
23A			
24A			
25A			
1B			
2B			
3B			
4B			
5B			
6B			

7B				
8B				
9B				
10B				
11B				
12B				
13B				
14B				
15B				
16B				
17B				
18B				
19B				
20B				
21B				
22B				
23B				
24B				
25B				

**\* Utilizar-se-á os seguintes critérios para avaliação histológica:**

**Inflamação:** (0) = ausente (quando há ausência de leucócitos de fase crônica); (1) = discreta (devido à existência de esparsos leucócitos de fase crônica); (2) = moderada (devido à existência de alguns leucócitos de fase crônica) e (3) = abundante (devido à existência de frequentes leucócitos de fase crônica).

**Formação de tecido conjuntivo fibroso:** (0) = ausente; (1) = presente em algumas regiões e (2) = presente ao redor de todo tecido ósseo neoformado.

**Avaliação da neoformação óssea nos defeitos criados:** (0) = ausente; (1) = incompleta (formação de um tecido ósseo imaturo, rico em osteócitos); e (2) = completa (formação de um tecido ósseo estruturado, do tipo lamelar, na região) e N = SEM LÂMINA

## **NORMAS ADOTADAS**

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://www.decs.bvs.br>.

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editor Standard. Disponível em: <http://www.icmje.org/>

MPCAS – Normas para Elaboração e Formatação do Trabalho de Conclusão de Curso. Univás. Disponível em: <http://www.univas.edu.br/mpcas/docs/normas.pdf>.