

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Odontologia

Ricardo Alexandre Gandra

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO LOCAL DE BUDESONIDA NA ESPESSURA DA
MEMBRANA DO SEIO MAXILAR APÓS ENXERTO SINUSAL**

Belo Horizonte

2018

Ricardo Alexandre Gandra

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO LOCAL DE BUDESONIDA NA ESPESSURA DA
MEMBRANA DO SEIO MAXILAR APÓS ENXERTO SINUSAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Clínicas Odontológicas - Área Temática: Periodontia.

Linha de Pesquisa: Propriedades físicas, químicas e biológicas dos materiais odontológicos.

Orientador: Prof. Dr. Frank Ferreira Silveira

Belo Horizonte

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

G196e Gandra, Ricardo Alexandre
Efeito da administração local de budesonida na espessura da membrana do seio maxilar após enxerto sinusal / Ricardo Alexandre Gandra. Belo Horizonte, 2018.
60f. : il.

Orientador: Frank Ferreira Silveira
Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

1. Seio maxilar - Cirurgia. 2. Sangue - Coagulação. 3. Budesonida. 4. Implantes dentários. 5. Materiais biomédicos. 6. Transplante ósseo. I. Silveira, Frank Ferreira. II. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314-089.843

Ficha catalográfica elaborada por Fernanda Paim Brito - CRB 6/2999

Ricardo Alexandre Gandra

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO LOCAL DE BUDESONIDA NA ESPESSURA DA MEMBRANA DO SEIO MAXILAR APÓS ENXERTO SINUSAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração: Clínicas Odontológicas – Área Temática: Periodontia.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

- 1- Prof. Dr. Leandro Napier de Souza – UFMG
- 2- Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio – PUC Minas
- 3- Prof. Dr. Frank Ferreira Silveira – PUC Minas

DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 28 de fevereiro de 2018

A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora

Prof. Dr. Frank Ferreira Silveira
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Villamarim Soares
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Odontologia

*Dedico este projeto a aquele que sempre caminhou comigo
com grande amizade e companheirismo,
sempre esteve ao meu lado nos momentos felizes e difíceis.
Ao meu grande amigo e amado irmão Duda (in memoriam).
O vazio que ficou jamais será preenchido, mas com a paz de Deus em nossos
corações será bem menos difícil.
Eternas saudades!!!!*

AGRADECIMENTOS

Hoje, através de vários obstáculos e bons momentos que tenho passado vejo que a gratidão por tudo me aproxima cada vez mais de Deus. Logo agradeço a ele por todos ensinamentos e pela força para suportar e aprender o caminho certo a seguir.

E neste caminho como não ressaltar grandes pessoas que estão neste caminho que só contribuem para meu crescimento pessoal e profissional:

Gratidão ao meu Pai Afonso, mãe Solange, vó didi, irmãos Leo e Duda (*in memoriam*) sempre amáveis com palavras de conforto e sabedoria.

Gratidão aos meus tios, tias, primos e amigos de longas datas pela acolhida em BH.

Gratidão a meus mentores que me ajudaram a percorrer este caminho do mestrado, Prof. Elton Zenóbio e Prof. Frank Silveira que a mim transmitiram seu tempo e conhecimento os quais ajudaram a formar minha carreira de docente;

Gratidão aos demais professores do programa que participaram efetivamente da minha evolução profissional.

Gratidão aos colegas mestrados com os quais dividimos experiências e conhecimentos em prol do aperfeiçoamento profissional e como não ressaltar a formação de boas amizades, por cada um de vocês com partilho bons sentimentos de companheirismo e afeto.

Gratidão aos funcionários de todos os setores, principalmente aqueles do bloco cirúrgico e da Secretaria do Mestrado, sempre dispostos a me ajudar no que fosse preciso para resolver e organizar o curso.

Gratidão aos profissionais envolvidos no desenvolvimento da pesquisa de dissertação, o esforço de vocês também foi um diferencial para que este projeto acontecesse.

Enfim, cada um de vocês tem uma grande parcela na realização deste sonho!! Que Deus possa enchê-los de graças e sabedoria para continuarem o caminho de cada um!!

“Eu sou a ressurreição e a vida, todo aquele que crê em mim ainda que esteja morto viverá.” (JOÃO, 11:25).

RESUMO

Este estudo avaliou as alterações dimensionais da membrana sinusal sob administração de budesonida após sua elevação e inserção de duas hidroxiapatitas, Bio-Oss[®] e Osteogen[®], para posterior colocação de implantes dentários em maxila atrófica. A amostra constituiu-se de 29 pacientes com elevação do seio maxilar, sendo 16 pacientes avaliados com administração de budesonida tópica intranasal e 13 pacientes sem seu uso. A amostra foi categorizada: Grupo 1: 6 pacientes: com utilização de Bio-Oss[®] e 10 pacientes com utilização de Osteogen[®] e uso de Budesonida 50mcg intranasal; Grupo 2: 13 pacientes: 7 pacientes com Bio-Oss[®] e 6 pacientes com utilização de Osteogen[®] sem utilização de Budesonida. Um total de 87 imagens tomográficas foram obtidas por meio de tomógrafo cone beam (CBTC), 29 imagens antes da cirurgia (T0), 29 imagens 15 dias (T1) e 29 imagens 180 dias após a cirurgia (T2). Nas imagens obtidas a região das membranas sinusais foram avaliadas pelo software Ozirix MD[®] Imaging Software 6.5 por um único examinador especialista. A análise estatística de Kolmorov-Smirnov demonstrou distribuição normal e o teste t pareado avaliou diferenças entre T1 e T2 na altura da membrana. Os volumes dos enxertos foram submetidos ao teste de Anderson-Darling o qual demonstrou não haver distribuição normal, sendo necessária a o uso do teste de Wilcoxon que avaliou as diferenças de dados entre T1 e T2. Coeficiente de Pearson demonstrou correlação positiva de forma que a redução do volume do enxerto se relaciona com a redução da altura da membrana. Os testes demonstraram que a membrana sinusal reduziu sua espessura ($p < 0,05$) e a formação óssea foi favorável. A aplicação de Budesonida sugere criar um ambiente favorável para o processo de reparo da membrana sinusal após a cirurgia de elevação do seio maxilar por meio de hidroxiapatitas.

Palavras-chave: Membrana sinusal. Budesonida. Tomografia cone beam. Biomaterial.

ABSTRACT

This study evaluated the dimensional changes of sinus membrane under administration of budesonide after your lifting and inserting two hidroxiapatites, Bio-Oss® and Osteogen®, for subsequent placement of dental implants in atrophic jaw. The sample consists of 29 patients with maxillary sinus elevation, being 16 patients with intravenous budesonide intranasal topical and 13 patients without your use. The sample was categorized: Group 1:6 patients with Bio-Oss® and 10 patients using Osteogen® and use of Budesonide 50mcg intranasal; Group 2:13 patients: 7 patients with Bio-Oss® and 6 patients using Osteogen® without the use of Budesonide. A total of 87 tomographic images were obtained by using cone beam CT scanner (CBTC), 29 images prior to surgery (T0), 29 images 15 days (T1) and 29 images 180 days after surgery (T2).The images obtained the region of the sinus membranes was evaluated by Ozirix MD® Imaging software 6.5 Software by a single examiner expert. Statistical analysis of Kolmorov-Smirnov test showed normal distribution and the paired t-test assessed differences between T1 and T2 at the height of the membrane. The volumes of the grafts were submitted to Anderson-Darling test which showed there is no normal distribution, being necessary the use of the Wilcoxon test that evaluated the differences between T1 and T2. The Pearson coefficient showed positive correlation so that the graft volume reduction relates to the reduction of the height of the membrane. The tests demonstrated that the sinus membrane reduced your thickness ($p < 0.05$) and bone formation were favorable. The application of Budesonide suggests creating a favorable environment for the sinus membrane repair process after surgery of maxillary sinus elevation through hidroxiapatites.

Keywords: Sinusal membrane. Budesonide. Cone beam tomography. Biomaterials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Membrana sinusal	18
1.2 Budesonida.....	20
1.3 Hidroxiapatita xenóloga Bio-Oss®	21
1.4 Hidroxiapatita sintética Osteogen®.....	22
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivo específico	25
3 ARTIGO	27
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP PUC Minas	51
ANEXO B - Termo de Compromisso Radius Odonto	55
ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57

1 INTRODUÇÃO

A membrana sinusal reveste a parte interna do seio maxilar, é constituída por um tecido epitelial de revestimento pseudo-estratificado ciliado cuboide com tecido conjuntivo altamente vascularizado com produção de muco, cujos cílios tem a função de transporte de fluídos através do óstio para fora da cavidade, reduzindo as chances de infecção do seio maxilar (LIN et al., 2016).

A manutenção da integridade da membrana do seio maxilar promove preservação de sua fisiologia e estabilidade do coágulo sanguíneo o que contribui para regeneração óssea no levantamento de seio maxilar (NOLAN; FRREMAN; KRAUT, 2014).

Diversos fatores influenciam a espessura da membrana sinusal o que pode influenciar no resultado dos procedimentos. Antígenos bacterianos, fúngicos ou alérgicos geram uma inflamação que altera a membrana sinusal deixando-a mais espessa. Sua proximidade às lesões periodontais e endodônticas e a presença de septos dentro do seio maxilar promove diminuição da sua espessura (AIMETTI et al., 2008; CAKUR; SUMBULLU; DURNA, 2013; JANNER et al., 2011).

Desordens inflamatórias que acometem a membrana sinusal como sinusite e pólipos nasais apresentam sintomas de dores faciais, coriza e nariz entupido. Estas manifestações possuem algumas modalidades de tratamento como a administração de corticoides intranasal e cirurgia de remoção do pólipos nasal. A budesonida demonstrou em vários estudos ser efetiva na redução dos pólipos, na melhora dos sintomas e no fluxo da respiração (JANKOWSKY et al., 2001; LILDHOLDT et al., 1994; TOS et al., 1998;).

A Budesonida é indicada no tratamento de rinosinusite e pólipos nasais com ação anti-inflamatória direta na membrana sinusal. É um glicocorticoide com efetiva inibição de mediadores inflamatórios de grande ação tópica e reduzido efeito sistêmico, portanto, com baixos efeitos colaterais sistêmicos. Pacientes com rinosinusite tratados com budesonida apresentaram diminuição da eosinofilia e redução de citocinas IL-4 e IL-5 o que foi associado com melhorias prolongadas nos sinais clínicos, sobretudo com uma regressão da mucosa hipertrófica (LAVIGNE et al., 2002).

Vários substitutos ósseos têm sido avaliados quanto à sua capacidade de promover regeneração óssea no levantamento do assoalho do seio maxilar e sua

biocompatibilidade, ou seja, não induzir efeitos indesejáveis e ser bons agentes osteoindutores e osteocondutores. Dentre os biomateriais, são avaliadas as Hidroxiapatitas bovinas e sintéticas cujos resultados para aumento ósseo no assoalho de seio maxilar são favoráveis (EPPLEY et al., 2005).

Schmitt et al. (2013) realizaram um estudo com objetivo de comparar características clínicas e histológicas após elevação do seio maxilar com beta trifosfato de cálcio BoneCeramic®, osso bovino anorgânico Bio-Oss®, enxerto ósseo esponjoso mineralizado Zimmer puros® ou osso autógeno. Todos biomateriais de preenchimento tiveram boa integridade tecidual e propriedades osteocondutoras. Os resultados mostraram que o maior montante de novo osso formado é o autógeno, o que o classifica com o melhor preenchedor ósseo. Entretanto, todos os biomateriais testados demonstraram resultados similares e apropriados para elevação do assoalho do seio maxilar.

Na produção do osteogen as características físicas e aspectos químicos são mantidos em seu estado natural $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ cujas propriedades são similares ao do osso humano (STEPHAN et al., 1999). Whittacker et al. (1989) realizaram biópsias em sítios enxertados com osteogen após 6 meses e observou formação óssea em volta das partículas do biomaterial.

A previsibilidade de implantes dentários inseridos em reconstruções do seio maxilar com uma de hidroxiapatita sintética (Osteogen®) foi avaliada por meio de análises clínicas e imaginológicas em um período de 10 anos. O grau de sobrevivência e o índice de sucesso foram de 98,05% e 94,85% respectivamente. (MANSO; WASSAL, 2010).

Pelo fato de a membrana do seio maxilar ser alvo de vários procedimentos terapêuticos e estar envolvida em enxertos ósseos na elevação do seio maxilar, o presente estudo propõe por meio da análise de imagens tomográficas cone beam, avaliar a espessura da membrana sinusal após enxerto com diferentes biomateriais com administração de budesonida 50 mcg intranasal.

1.1 Membrana sinusal

Diante da hipótese de que a obstrução do fluxo de drenagem do seio maxilar potencializa as chances de ocorrência de sinusite e a possibilidade de que

mudanças da membrana sinusal podem estar envolvidas neste processo, Carmeli et al. (2011) avaliaram a correlação entre o espessamento da membrana sinusal e a função do seio maxilar. Constataram que membranas de aparência irregular com espessamento maior que 5 mm foram associadas ao maior risco de obstrução do óstio do seio maxilar .

Ao analisar a espessura da membrana sinusal antes e depois do levantamento de seio maxilar, constatou-se aumento de sua espessura após enxerto (POMMER et al., 2012). Entretanto, a membrana mostra este espessamento com evidências radiológicas de ausência de processos patológicos, o que pode demonstrar uma alteração morfológica que tem sido relacionada a impedir a atividade fisiológica mucociliar (SUL et al., 2008).

De fato, a preservação da função mucociliar da membrana do seio maxilar pode diminuir o risco de ocorrência de sinusite. Com objetivo de avaliar esta função durante o levantamento de seio maxilar em pacientes com ausência de sinais de sinusite, Griffa et al. (2010) comprovaram que há preservação da função mucociliar da membrana sinusal, exceto na área que foi elevada do osso.

E em um estudo experimental realizada em cachorros no qual isolou-se a membrana sinusal das paredes ósseas através de uma malha de titânio para investigar o papel dela na formação óssea no levantamento de seio maxilar. Constatou-se formação óssea o que mostra um potencial osteogênico da membrana de Schneider, o que contribui com os potenciais das paredes ósseas do seio maxilar no montante da formação óssea (RONQ et al., 2015).

A perfuração da membrana é a complicação mais comum do levantamento de seio maxilar e pode estar relacionadas ao desenvolvimento de infecções secundárias, sinusites, deslocamento do enxerto, obliteração do óstio, perda do enxerto e perda do implante (MORENO VAZQUEZ et al., 2014). É relatado na literatura que o risco de perfuração da membrana sinusal é maior quando relacionada a sua espessura (AIMETTI et al., 2008; GARCIA-DENCHE et al., 2013; LIN et al., 2016). Uma prevalência da perfuração da membrana sinusal de 8,6% foi estatisticamente associada a presença de septo, uso do fumo e à diminuição do rebordo ósseo residual (SCHWARZ et al., 2015).

Tais características, associada aos fatores de risco que podem contribuir para a perfuração como habilidade cirúrgica inadequada, preenchimento em excesso de

enxerto também podem contribuir para o insucesso do tratamento (AIMETTI et al., 2008; CAKUR; SUMBULLU; DURNA, 2013; JANNER et al., 2011).

Desordens sinusais como sinusite e rinite alteram a morfologia e função da membrana sinusal. Terapia anti-inflamatória com corticosteroides e antibióticos exercem um papel importante no gerenciamento do tratamento dessas moléstias. Snidvongs et al. (2013) estudaram a eficácia de corticosteróides no tratamento de rinosinusite crônica via intranasal ou irrigação do seio maxilar em pacientes com e sem cirurgia sinusal. Demonstrou-se melhoras nos sintomas em geral, diminuição e prevenção de pólipos nasais, logo, o uso de corticosteroides é efetivo para tratamento de rinosinusites e tem maior efetividade quando aplicado na forma tópica diretamente no seio maxilar.

1.2 Budesonida

De acordo com os efeitos dos corticosteroides no controle da inflamação é relacionada à Budesonida efeitos benéficos no controle das patologias que acometem o seio maxilar. Dessa forma, Qvarnberg et al. (1992) avaliaram a eficácia e efeitos adversos da Budesonida com administração tópica intranasal em adição a terapia com eritromicina e irrigação do seio maxilar. De fato, houve redução dos sintomas e diminuição da dor facial, sobretudo, sob avaliação radiológica, constatou-se diminuição da espessura da membrana sinusal alterada pela inflamação e isenção de ocorrência de efeitos adversos relacionados aos corticosteróides.

O uso de prolongado de corticoides pode estar relacionado com complicações sistêmicas como interferir no eixo hipotálamo supra-renal e na pressão intraocular. Porém, Bhalla, Payton e Wright (2008) avaliaram o potencial de supressão do eixo hipotálamo-suprarrenal pela budesonida em pacientes com rinosinusite crônica e pólipos nasais. Todos os pacientes mostraram níveis de cortisol pré e pós tratamento normais, sendo que os que tiveram administração de Budesonida intranasal por mais de 8 semanas não mostraram evidências de supressão do eixo hipotálamo-suprarrenal.

O efeito da Budesonida na pressão intraocular foi avaliado em um estudo no qual utilizou Budesonida intranasal para o gerenciamento da rinosinusite crônica durante 1 mês. Em todas as aferições dos pacientes submetidos à administração de

budesonida, durante o tempo de estudo, a pressão manteve-se dentro dos padrões de normalidade (SEIBERLING et al., 2013).

Em vista da dosagem de Budesonida intranasal, Kosugi et al. (2016) avaliaram um alto volume deste medicamento no tratamento de rinosinusite crônica. Um estudo prospectivo, pacientes foram avaliados 3 meses antes do uso da medicação e 3 meses após com dosagem de 1 mg de budesonida em solução salina de 500ml. Os pacientes estudados demonstraram melhoras nos parâmetros clínicos alcançando 81,3% de sucesso no grupo controle (KOSUGI et al., 2016).

Procedimentos cirúrgicos são indicados quando o tratamento medicamento so não é resolutivo no tratamento de rinosinusite e pólipos nasais. Nesta modalidade é posto o acompanhamento com irrigação intranasal de Budesonida, a qual demonstra bons resultados na remissão dos sintomas e diminuição da chance de recorrência como demonstrado por pesquisas que avaliaram tal tratamento. Todavia os resultados clínicos de pacientes submetidos à cirurgia de remoção de pólipos nasal comparados aqueles com remoção cirúrgica do pólipo com adição de irrigação intranasal de Budesonida não mostraram diferença significativa nos benefícios da terapia (RAWAL et al., 2015).

1.3 Hidroxiapatita xenóloga Bio-Oss®

Bio-Oss® é um substituto osteocondutor desproteinado de origem bovina com propriedades que favorecem a previsibilidade, cuja função é formar uma estrutura que permita a entrada de células osteoprogenitoras e formação de capilares os quais promoveram a neoformação óssea (SU-GWAN; HAK-KYUN; SUNG-CHUL, 2001).

John e Wenz (2004) avaliaram por meio de análise histomorfométrica a regeneração óssea em seio maxilar com osso autógeno, mistura de Bio-Oss® com autógeno e somente Bio-Oss®. O resultado demonstrou em um período de 8 meses não haver diferença estatisticamente significativa dentre as modalidades em relação ao montante de osso formado, o que sugere previsibilidade de formação óssea com Bio-Oss®.

Uma análise histológica foi realizada em pacientes submetidos à elevação do seio maxilar. As amostras foram obtida após 180 dias e 4 anos decorrentes da realização do procedimento. Ao exame histológico foi observado pequenos

capilares, células mesenquimais, osteoclastos e osteoblastos em conjunto com novo osso formado. Não foi observado espaços vazios entre partículas de Bio-Oss® e o osso neo formado. Ao término deste estudo foi observado biocompatibilidade e osteocondução com baixa reabsorção, portanto compatível com regenerações ósseas em procedimentos de elevação do seio maxilar (PIATELLI et al., 1999).

Dados histomorfométricos de biópsias obtidas 8 meses, 2 e 10 anos após elevação do seio maxilar preenchidos com Bio-Oss demonstraram uma tendência de nova formação óssea associada a reabsorção do Bio-Oss® durante o tempo de preservação (SARTORI et al., 2003).

Osso bovino desproteinado Bio-Oss® comparado com osso autógeno em elevação do seio maxilar com rebordo alveolar menor que 4 mm mostrou níveis de sobrevivência do implante e redução do montante enxertado similares após 5 anos. Dessa forma o Bio-Oss® demonstra bom potencial regenerativo em elevação de seio maxilar (LUTZ et al., 2015).

1.4 Hidroxiapatita sintética Osteogen®

Hidroxiapatita sintética caracteriza-se por ser um biomaterial osteocondutor de lenta reabsorção com cristais alongados unidos ao núcleo central de organização similar à mineralização óssea humana. Por não apresentar inibidores de mineralização óssea como tricálciofosfato e pirofosfato difere o Osteogen das hidroxiapatitas cerâmicas. Sua superfície de contato e hidrofília permitem facilidade de absorção e introdução de células osteoprogenitoras destinadas a formação óssea. Desse modo foi realizado um estudo nos quais defeitos alveolares foram preenchidos com Osteogen®. Biópsias foram feitas nos períodos de 6 e 12 meses após o preenchimento, sendo analisadas por microscopia óptica e eletrônica. Os resultados evidenciaram presença de osso em volta das partículas do biomaterial e estas imersas em osso no período de 12 meses (VALENZUELA et al., 2002).

Mangano et al. (2003) desenvolveram análise clínica, histológica e imunohistoquímica de amostras colhidas em um período de 5 a 6 meses após elevação de seio maxilar e instalação de implantes utilizando como material de enxerto a hidroxiapatita sintética. Constatou-se estabilidade dos implantes no momento da biópsia e em uma média de 3 anos e formação óssea com íntimo

contato com as partículas de hidroxiapatita com presença de sialoproteína e osteopontina em volta da mesma. Desse modo, foi observada uma possível atração para área de reparação de biocomponentes atuantes na regeneração óssea.

Utilizadas em elevação do seio maxilar as hidroxiapatitas sintéticas foram avaliadas em um estudo clínico e histomorfométrico no período 12 meses em relação ao padrão cicatricial. Ao exame histológico foi demonstrada nova formação óssea em diferentes estágios de remodelação. A hidroxiapatita sintética foi viável na promoção de instalação de implantes osseointegráveis. Além disso, foi relatado um grau de sucesso de 98% a 5 anos dos implantes inseridos em hidroxiapatita sintética (ARTZI; NEMCOVSKY; DAYAN, 2003).

Análises quantitativas e qualitativas foram realizadas em elevação de seio maxilar bilateral, no qual um lado foi preenchido com hidroxiapatita bovina e no outro lado com hidroxiapatita sintética e instalação de implantes subsequentes à elevação. Amostras foram removidas a 12 meses de acompanhamento. Demonstrou-se formação óssea para os dois biomateriais, porém uma maior quantidade para a hidroxiapatita bovina. Entretanto ambos biomateriais promoveram ossificação favorável a osseointegração de implantes (ARTZI et al., 2001).

Resultados similares foram observados por Mangano et al. (2007) em sua pesquisa de metodologia idêntica, porém houve diferença significativa na porcentagem de partículas residuais dos biomateriais de enxerto.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar por meio de tomografia computadorizada de feixes cônicos o efeito do uso de corticoide tópico intranasal na espessura da membrana sinusal após elevação do seio maxilar.

2.2 Objetivo específico

- a) avaliar por meio de tomografia computadorizada de feixes cônicos a espessura da membrana sinusal em 3 períodos: antes do procedimento (T0) 15 dias (T1) e 180 dias (T2), após o enxerto sinusal utilizando-se hidroxiapatitas Bio-Oss® de origem xenógena e Osteogen® origem sintética com e sem a administração de corticoide tópico de aplicação nasal, a Budesonida.

3 ARTIGO

Effect of the local administration of budesonide in thickness on the maxillary sinus membrane after sinus grafting.

Será submetido para o periódico **Brazilian Dental Journal** (A2).

Normas para submissão de artigos podem ser visualizadas no endereço eletrônico: <http://www.scielo.br/revistas/bdj/iinstruc.htm>

Effect of the local administration of budesonide in thickness on the maxillary sinus membrane after sinus grafting

Effect of Budesonide on maxillary sinus membrane

Ricardo Alexandre Gandra¹, Bruno Ladeira Vidigal¹, Flávio Ricardo Manzi¹, Frank Ferreira Silveira¹, Elton Gonçalves Zenóbio¹

¹ Programa de Pós-graduação em Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Corresponding author: Dr. Frank Ferreira Silveira, Departamento de Odontologia. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Av. Dom José Gaspar, 500 / Prédio 46 - Coração Eucarístico. CEP 30.535-901. Belo Horizonte/MG. Brasil

Telefonee: +55-31-3319-4414 - Fax: +55-31-3319-4415

E-mail: frankfoui@uol.com.br

ABSTRACT

This study evaluated the dimensional changes of sinus membrane under administration of budesonide after your lifting and inserting two hidroxiapatites, Bio-Oss® and Osteogen®, for subsequent placement of dental implants in atrophic jaw. The sample consists of 29 patients with maxillary sinus elevation, being 16 patients with intravenous budesonide intranasal topical and 13 patients without your use. The sample was categorized: Group 1:6 patients with Bio-Oss® and 10 patients using Osteogen® and use of Budesonide 50 mcg intranasal; Group 2:13 patients: 7 patients with Bio-Oss® and 6 patients using Osteogen® without the use of Budesonide. A total of 87 tomographic images were obtained by using cone beam CT scanner (CBTC), 29 images prior to surgery (T0), 29 images 15 days (T1) and 29 images 180 days after surgery (T2). The images obtained the region of the sinus membranes was evaluated by Ozirix MD® Imaging software 6.5 Software by a single examiner expert. Statistical analysis of Kolmorov-Smirnov test showed normal distribution and the paired t-test assessed differences between T1 and T2 at the height of the membrane. The volumes of the grafts were submitted to Anderson-Darling test which showed there is no normal distribution, being necessary the use of the Wilcoxon test that evaluated the differences between T1 and T2. The Pearson coefficient showed positive correlation so that the graft volume reduction relates to the reduction of the height of the membrane. The tests demonstrated that the sinus membrane reduced your thickness ($p < 0.05$) and bone formations were favorable. The application of Budesonide suggests creating a favorable environment for the sinus membrane repair process after surgery of maxillary sinus elevation through hidroxiapatites.

Key words: Sinus membrane; budesonide; cone beam CT; biomaterial.

INTRODUCTION

The sinus membrane coats the inside of the maxillary sinus and is a coating pseudo-stratified ciliated epithelial cuboid tissue with highly vascularized connective tissue with mucus production, whose lashes has the function of fluid transport through the ostium out of the cavity, reducing the chances of infection of the maxillary sinus (1).

Maintaining the integrity of the membrane of the maxillary sinus promotes preservation of your physiology and stability of the blood clot which contributes to bone regeneration in the maxillary sinus lifting (2).

Several factors influence the sinus membrane thickness and can influence the outcome of the procedure. Bacterial, fungal or allergic processes generate inflammation amending the sinus membrane leaving it thicker. Its proximity to periodontal and endodontic lesions and the presence of SEPTA in maxillary sinus promotes decrease in your thick (3-5).

Inflammatory disorders that affect the sinus membrane as sinusitis and nasal polyps that have symptoms of facial pain, runny nose, and stuffy nose have some treatment modalities such as the administration of intranasal steroids and surgery of nasal polyp removal. Budesonide has been shown by several studies to be effective in reducing polyps, in the improvement of symptoms and in the flow of the breath (6-8).

Budesonide is indicated in the treatment of rinosinusite and nasal polyps with anti-inflammatory action directly on sinus membrane. Is a glucocorticoid with effective inhibition of inflammatory mediators of great topical action and reduced systemic effect, therefore, with low systemic side effects. Patients with rinosinusite treated with budesonide showed decreased eosinophilia and cytokines IL-4 and IL-5 what was associated with prolonged improvement in the clinical signs, especially with a regression of hypertrophic mucosa (9).

Various bone substitutes have been evaluated at the expense of your ability to promote bone regeneration in the maxillary Sinus floor lifting and be biocompatible, i.e. not induce undesirable effects and be good agents and osteoindutores osteoconductive. Among the biomaterials are evaluated the bovine and synthetic Hidroxiapatitas whose results for bone augmentation on the floor of the maxillary sinus are favorable (10).

Schmitt et al. (11) conducted a study to compare clinical and histological features after maxillary sinus elevation with beta calcium triphosphate BoneCeramic®, made from inorganic bovine bone Bio-Oss®, cancellous bone graft mineralized Zimmer pure® or autogenic bone. All fill biomaterials had good tissue and integrity regarding osteoconductive properties. The results showed that the largest amount of new bone formed is the autogenic,

which ranks with the best bone filler. However, all tested showed similar results and materials suitable for maxillary Sinus floor elevation.

In the production of Osteogen the physical characteristics and chemical aspects are kept in your natural state $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ whose properties are similar to that of human bone (12). Biopsies were performed in grafted sites with osteogen after 6 months and formação were observed around the bone biomaterial particles (13).

The predictability of dental implants inserted simultaneously the reconstruction of maxillary sinus with a mixture of synthetic hydroxyapatite (Osteogen®) and autogenic bone at a ratio of 1:1 was evaluated through clinical and imaginology analyses on a period of 10 years. The degree of survival and success rate were 98.05% and 94.85% respectively. Thus it was shown that this modality of treatment can safely be held (14).

Because the membrane of the maxillary sinus to be associated with therapeutic procedures in implant dentistry and be involved in bone graft in maxillary sinus elevation, this study proposes through analysis of tomographic images CBCT, evaluate the thickness of Sinus membrane after graft with two hidroxiapatites and administration of Budesonide 50 mcg topical intranasal.

MATERIALS E METHODS

The research was developed in the surgical block of the course of professional master's degree in implantodontia in the department of dentistry of the Papal Catholic University of Minas Gerais in Belo Horizonte and approved for the ethics committee under the number 2.193.776.

Study design

A prospective, cross-sectional, observational, clinical study was performed using tomographic images obtained by the angiographic beam of the CT scanner at the surgery, at 15 days and 180 days after grafting as a protocol of the Master's Degree in Implant Dentistry PUC Minas. 29 patients who were candidates for oral rehabilitation through implants submitted to maxillary breast lift by lateral window technique. The identical drug protocol for all patients was composed of Amoxicillin 875 mg associated with Clavulanate Potassium 125 mg twice daily, Dexamethasone 4 mg one tablet 12 hours before and another 1 hour after surgery. As a local therapy the patients were divided into two groups: Group 1 additional administration of Budesonide 50 mcg intranasal with initiation of administration 2 days

before and ending 15 days after the procedure, distributed as follows regarding the graft material: 10 patients received synthetic hydroxyapatite (Osteogen®) 6 patients received bovine hydroxyapatite (Bio-Oss®) and Group 2 without the use of budesonide 6 patients received synthetic hydroxyapatite (Osteogen®) and 7 patients bovine hydroxyapatite (Bio-Oss®).

Inclusion criteria

Records with complete documentation of patients already selected for maxillary sinus lift surgery with initial tomography, 15 days and final 180 days and submitted to maxillary sinus lift with hydroxyapatite grafts performed at the Department of Dentistry of the Pontifical Catholic University of Minas Gerais.

Exclusion criteria

- a) absence of full documentation of the case;
- b) interruption of medication;
- c) postoperative complications.

Evaluation and analysis of tomographic images

Computed tomography images were evaluated for sinus membrane height, graft volume, and the type of biomaterial used after maxillary sinus elevation in order to correlate the membrane thickness with its intrinsic homeostatic return potential T0 between the two times (T1 15 days and T2 180 days).

The axial images are acquired in sectional and panoramic cuts with a gap between the sectional sections of 1 mm. These were saved in DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) format. Coronal, axial and sagittal reconstructions were performed and imported into the software Osirix MD® 6.5 (Pixmeo Geneva, Switzerland), which has tools to perform measurements of anatomical structures. An experienced and calibrated radiologist performed the delimitation of the structures and their due measurements.

Three equidistant points were marked above the graft. Three measurements of height were then obtained in millimeters in periods T1 and T2. Measurements were made from these points to the upper margin of the sinus membrane. Figures 1 and 2 show the delineations of

the sinus membrane for the measurement of millimeters in the Bio-Oss® and Osteogen® samples in the T1 and T2 periods.

The volume of the graft was manually delimited and the program defined by its semi-automatic method its value. Figures 3 and 4 show the bone spine boundaries to measure the volume in cm³ in the Bio-Oss® and Osteogen® samples in the T1 and T2 periods.

According to this methodology were measured:

- a) sinus membrane thickness in the periods T0, T1 and T2;
- b) graft volume in 15 days employing Bio-Oss® with and without administration of Budesonide;
- c) graft volume in 15 days using Osteogen® with and without administration of Budesonide;
- d) bone volume formed in 180 days using Bio-Oss® with and without administration of Budesonide;
- e) bone volume formed in 180 days using Osteogen® with and without administration of Budesonide.

Statistical analysis

Membrane height data were submitted to the Kolmogorov-Smirnov normality test, which showed a normal distribution. According to this hypothesis, the paired T test was used to relate the differences of means observed in the measurements made before and after the same treatment, T0, T1 and T2. Graft volumes data were submitted to the Anderson-Darling normality test, which infer that the data do not have normal distribution. The non-parametric Wilcoxon test was then performed, which returned evidence of difference between the two samples. The Pearson correlation test was used to correlate the height of the membrane with the bone volume to verify the degree of relationship between the two variables.

RESULTS

Thirty-six tomographic images were obtained before surgery (T0), 15 (T1) and 180 days after surgery (T2). The images obtained from the sinus membranes were evaluated at T0, T1 and T2 times. Tables 1 and 2 show the measurements of membrane height in millimeters and bone volume in cm³ in periods T1 and T2 in the groups with and without administration of Budesonide.

Membrane height data were submitted to the Kolmogorov-Smirnov normality test, whose value was higher than the 0.05 significance level ($p = 0.1675$), which showed a normal distribution of the data. Thus, the paired T test was performed to relate the differences of the means observed in the measurements made before and after the same treatment, T0, T1 and T2. The T-test returned a p-value lower than the significance level of 0.05 ($p = 0.003$) which shows significant differences between the periods. Graft volumes data were submitted to the Anderson-Darling normality test, whose value was lower than the 0.05 significance level ($p = 0.0106$), which indicates that the data do not have a normal distribution. The non-parametric Wilcoxon test was then performed, which returned a p-value lower than the significance level of 0.05 ($p = 0.0004$), so there is evidence of difference between the two samples. The correlation between the height of the membrane and the volume of the graft by the Pearson correlation coefficient. The value of 0.497 showed moderate positive correlation so that reduction of graft volume was related to membrane reduction.

DISCUSSION

The objective of the study was to show data about sinus membrane behavior after maxillary sinus lift, that is, the intrinsic membrane potential to return to the homeostatic state after surgical trauma caused by elevation of the floor of the maxillary sinus (13) under administration of intra nasal budesonide.

Previous studies have reported that inflammatory processes such as chronic rhinosinusitis, nasal polyps and allergic reactions can cause membrane thickening (14). Thus, it is assumed that the transient inflammatory reaction caused by surgery may be one of the factors responsible for the increase. In the present study a reduction of the membrane height between T1 and T2 was demonstrated and this difference was statistically significant $p < 0.05$ for both groups.

Pignataro et al. (13) emphasized that the prescription for the prevention and treatment of transient inflammation and management of symptoms caused by surgery is the administration of preoperative antibiotics and topical corticosteroid administration postoperatively. Due to the effectiveness of Budesonide in the treatment of chronic rhinosinusitis and nasal polyps evidenced with decreased facial pain, improved respiratory flow, and especially decreased nasal polyp thickness and membrane thickness, this medication was chosen for the management of the inflammatory reaction and return to the homeostasis state of the sinus membrane.

In this context, reduction of sinus membrane thickness in the group with Budesonide administration could be evidenced, although there was no significant difference between the groups. However, Rawal et al. (15) emphasized the importance of the administration of Budesonide in the control of the remission of inflammatory symptoms and ensure the permeability of the maxillary ostium.

A study by Artzi et al. (16) demonstrated that bone formation between bovine hydroxyapatite has a greater potential for bone formation than synthetic hydroxyapatite. Considering the periods of t1 and t2, there was a significant reduction in graft volume for both groups, and when compared, showed a percentage of similar reductions. It soon emphasizes that Budesonide does not interfere with this reduction process. It was found that Bio-Oss® obtained greater bone volume formation than Osteogen®. In addition, the influence of the biomaterial on the membrane should be disregarded because there are no reports in the literature about this fact and an important aspect of hydroxyapatite is to be bioinert. In this study a moderate positive correlation was demonstrated, so that the Graft Volume reduction (cm³) accompanies the membrane reduction (mm).

Morphological regeneration of the maxillary sinus membrane after surgical injury occurs within 12 weeks, but the complete functional recovery of mucociliary activity is indeterminate. The sinus membrane homeostasis is related to the proper functioning of the maxillary sinus drainage process, its integrity tends to maintain the proper frequency and direction of the cilia, which promotes a good drainage flow of the maxillary sinus, preventing obstruction of the maxillary ostium and the occurrence of inflammatory disorders (17).

CONCLUSION

Based on the findings of the present research it can be concluded that:

- a) prior application of Budesonide suggests creating a favorable environment for the membrane repair process in maxillary sinus lift surgery;
- b) the biomaterials used in the study presented efficiency in the process of bone reconstruction.

REFERENCES

1. Lin YH, Yang YC, Wen SC, Wang HL. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during lateral window sinus augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 2016 May;27(5):612-7.
2. Nolan PJ, Freeman K, Kraut RA. Correlation between schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: A retrospective evaluation of 359 augmented sinus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jan;72(1):47-52.
3. Aimetti M, Massei G, Morra M, Cardesi E, Romano F. Correlation between gingival phenotype and schneiderian membrane thickness. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 Nov-Dec;23(6):1128-32.
4. Janner SFM, Caversaccio MD, Dubach P, Bornstein MM. Characteristics and dimensions of the schneiderian membrane: a radiographic analysis using cone beam computed tomography in patients referred for dental implant surgery in the posterior maxilla. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Mar;22(12):1446-53.
5. Cakur B, Sümbüllü MA, Durna D. Relationship among schneiderian membrane, underwood's septa and the maxillary sinus infection border. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013 Feb;15(1):83-7.
6. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995 Feb;20(1):26-30.
7. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol.* 1998 May-Jun;12(3):183-9.
8. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, Saban Y, Gilain L, Prades JM, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Apr;127(4):447-52.
9. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodoulopoulos P, Lamkioued B, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope.* 2002 May;112(5):858-64.
10. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton MW. Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg.* 2005 Nov;16(6):981-9.

11. Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros® e osso autógeno. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2013 May;24(5):576-85.
12. Stephan EB, Jiang D, Lynch S, Bush P, Dziak R. Anorganic bovine bone support osteoblastic cells attachment and proliferation. *Journal of Periodontology*, v.70, p. 364-369, 1999.
13. Whittacker JM, James RA, Lozada J, Cordava C, Garey DJ. Histological response and clinical evaluation of heterograft and allograft material in the elevation of the sinus for preparation of endosteal dental implants sites. Simultaneous sinus elevation and root form introduction: an eight month autopsy report. *Journal of Oral Implantology*. v.15, pp. 141-144, 1989.
14. Manso M, Wassal T. A 10-year longitudinal study of 160 implants simultaneously installed in severely atrophic posterior maxillas grafted with autogenous bone and a synthetic bioactive resorbable graft. *Implant Dent.* 2010;19(4):351-60.
15. Pignataro L, Mantovani M, Torretta S, Felisati G, Sambataro G. ENT assessment in the integrated management of candidate for maxillary sinus lift. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008 Jun;28(3):110-9.
16. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topic steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology.* 1992 Jun;30(2):103-12.
17. Rawal RB, Deal AM, Ebert CS Jr, Dhandha VH, Mitchell CA, Hang AX, et al. Post-operative budesonide irrigation for patients with polyps: a blinded, randomized controlled trial. *Rhinology.* 2015 Sep;53(3):227-34.

Table 1. Group with administration of budesonide

Types of graft	Membrane T0 mm	Membrane T1 mm	Membrane T2 mm	Volume T1 cm ³	Volume T2 cm ³
Osteogen	0,10	1,72	1,70	1,75	1,74
Osteogen	0,10	0,32	0,30	2,88	2,86
Osteogen	0,10	1,66	1,66	0,39	0,30
Osteogen	0,10	0,82	0,69	1,99	1,74
Osteogen	0,10	0,90	0,86	1,90	1,70
Osteogen	0,10	1,13	1,01	2,05	1,93
Osteogen	0,10	1,88	0,69	1,51	1,48
Osteogen	0,10	1,59	0,90	1,37	1,35
Osteogen	0,10	0,16	0,16	1,94	1,64
Osteogen	0,10	0,84	0,69	1,68	1,48
Bio-Oss	0,10	2,04	1,66	1,56	1,49
Bio-Oss	0,10	0,24	0,19	1,4	1,33
Bio-Oss	0,10	2,14	1,76	1,15	1,11
Bio-Oss	0,10	1,10	0,89	2,10	2,01
Bio-Oss	0,10	0,95	0,85	1,97	1,87
Bio-Oss	0,10	2,01	1,64	2,21	2,10

Table 2. Group without administration of budesonide

Types of graft	Membrane T0 mm	Membrane T1 mm	Membrane T2 mm	Volume T1 cm ³	Volume T2 cm ³
Osteogen	0,10	1,40	1,21	3,31	3,09
Osteogen	0,10	1,04	0,68	1,60	1,20
Osteogen	0,10	2,02	1,26	1,73	1,45
Osteogen	0,10	1,70	0,81	0,71	0,52
Osteogen	0,10	1,22	0,65	2,01	1,38
Osteogen	0,10	1,04	0,54	3,20	3,22
Bio-Oss	0,10	0,95	0,61	3,49	3,38
Bio-Oss	0,10	1,09	0,39	5,30	4,90
Bio-Oss	0,10	1,47	1,09	3,29	2,67
Bio-Oss	0,10	0,72	0,71	2,33	2,31
Bio-Oss	0,10	2,50	0,87	1,93	0,90
Bio-Oss	0,10	0,45	0,25	2,57	2,25
Bio-Oss	0,10	0,93	0,93	2,88	3,08

PICTURE'S DESCRIPTION

Figure 1. Delineation of sinus membrane to measure in millimeters. A) Sinus membrane height at T1 with Bio-Oss®; B) Sinus membrane height at T2 with Bio-Oss®.

Figure 2. Delineation of sinus membrane to measure in millimeters. A) Sinus membrane height in T1 with Osteogen®; B) Sinus membrane height at T2 with Osteogen®.

Figure 3. Delineation of bone amount to measure the volume in cm³. A) Graft volume in T1 with Bio-Oss® B) Graft volume in T2 with Bio-Oss®.

Figure 4. Delineation of bone amount to measure volume in cm³. A) Graft volume in T1 with Osteogen®; B) Volume of the T2 graft with Osteogen®.

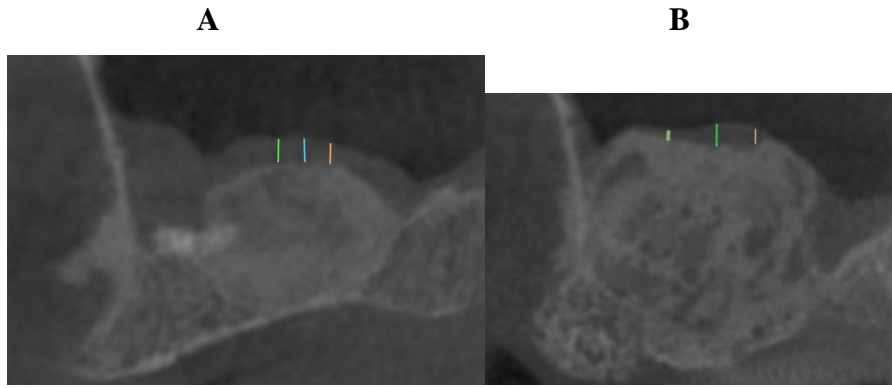


Figure 1

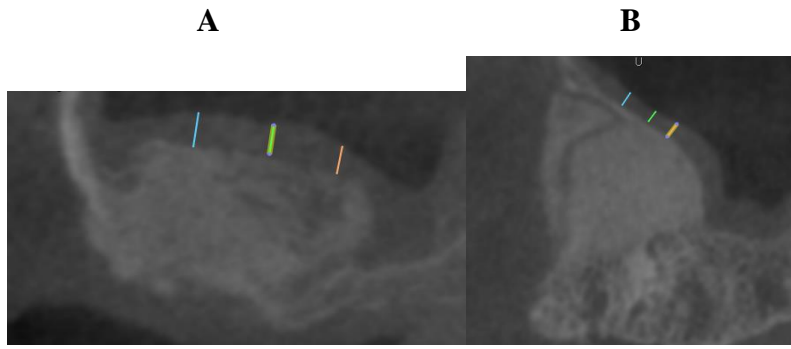


Figure 2

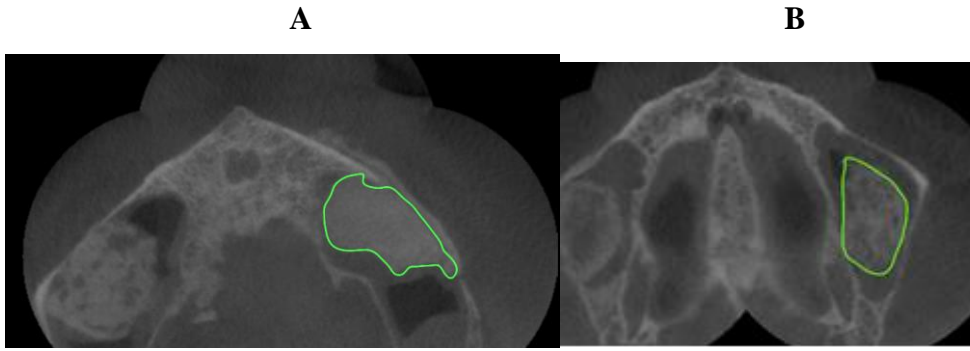


Figure 3

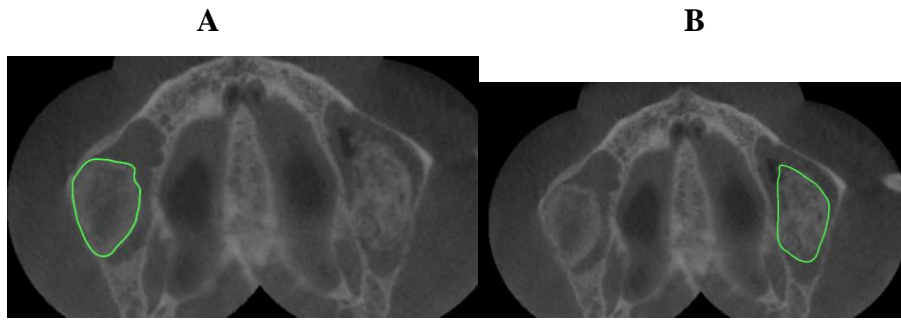


Figure 4

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação prévia de Budesonida pareceu criar um ambiente favorável para o processo de reparo da membrana na cirurgia de elevação de seio maxilar.

A reconstrução óssea do seio maxilar utilizando dois tipos de biomateriais utilizados no estudo apresentou ser eficientes no processo de regeneração óssea. Entretanto, mais estudos devem ser realizados a fim de avaliar a real associação do enxerto com a membrana sinusal.

REFERÊNCIAS

- AIMETTI, M. et al. Correlation between gingival phenotype and schneiderian membrane thickness. **The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, v.23, n.6, p. 1128-1132, Nov./Dec. 2008.
- ARTZI, Z. et al. Histopathological morphometric evaluation of 2 different hydroxyapatite-bone derivatives in sinus augmentation procedures: a comparative study in humans. **Journal of Periodontology**, v.72, n.7, p. 911-920, July 2001.
- ARTZI, Z.; NEMCOVSKY, C.E.; DAYAN, D. Nonceramic hydroxylapatite bone derivative in sinus augmentation procedures: clinical and histomorphometric observations in 10 consecutive cases. **The International Journal of Periodontics and Restorative**, v.23, n.4, p. 381-389, Aug. 2003.
- BHALLA, R.K.; PAYTON, K.; WRIGHT, E.D. Safety of budesonide in saline sinonasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis with polyps: lack of significant adrenal suppression. **Journal Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v.37, n.6, p. 821-825, Dec. 2008.
- CAKUR, B.; SUMBULLU, M.A.; DURNA, D. Relationship among schneiderian membrane, underwood's septa and the maxillary sinus infection border. **Clinical Implant Dentistry Related Research**, v.15, n.1, p. 83-87, Feb. 2013.
- CARMELI, G. et al. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. **Clinical Oral Implants Research**, v.22, n.1, p. 78-82, Jan. 2011.
- EPPLEY, B.L. et al. Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.16, n.6, p. 981-989, Nov. 2005.
- GARCIA-DENCHE, J.T. et al. Membranes over the lateral window in sinus augmentation procedures: a two-arm and split-mouth randomized clinical trials. **Journal of Clinical Periodontology**, v.40, n.11, p. 1043-1051, Nov. 2013.
- GRIFFA, A. et al. Mucociliary function during maxillary sinus floor elevation. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.21, n.5, p. 1500-1502, Sept. 2010.
- JANKOWSKI, R. et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. **Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v.127, n.4, p. 447-452, Apr. 2001.
- JANNER, S.F.M. et al. Characteristics and dimensions of the schneiderian membrane: a radiographic analysis using cone beam computed tomography in patients referred for dental implant surgery in the posterior maxilla. **Clinical Oral Implants Research**, v.22, n.12, p. 1446-1453, Mar. 2011.

JOHN, H.D.; WENZ, B. Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. **International Journal of oral and Maxillofacial Implants**, v.19, n.2, p. 199-207, Mar./Apr. 2004.

KOSUGI, E.M. et al. Topical therapy with high-volume budesonide nasal irrigations in difficult-to-treat chronic rhinosinusitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.82, n.2, p. 191-197, Mar./Apr. 2016.

LAVIGNE, F. et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. **The Laryngoscope**, v.112, n.5, p. 858-864, May 2002.

LILDHOLDT, T. et al. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, v.20, p. 26-30, June 1994.

LIN, Y.H. et al. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during lateral window sinus augmentation. **Clinical Oral Implants Research**, v.27, n.5, p. 612-617, May 2016.

LUTZ, R. et al. Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft – a 5 year retrospective study. **Clinical Oral Implant Research**, v.26, n.6, p. 644-648, June 2015.

MANGANO, C. et al. A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histological study in humans. **International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, v.18, n.1, p. 23-30, Jan./Feb. 2003.

MANGANO, C. et al. Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic Hydroxyapatite and bovine-derived hydroxyapatite: a comparative and histologic study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, v.22, n.6, p. 980-986, Nov./Dec. 2007.

MANSO, M.; WASSAL, T. A 10-year longitudinal study of 160 implants simultaneously installed in severely atrophic posterior maxillas grafted with autogenous bone and a synthetic bioactive resorbable graft. **Implant Dentistry**, v.19, n.4, p. 351-360, Aug. 2010.

MORENO VAZQUEZ, J.C. et al. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: Guidelines for prevention and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.72, n.5, p. 892-901, May 2014.

NOLAN, P.J.; FRREMAN, K.; KRAUT, A. Correlation between schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: A retrospective evaluation of 359 augmented sinus. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.72, n.1, p. 47-52, Jan. 2014.

PIATTELLI, M. et al. Bone reaction to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histology long-term report of 20 cases in humans.

International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, v.14, n.6, p. 835-840, Nov./Dec. 1999.

POMMER, B. et al. Effect of maxillary sinus floor augmentation on sinus membrane thickness in computed tomography. **Journal of Periodontology**, v.83, n.5, p. 551-556, May 2012.

QVARNBERG, Y. et al. Influence of topic steroid treatment on maxillary sinusitis. **Rhinology**, v.30, n.2, p. 103-112, 1992.

RAWAL, R.B. et al. Post-operative budesonide irrigation for patients with polyps: a blinded, randomized controlled trial. **Rhinology**, v.53, n.3, p. 227-234, Sept. 2015.

RONQ, Q. et al. Effect of schneiderian membrane on the formation of bone after lifting the floor of the maxillary sinus: an experimental study in dogs. **British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v.53, n.7, p. 607-612, Sept. 2015.

SARTORI, S. et al. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. **Clinical Oral Implants Research**, v.14, n.3, p. 369-372, June 2003.

SCHMITT, C.M. et al. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros® e osso autógeno. A randomized controlled clinical trial. **Clinical Oral Implants Research**, v.24, n.5, p. 576-585, May 2013.

SCHWARZ, L. et al. Risk factor of membrane perforation and postoperative complications in sinus floor elevation surgery: Review of 407 augmentation procedures. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.73, n.7, p. 1275-1282, July 2015.

SEIBERLING, K.A. et al. Effect of intranasal budesonide irrigations on intraocular pressure. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v.3, n.9, p. 704-707, Sept. 2013.

SNIDVONGS, K. et al. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v.27, n.3, p. 221-233, May/June 2013.

SUL, S.H. et al. Histologic changes in the maxillary sinus membrane after sinus membrane elevation and the simultaneous insertion of dental implants without the use of grafting materials. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v.105, n.4, p. e1-e5, Apr. 2008.

SU-GWAN, K.; HAK-KYUN, K.; SUNG-CHUL, L. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss®) for bone regeneration in rats. **Journal of Craniomaxillofacial Surgery**, v.29, n.5, p. 282-288, Oct. 2001.

STEPHAN, E.B. et al. Anorganic bovine bone support osteoblastic cells attachment and proliferation. **Journal of Periodontology**, v.70, p. 364-369, 1999.

TOS, M. et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. **American Journal of Rhinology**, v.12, n.3, p. 183-189, May/June 1998.

VALENZUELA, C.L. et al. Análisis ultraestructural de la formación ósea en relación con el OsteoGen®. **Avances en Periodoncia e Implantología Oral**, v.14, n.1, p. 29-36, Abr. 2002.

WHITTACKER, J.M. et al. Histological response and clinical evaluation of heterograft and allograft material in the elevation of the sinus for preparation of endosteal dental implants sites. Simultaneous sinus elevation and root form introduction: an eight month autopsy report. **Journal of Oral Implantology**, v.15, p. 141-144, 1989.

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP PUC Minas

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE MINAS GERAIS -
PUCMG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da espessura da membrana do seio maxilar após enxerto sinusal correlacionada a diferentes fatores anatômicos sob administração de budesonida

Pesquisador: RICARDO ALEXANDRE GANDRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 65968317.4.0000.5137

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.193.776

Apresentação do Projeto:

Este estudo propõe avaliar as transformações dimensionais da membrana sinusal sob administração de budesonida após sua elevação e inserção de um biomaterial, Bio-Oss® e BoneCeramic®, através de análise tomográfica. Serão avaliados 20 pacientes, sendo 10 pacientes com administração de budesonida tópica intranasal e 10 pacientes sem seu uso. A amostra será categorizada da seguinte forma: Grupo 1, com 5 pacientes com utilização de Bio-Oss® e 5 pacientes com utilização de BoneCeramic® e utilização de Budesonida 50 mcg intranasal; Grupo 2, com 5 pacientes com utilização de Bio-Oss® e 5 pacientes com utilização de BoneCeramic® sem utilização de Budesonida. Sessenta imagens tomográficas serão obtidas por meio de tomógrafo cone beam CBTC, obtidas antes da cirurgia (T0), 15 (T1) e 180 dias após a cirurgia (T2). As imagens obtidas das membranas sinusais serão avaliadas pelo software Ozirix MD® Imaging Software 6.5. Estima-se que o uso da Budesonida pode promover o restabelecimento homeostático ideal da membrana sinusal com otimização da quantidade óssea regenerada devido à diminuição do processo inflamatório local.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar por meio de tomografia computadorizada de feixes cônicos o efeito do uso de corticoide

Endereço: Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228

Bairro: Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3319-4517

Fax: (31)3319-4517

E-mail: cep.proppg@pucminas.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE MINAS GERAIS -
PUCMG



Continuação do Parecer: 2.193.776

tópico intranasal na espessura da membrana sinusal.

Objetivos Secundários:

Avaliar por meio de tomografia computadorizada de feixes cônicos a espessura da membrana sinusal em três períodos: antes do levantamento de seio maxilar (T0), 15 dias (T1) e 180 dias (T2), após o enxerto sinusal utilizando Bio-Oss® e BoneCeramic® com e sem a administração de corticoide tópico de aplicação nasal budesonida. Comparação da espessura da membrana sinusal entre os pacientes que fizeram uso da budesonida e os que não fizeram.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Permanência das condições morfológicas da membrana sinusal avaliadas previamente ao procedimento de enxerto sinusal.

Benefícios: Constatar a otimização da regeneração óssea bem como a espessura da membrana sinusal ideal aos padrões da fisiologia normais do seio maxilar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

ndn.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e estão de acordo com as normas vigentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:


Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_868639.pdf	10/07/2017 10:17:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeconsentimentolivre esclarecido.doc	10/07/2017 10:16:45	RICARDO ALEXANDRE GANDRA	Aceito

Endereço: Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228

Bairro: Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.proppg@pucminas.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE MINAS GERAIS - 
PUCMG

Continuação do Parecer: 2.193.776

Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodecompromisso.pdf	08/05/2017 09:53:13	RICARDO ALEXANDRE GANDRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetedepesquisa.pdf	20/03/2017 14:57:32	RICARDO ALEXANDRE GANDRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	20/03/2017 14:37:31	RICARDO ALEXANDRE GANDRA	Aceito

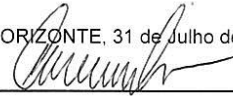
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 31 de Julho de 2017



Assinado por:
CRISTIANA LEITE CARVALHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228
Bairro: Coração Eucarístico CEP: 30.535-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3319-4517 Fax: (31)3319-4517 E-mail: cep.proppg@pucminas.br

ANEXO B - Termo de Compromisso Radius Odonto

RADIUS
odonto

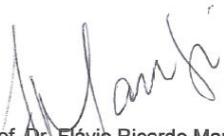
TERMO DE COMPROMISSO

Eu, Flávio Ricardo Manzi portador do RG: 24,28,706-9, CPF: 263,127,528-44, proprietário da clínica Radius – Documentação Odontológica e Radiodiagnóstico LTDA, localizada na rua dos Goitacazes número 103, 18º andar – salas 1801-1803, centro, na cidade de Belo Horizonte – MG, me comprometo a realizar os exames tomográficos da pesquisa intitulada **Análise da espessura da membrana do seio maxilar após enxerto sinusal correlacionada a diferentes fatores anatômicos sob administração de budesonida**, com autor o aluno de mestrado acadêmico em clínicas odontológicas Ricardo Alexandre Gandra RG: MG-8.551.751 CPF: 012.923.706-02, número de matrícula 010103508300 e orientador o Professor Doutor Frank Ferreira Silveira.

Vale ressaltar que os exames solicitados e indicados para pesquisa serão realizados em dia de curso de Especialização em Radiologia Odontológica que coordeno do IPSEMG e IES, com finalidade acadêmica e aprendizado e, quando o paciente possuir, convênio médico / odontológico. Em casos que o paciente não tiver condições financeiras de arcar os custos do exame, este será pago pelos pesquisadores da pesquisa.

Belo Horizonte, 10 de abril de 2017.

08.929.634/0001-35
RADIUS - DOCUMENTAÇÃO ODONTOLÓGICA
E RADIODIAGNÓSTICO LTDA
R. Goitacazes, 103 - 18º Andar - Sala 1801
Bairro Centro - CEP: 30.190-910
BELO HORIZONTE - MINAS GERAIS


Prof. Dr. Flávio Ricardo Manzi
Sócio proprietário da Radius
Radius-Documentação Odontológica
e Radiodiagnóstico Ltda.
R.T: Dr. Prof. Flávio Manzi
CROMG 35101

31 2531 3787

Rua Goitacazes, 103 - Salas 1801 a 1803
Centro - Belo Horizonte - MG

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

N.º Registro CEP: CAAE:

Título do Projeto: Análise da espessura da membrana do seio maxilar após enxerto sinusal correlacionada a diferentes fatores anatômicos sob administração local de budesonida.

Prezado Senhor (a), XXXXXX

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará dois biomateriais utilizados na técnica de Levantamento de Seio Maxilar sob administração de budesonida intranasal, a ser realizado na clínica de mestrado profissional em implantodontia da PUC MINAS. Será realizado uma abertura na parede lateral do seio maxilar e sindesmotomia da membrana sinusal, o que possibilita a inserção do biomaterial escolhido através de sorteio aleatório entre os biomateriais bem como o uso de Budesonida. Essa cirurgia e os biomateriais utilizados nessa pesquisa, Bio-Oss® e o BoneCeramic®, terão o custo arcado pelo pesquisador. A sequência do tratamento que diz respeito ao custo da instalação dos implantes bem como as próteses serão de responsabilidade do paciente realizada na mesma instituição da cirurgia supracitada. Você foi selecionado(a) porque se enquadra dentro dos pré-requisitos exigidos à pesquisa e por ter características que consideramos necessárias para realização do estudo, logo venho por meio desta convidá-lo a participar desse estudo, que consiste em se submeter ao procedimento cirúrgico de levantamento de seio maxilar e autorizar o acesso aos seus exames tomográficos a ser realizados na clínica Radius – Documentação Odontológica e Radiodiagnóstico LTDA.

Este Termo de Consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

O objetivo desse estudo é avaliar por meio de tomografias computadorizadas, a estabilidade dimensional dos biomateriais Bio-Oss® e BoneCeramic® sob administração de budesonida na elevação do assoalho do seio maxilar.

Se concordar em participar deste estudo você assinará esse termo consentindo se submeter ao procedimento e permitindo o uso dos exames realizados como fonte de informação para a pesquisa.

Riscos e desconfortos

Todo procedimento cirúrgico envolve riscos de complicações trans e pós-operatórias que dependem tanto do procedimento em si quanto do paciente. Para minimizar estes riscos faz-se de suma importância uma anamnese detalhada e um planejamento cirúrgico bem definido. Seguindo esses critérios os riscos são minimizados. Há também o risco relativo ao resultado obtido. Embora os biomateriais estudados estejam fundamentados no estado da arte atual, ainda há a necessidade de mais estudos longitudinais que garanta previsibilidade dos mesmos. Sendo assim, pode haver perda parcial ou total do enxerto em seio maxilar.

Todos os cuidados inerentes a radiação ionizante, serão devidamente controlados de forma adequada dentro do princípio de ALARA e das normas de proteção radiológica. Os exames serão realizados de acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e PORTARIA Nº 453 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Sua participação é muito importante e voluntária e, conseqüentemente, não haverá pagamento por participar desse estudo.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação em todas as fases da pesquisa, e quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa. Você poderá se recusar a participar ou a responder algumas das questões a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal se esta for a sua decisão. Todo

material coletado durante a pesquisa ficará sob a guarda e responsabilidade do pesquisador responsável pelo período de 5 (cinco) anos e, após esse período, será destruído.

Benefícios

A perda dos dentes gera grande desconforto e muitas vezes constrangimento ao indivíduo. Associada à perda dental está a reabsorção óssea principalmente na maxila. Essa condição clínica muitas vezes inviabiliza a reabilitação oral com implantes osseointegráveis. Nessa perspectiva considera-se que este estudo tem grande potencial de gerar bem estar e qualidade de vida aos indivíduos participantes. Do ponto de vista dos objetivos da pesquisa existe o benefício da contribuição científica em relação à técnica, biomateriais e medicações estudadas.

A participação na pesquisa não acarretará gasto para você, sendo totalmente gratuita. O conhecimento adquirido com esta pesquisa poderá beneficiar você, bem como outros seres humanos, com informações e orientações futuras em relação à estabilidade dimensional dos biomateriais estudados na técnica de levantamento de seio maxilar.

Para todos os participantes, em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, será observada, nos termos da lei, a responsabilidade civil.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Ricardo Alexandre Gandra

Departamento de Odontologia

Av. Dom José Gaspar, 500 - Fone: 3319-4517 - Fax: 3319-4517

CEP 30535.610 - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, coordenado pela Prof.^a Cristiana Leite Carvalho, que poderá ser contatado em caso de questões éticas, pelo telefone 3319-4517 ou e-mail cep.proppg@pucminas.br.

O presente termo será assinado em 02 (duas) vias de igual teor.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data:

Eu, XXX XXX comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança.

Assinatura do pesquisador

Data: