

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/08/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

EDUARDO DALLAZEN

**Avaliação comparativa entre Endobon® e enxerto
autógeno em seio maxilar humano:
análise histomorfométrica, imunohistoquímica e Micro-CT**

**Araçatuba
2022**

EDUARDO DALLAZEN

**Avaliação comparativa entre Endobon® e enxerto
autógeno em seio maxilar humano:
análise histomorfométrica, imunohistoquímica e Micro-CT**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial).

Orientador: Prof. Associado Eduardo Hochuli-Vieira

Coorientador: Dr. Rodrigo dos Santos Pereira

**Araçatuba
2022**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

D136a Dallazen, Eduardo.
Avaliação comparativa entre Endobon® e enxerto
autógeno em seio maxilar humano: análise
histomorfométrica, imunohistoquímica e Micro-CT /
Eduardo Dallazen. – Araçatuba, 2022
63 f. : il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Eduardo Hochuli-Vieira.
Coorientador: Prof. Rodrigo dos Santos Pereira

1. Seio maxilar 2. Transplante ósseo
3. Imuno-histoquímica I. T.

Black D7
CDD 617.64

Ana Claudia M. Grieger Manzatti CRB-8/6315

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, bem mais precioso cedido por Deus, alicerce e porto seguro para que os sonhos profissionais se realizem.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus por permitir minha existência e pelas bênçãos que são constantes em minha vida. A fé deu sentido ao trabalho e fez com que ele fosse executado com amor ao próximo.

Ao meu orientador Prof. Ass. Eduardo Hochuli-Vieira, pela honra de poder ser orientado por um dos maiores nomes da Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do nosso país. Agradeço por ter confiado em mim para realizar essa pesquisa e estar sempre disponível para me mostrar o melhor caminho a ser seguido durante o mestrado. Tenho profunda admiração pela qualidade e ética com que conduz seus trabalhos. Além disso é uma pessoa de caráter ímpar com quem desejo continuar trabalhando em todas as oportunidades que a vida me der.

Ao Prof. Ass. Leonardo Perez Faverani que me acolheu desde os primeiros dias em Araçatuba, considerando-me como amigo, sempre estando à disposição para me ajudar profissional e pessoalmente em tudo que precisei durante o mestrado. A excelência na pesquisa, no ensino e no atendimento clínico só é conquistada por aqueles que se dedicam ao máximo e posso dizer seguramente que o senhor é exemplo de dedicação para com todos que o cercam.

Ao Dr. Rodrigo Santos Pereira por idealizar e coorientar minha dissertação estando sendo disponível para auxiliar o desenvolvimento das etapas deste trabalho

À Prof^a. Roberta Okamoto por todo apoio concedido disponibilizando todo suporte humano e material para o desenvolvimento deste trabalho além de representar uma fonte conhecimento inigualável.

Ao Dr. Raphael Capelli Guerra e Dr. Elton Carlos Pichotano por darem suporte as etapas clínicas desenvolvidas nesse trabalho e serem cirurgiões de referência na Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial brasileira.

À toda família Dallazen e Garcia por me apoiar em todos os momentos e, entendendo os momentos que me ausentei do convívio familiar. Sendo necessários infinitos agradecimentos a meu pai e exemplo profissional Paulo Miguel Dallazen, minha mãe Neusa Maria Garcia Dallazen que é exemplo de dedicação e carinho e meus irmãos que tanto me incentivam, Guilherme Dallazen, Paula Ângela Dallazen e

Gisele Dallazen, bem como seus atuais esposos e esposa Aline Del Pintor Dallazen, Jair Biatto e Sandro Augusto Bernardo.

À minha namorada Mariana Elias Queiroz pelos momentos de amor e companheirismo nos últimos 10 anos que nos fazem seguir na mesma direção. Compartilhar meus sonhos contigo faz com que eles tornem realidade com mais facilidade. Ter você do meu lado durante o mestrado deixou ele mais leve pois em todas as dificuldades você estava do meu lado me dando apoio e incentivo.

Aos meus amigos da pós-graduação Anderson Maikon de Souza Santos, Cristian Statkievcz, Bruno Coelho Mendes, Tiburtino José de Lima Neto, Willian Phillip, Leonardo Delanora, Barbara Rios, Matheus Paveslki, Stefany Barbosa, João Matheus Fonseca e Santos, Mirela Carolina Silva que convivendo pude admirar pelo profissionalismo e dedicação, meus sinceros agradecimentos pelo compartilhamento de conhecimento.

Aos alunos de iniciação científica Gabriela Baccaro, Mileni Buzo, Victor Perinazzo Sachi, Natália Pereira Ribeiro, Monique Gonçalves, Iago Guerra, Gustavo Ribeiro, Leticia Carpaneji Paludetto que foram fundamentais para o desenvolvimento dos trabalhos executados durante o mestrado.

Aos professores do departamento de diagnóstico e cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, em especial a **Prof^a. Ana Paula Franezi Bassi** por ser um grande exemplo profissional e por todo conhecimento compartilhado durante os anos de mestrado. **Ao Prof. Francisley Ávila Souza**, por todo o acolhimento e suporte nesse período. **Ao Prof. Osvaldo Magro Filho**, pela oportunidade de aprender tanto sobre a cirurgia ortognática com este profissional que zela pelo paciente nos mínimos detalhes. **Ao Prof. Idelmo Rangel Garcia Júnior**, pela honra de desfrutar dos seus conhecimentos. **À Prof^a. Daniela Ponzoni**, que com seu jeito calmo e acolhedor sempre me ajudou nesta jornada. **À Prof^a. Alessandra Marcondes Aranega**, que me mostrou que o trabalho, quando feito com amor, é sempre maravilhoso.

Aos funcionários do departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Marco Ianner, Paulo Gratão, Renato Oliveira e Fausto Canuto pelo apoio e orientação nas etapas laboratoriais deste trabalho.

Aos funcionários do Laboratório Multiusuário em especial o técnico em microtomografia **Paulo Henrique** que foi fundamental para o desenvolvimento dessa análise. Através desses estendo meu agradecimento a todos os funcionários desta maravilhosa instituição (FOA – Unesp), que sempre me receberam com carinho e me ajudaram incansavelmente, em especial

Aos funcionários e colaboradores das instituições parceiras (Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, Hospital da Unimed Araçatuba, Hospital da Unimed Birigui.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Unesp, na pessoa do diretor **Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara**, pelo acolhimento e por proporcionar meu aprendizado durante o curso de Mestrado e pela oportunidade de poder carregar o brasão desta instituição histórica e fundamental para a Cirurgia Buco-maxilo-facial.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia desta faculdade, que na pessoa do seu coordenador, o **Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção**, não mede esforços para manter esta faculdade no seu patamar de direito. Aproveito para estender meus agradecimentos às funcionárias desta pós-graduação, **Cristiane Regina Lui Matos, Valéria de Queiroz Marcondes Zagatto, Lilian Sayuri Mada, Eduardo Moure Cícero, Camila de Abreu Rodrigues Rosa**, que sempre me atenderam com muita gentileza e solucionaram todos os meus problemas e as minhas dúvidas com muita eficiência.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, pela disponibilidade e atenção.

Aos pacientes os quais tratei durante o mestrado e em especial aos que participaram da pesquisa, pois buscando saúde contribuíram para que a ciência fosse desenvolvida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001 – pelo acreditar nos pesquisadores brasileiros e me incentivar por meio de bolsa de estudo nos primeiros meses do mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que deu fomento a essa pesquisa na qualidade de bolsa de Mestrado no Processo nº 2020/06626-2.

“Eu sou parte de uma equipe. Então, quando venço, não sou eu apenas quem vence. De certa forma termino o trabalho de um grupo enorme de pessoas.”

Ayrton Senna

DALLAZEN, E. **Avaliação comparativa entre Endobon® e enxerto autógeno em seio maxilar humano: análise histomorfométrica, imunohistoquímica e Micro-CT.** 62 f. 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2022.

RESUMO

A reabsorção óssea progressiva e a pneumatização do seio maxilar podem impedir a instalação de implantes dentais e a reabilitação protética na região posterior da maxila. Técnicas cirúrgicas para a elevação da membrana sinusal e utilização de enxertos possibilitam a reconstrução óssea desta região. O enxerto ósseo autógeno representa o padrão ouro para reconstrução de áreas com defeitos ósseos devido suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras. No entanto, por necessitar de outro sítio cirúrgico, biomateriais, tais como a hidroxiapatita derivada da cortical óssea bovina, estão sendo usadas como substituto ósseo com resultados promissores. O Endobon® representa uma opção de biomaterial com características moleculares semelhantes ao osso medular humano. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar prospectivamente o comportamento e a dinâmica do reparo ósseo do Endobon®, adicionado ou não ao osso autógeno em uma proporção de 1:1 após a realização de enxertia da região posterior de maxila pela técnica de elevação da membrana do seio maxilar em humanos. Foram incluídos 22 pacientes que totalizaram 34 seios maxilares submetidos a enxertia utilizando os três tipos de enxerto ósseo propostos nesse estudo, sendo eles Endobon® puro (END), Endobon® mais enxerto ósseo autógeno (END+AUT) e enxerto autógeno puro (AUT). Após 6 meses da enxertia foram realizadas biópsias da região enxertada e essas passaram por processamento para serem realizadas análises histomorfométrica para calcular a porcentagem de osso neoformado, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente e análises imunohistoquímica e por microtomografia computadorizada (Micro-CT). Na análise histomorfométrica foi observado 49,9% de osso neoformado no grupo AUT com diferença estatística para o grupo END+AUT que apresentou 33,2% de neoformação óssea ($P < 0,05$). Não foram observadas outras diferenças estatísticas na análise histomorfométrica. Analisando grupo END+AUT foi observado sinais histológicos e imunohistoquímicos compatíveis com menor neoformação óssea, além disso esse grupo não apresentou diferenças na Micro-CT comparado ao grupo END. Desta forma, o uso isolado do

biomaterial deve ser considerado para ganho ósseo na região posterior de maxila por meio da técnica de elevação da membrana do seio maxilar, visto que a utilização do Endobon® puro não apresentou diferenças para o grupo controle (AUT).

Palavras-chave: Seio maxilar. Transplante ósseo. Imuno-histoquímica.

DALLAZEN, E. **Comparative evaluation between Endobon® and autogenous graft in human maxillary sinus: histomorphometric, imunohistochemical and Micro-CT analyze.** 62 f. 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2022.

ABSTRACT

The progressive bone resorption and pneumatization of the maxillary sinus can prevent the placement of dental implants and prosthetic rehabilitation in the posterior region of the maxilla. Surgical techniques for sinus membrane elevation and use of grafts allow bone reconstruction of this region. Autogenous bone graft represents the gold standard for reconstruction of areas that show bone defects due to its osteogenic, osteoinductive and osteoconductive properties. However, due to the need for a second surgical site, biomaterials, such as hydroxyapatite derived from bovine cortical bone, are being used as a bone substitute with promising results. Endobon® represents a biomaterial option that has molecular characteristics similar to human medullary bone. Therefore, the objective of this study was to prospectively evaluate the behavior and dynamics of Endobon® bone repair, added or not to autogenous bone in a 1:1 ratio after grafting the posterior region of the maxilla by the membrane elevation technique of the human maxillary sinus. Twenty-two patients were included, totaling 34 maxillary sinuses undergoing grafting using the three types of bone graft proposed in this study: Endobon® (END), Endobon® plus autogenous bone graft (END+AUT) and pure autogenous graft (AUT). After 6 months of grafting, biopsies of the grafted region were performed and these underwent processing in order to allow the histomorphometric analysis to calculate the percentage of newly formed bone, connective tissue and remaining biomaterial, the immunohistochemical analysis and the computed microtomography (Micro-CT). In the histomorphometric analysis, 49.9% of new bone formation was observed in the AUT group, with a statistical difference from the END+AUT group, which presented 33.2% of new bone formation ($p < 0.05$). No other statistical differences were observed in the histomorphometric analysis. Analyzing the END+AUT group, histological and immunohistochemical signs of less bone neoformation were observed. This group did not show differences in Micro-CT compared to the END group. Thus, the isolated use of the biomaterial should be considered for bone gain in the posterior region of the

maxilla using the maxillary sinus membrane elevation technique, since the use of pure Endobon® showed no differences for the control group (AUT)

Keywords: Maxillary sinus. Bone transplantation. Immunohistochemistry.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Visão geral de um espécime biopsiado do seio maxilar enxertado com osso autógeno, demonstrando as três regiões estudadas (ASM, assoalho do seio maxilar); corado com HE, magnificação de 12,5x. 31

FIGURA 2 - Cortes histológicos observados em uma visão panorâmica (acima) exemplificando a região que está sendo observada nas imagens com aumento de 20x (abaixo) corados com hematoxilina e eosina. A. Imagens histológicas do grupo AUT evidenciando tecido ósseo lamelar com osteócitos dispostos em camadas (▪) e presença de osteoblastos na periferia próxima ao tecido conjuntivo (→). B. Imagens histológicas do grupo END evidenciando presença de tecido ósseo lamelar com osteócitos dispostos em camadas (▪), biomaterial remanescente marcado pela ausência de núcleos celulares (●) e presença de osteoblastos na periferia próxima ao tecido conjuntivo (→). C. Imagens histológicas do grupo END+AUT evidenciando tecido ósseo imaturo sem disposição em camadas dos osteócitos (+), maior presença de osteoblastos na periferia próxima ao tecido conjuntivo (→), biomaterial remanescente marcado pela ausência de núcleos celulares (●) e tecido conjuntivo altamente celularizado (◇). 36

FIGURA 3 - Gráfico comparando a média de porcentagem de tecido ósseo neoformado nas regiões apical, intermediária e leito de acordo com os grupos experimentais AUT, END e END+AUT. 38

FIGURA 4 - Gráfico comparação a média de porcentagem de tecido conjuntivo nas regiões apical, intermediária e leito de acordo com os grupos experimentais AUT, END e END+AUT. 38

FIGURA 5 - Gráfico comparando a média de porcentagem de biomaterial remanescente nas regiões apical, intermediária e leito de acordo com os grupos experimentais END e END+AUT. 39

FIGURA 6. Gráfico comparando as médias gerais de osso neoformado entre os grupos experimentais AUT, END e END+AUT. 40

FIGURA 7 - Gráfico comparando as médias gerais de tecido conjuntivo entre os grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	40
FIGURA 8 - Gráfico comparando as médias gerais de biomaterial remanescente entre os grupos experimentais END e END+AUT.	41
FIGURA 9 - Cortes histológicos corados com Hematoxilina de Harris mostrando marcação positiva de RUNX-2 nos grupos AUT (discreta), END (moderada) e END+AUT (discreta).	42
FIGURA 10 - Cortes histológicos corados com Hematoxilina de Harris mostrando marcação positiva de Osteocalcina nos grupos AUT (moderada), END (moderada) e END+AUT (moderada). Neoformação óssea mais delgada nos grupos END e END+AUT.	43
FIGURA 11 - Gráfico comparando as porcentagens de BV/TV dos grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	44
FIGURA 12 - Gráfico comparando as porcentagens de Tb.Th dos grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	44
FIGURA 13 - Gráfico comparando as porcentagens de Tb.N dos grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	45
FIGURA 14 - Gráfico comparando as porcentagens de Tb.Sp dos grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	45
FIGURA 15 - Imagens representativas da Micro-CT com cortes axiais superiormente e reconstruções 3D em uma visualização trans sagital abaixo. A. Micro-CT do grupo AUT evidenciando maior espessura e distanciamento das trabéculas comparado com os demais grupos. B. Micro-CT do grupo END evidenciando maior número de trabéculas, com menor espessura e distanciamento quando comparado ao grupo AUT. Também é possível observar os grânulos de biomaterial remanescente bem demarcados por uma coloração mais esbranquiçada. C. Micro-CT do grupo END+AUT evidenciando maior número de trabéculas, com menor espessura e distanciamento quando comparado ao grupo AUT. Também é possível observar os grânulos de biomaterial remanescente bem demarcados por uma coloração mais esbranquiçada.	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Média e desvio padrão da porcentagem geral e por região de tecido ósseo neoformado, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente de acordo com os grupos experimentais	37
TABELA 2 - Scores de imunomarcacão referentes as proteínas RUNX-2 e osteocalcina para os grupos experimentais AUT, END e END+AUT.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA 1 fator Análise de variância a um fator

AUT Autógeno

BV/TV Porcentagem de volume ósseo

EDTA Ácido etileno tetra-acético

END Endobon®

HE Hematoxilina e Eosina

Micro-Ct Microtomografia Computadorizada

RUN-X Runt-related transcription factor 2

Tb.N Número de trabéculas

Tb.Sp Separação das trabéculas

Tb.Th Espessura trabecular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	MATERIAIS E MÉTODOS	26
2.1	Ética do Estudo	26
2.2	Tamanho da Amostra	26
2.3	Determinação dos Grupos	26
2.4	Randomização	27
2.5	Cegamento	27
2.6	Crítérios de Inclusão e Exclusão	28
2.7	Procedimento Cirúrgico	28
2.7.1	Coleta do Osso Autógeno	28
2.7.2	Elevação da Membrana do Seio Maxilar e Enxertia do Soalho do Seio Maxilar	29
2.8	Análises Clínicas e Experimentais	30
2.8.1	Análise por Microtomografia Computadorizada (Micro-CT)	30
2.8.2	Análise Histomorfométrica	30
2.8.3	Análise Imunohistoquímica	32
2.9	Análise Estatística	33
3.	RESULTADOS	35
3.1	Análise Qualitativa e Histomorfométrica	35
3.2	Análise Imunohistoquímica	41
3.3	Análise por Micro-CT	43
4.	DISCUSSÃO	46
5.	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

Atualmente os procedimentos envolvendo a instalação de implantes dentais são amplamente empregados para restaurar a oclusão dentária. Entretanto, a reabsorção óssea progressiva e a pneumatização do seio maxilar em regiões desdentadas da porção posterior da maxilla representam um desafio relacionado a dificuldade de reabilitação oral utilizando implantes dentários.¹⁻³ A técnica para ganho ósseo da região posterior da maxila realizando a elevação da membrana do seio maxilar por meio de janela lateral desenvolvida por Tatum Jr⁴ e descrita por Boyne e James⁵ é uma forma de solucionar este problema. Por meio dessa técnica é possível aumentar a altura óssea alveolar antes ou em conjunto a instalação de implantes dentais.

Durante muito tempo os enxertos autógenos foram considerados mais adequados para este fim, devido suas propriedades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras que proporcionam boa qualidade de osso neoformado e alta taxa de sucesso dos implantes instalados nessas áreas, como descrito em inúmeras revisões.⁶⁻¹³ Contudo, deve-se considerar que esse tipo de enxerto apresenta reabsorção imprevisível, de até 74%, e necessita de outro sítio cirúrgico para sua coleta, o que promove grande morbidade ao paciente.^{7,14} Com o intuito de simplificar a técnica cirúrgica, sem a necessidade de uma área doadora, inúmeros substitutos ósseos estão sendo utilizados. Esses materiais são capazes de promover a maturação óssea para suportar implantes dentais, mesmo apresentando apenas propriedades osteocondutoras. Além disso a possibilidade de utilizar biomaterias que assegurem neoformação óssea de qualidade é benéfica para os pacientes e cirurgiões, visto que exclui ou diminui a necessidade de coleta de osso autógeno, proporciona um procedimento menos invasivo e reduz o tempo operatório.¹⁵⁻¹⁹ Idealmente o biomaterial deve apresentar características biológicas de biocompatibilidade, promover atração de células osteogênicas, aderir ao osso do hospedeiro, apresentar porosidade com interconectividade permitindo a migração celular, não ser antigênico e compartilhar carga mecânica com o osso do hospedeiro durante o processo de reparo e remodelação óssea.²⁰

Dentre os xenoenxertos ósseos disponíveis comercialmente, o Bio-Oss, uma hidroxiapatita derivada da cortical óssea bovina (Geistlich Pharma AG, Wolhusen,

Suíça), apresenta ótima morfologia segundo as características apresentadas, além de apresentar taxas de sucesso com implantes instalados em seios maxilares enxertados variando de 94,9% a 100%, independente do tamanho das partículas utilizadas.²¹⁻²⁵ Um outro estudo comparativo realizado por Lutz et al.²³ mostrou não existir diferença estatística na sobrevida dos implantes instalados em seio maxilares enxertados com osso autógeno ou utilizando Bio-Oss, em um acompanhamento de 5 anos. Outra hidroxiapatita de origem bovina existente é o Endobon® (Biomet 3i – São Paulo – Brasil). Esse biomaterial oferece osteocondutividade e microporosidade com interconectividade que facilitam o crescimento ósseo, semelhante ao osso medular humano.²⁶ Esse material pode ser aplicado na ortopedia e cirurgia maxilofacial para o tratamento de fraturas ósseas, cistos ósseos, artrodeses e tumores ósseos.²⁷ Todavia, não existem muitos estudos sobre o comportamento biológico do reparo ósseo utilizando este biomaterial na recuperação da altura óssea do seio maxilar.

Outro ponto a ser considerado é a proposta de alguns autores de incorporar osso autógeno a biomateriais com a finalidade de adicionar fatores de crescimento e melhorar a reparação óssea.^{18,28} Tal prática leva em conta o fato de alguns substitutos ósseos não possuírem características ideais de osteocondução e resistência estrutural, podendo influenciar na qualidade da osseointegração a longo prazo.²⁹ Uma revisão sistemática atual mostra que não há diferença entre utilizar enxerto de osso autógeno, enxerto de osso autógeno misturado a biomateriais e puramente biomateriais em levantamento de seio maxilar, quando se leva em consideração a taxa de sobrevida dos implantes.¹⁹ Contudo, estudos recentes evidenciaram que a mistura entre enxerto autógeno e biomaterial atrasa o reparo ósseo no seio maxilar após 6 meses quando utilizado o beta-tricálcio fosfato e o Bio-Oss.^{30,31} Tendo em vista a variedade de marcas comerciais que utilizam hidroxiapatita derivada do córtex bovino e a necessidade de estudos que esclareçam os eventos biológicos envolvidos com o reparo ósseo promovido por esses materiais, o delineamento de um estudo clínico prospectivo é essencial para que o profissional possa conduzir o tratamento dos pacientes baseado nas evidências científicas e indicar aquele que promoverá o melhor reparo frente às condições clínicas do paciente.

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar prospectivamente o comportamento e a dinâmica do reparo ósseo do Endobon®, adicionado ou não ao osso autógeno em uma proporção de 1:1, após a realização de enxertia da região posterior de maxila pela técnica de elevação da membrana do seio maxilar em humanos.

A hipótese nula do estudo é que o Endobon® puro ou associado ao osso autógeno não apresentará diferença na neoformação óssea quando comparado com enxertos exclusivamente autógenos.

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a utilização isolada do biomaterial testado (Endobon®) não apresentou diferenças para o grupo controle (Autógeno) quanto à quantidade de osso neoformado e tecido conjuntivo. No entanto, a associação do biomaterial com enxerto de osso autógeno apresentou características histológicas e imunohistoquímicas compatíveis com menor formação óssea aos 6 meses de reparo quando comparada ao demais grupos, além de características microtomográficas semelhantes ao emprego isolado do biomaterial. Desta forma, o uso isolado do biomaterial deve ser considerado para ganho ósseo na região posterior de maxila por meio da técnica de elevação da membrana do seio maxilar.

REFERÊNCIAS

1. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe tooth loss: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2014;93(7 Suppl):20S-28S.
2. Wagner F, Dvorak G, Nemec S, Pietschmann P, Figl M, Seemann R. A principal components analysis: how pneumatization and edentulism contribute to maxillary atrophy. *Oral Dis*. 2017;23(1):55-61.
3. Sharan A, Madjar D. Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(1):48-56.
4. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986;30(2):207-29.
5. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980;38(8):613-6.
6. Misch CE. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol*. 1987;4(2):49-58.
7. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1988;3(3):209-14.
8. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22 Suppl:49-70.
9. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(5):696-710.
10. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:218-36.

11. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. Long-term outcomes for the treatment of atrophic posterior maxilla: a systematic review of literature: posterior maxilla rehabilitations. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(1):120–32.
12. Tong DC, Rioux K, Drangsholt M, Beirne OR. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13(2):175–82.
13. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20 Suppl 4:124–33.
14. Gorla LFO, Spin-Neto R, Boos FBDJ, Pereira RS, Garcia-Junior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: a prospective, randomized, volumetric computed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1486–91.
15. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials*. 1998;19(16):1419–23.
16. Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(8):857–62.
17. Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(1):23–33.
18. Szabó G, Huys L, Coulthard P, Malorana C, Garagiola U, Barabás J, et al. A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus β -tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(3):371–81.
19. Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M, Dahlin C, Christensen A-E, Mordenfeld A. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(1):103–16.

20. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1287–93.
21. de Molon RS, Magalhaes-Tunes FS, Semedo CV, Furlan RG, de Souza LGL, de Souza Faloni AP, et al. A randomized clinical trial evaluating maxillary sinus augmentation with different particle sizes of demineralized bovine bone mineral: histological and immunohistochemical analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(6):810–23.
22. Traini T, Degidi M, Sammons R, Stanley P, Piattelli A. Histologic and elemental microanalytical study of anorganic bovine bone substitution following sinus floor augmentation in humans. *J Periodontol.* 2008;79(7):1232–40.
23. Lutz R, Berger-Fink S, Stockmann P, Neukam FW, Schlegel KA. Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft - a 5-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(6):644–8.
24. dos Anjos TLMR, de Molon RS, Paim PRF, Marcantonio E, Marcantonio E Jr, Faeda RS. Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1556–63.
25. de Lange GL, Overman JR, Farré-Guasch E, Korstjens CM, Hartman B, Langenbach GEJ, et al. A histomorphometric and micro-computed tomography study of bone regeneration in the maxillary sinus comparing biphasic calcium phosphate and deproteinized cancellous bovine bone in a human split-mouth model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(1):8–22.
26. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, Arcesio Delgado-Ruiz R, Maté-Sánchez Del Val JE, Gómez-Moreno G, Guardia J. Experimental model of bone response to xenografts of bovine origin (Endobon): a radiological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(7):727–34.
27. Briem D, Linhart W, Lehmann W, Meenen NM, Rueger JM. Long-term outcomes after using porous hydroxyapatite ceramics (Endobon) for surgical management of fractures of the head of the tibia. *Unfallchirurg.* 2002;105(2):128–33.

28. Cosso MG, de Brito RB Jr, Piattelli A, Shibli JA, Zenóbio EG. Volumetric dimensional changes of autogenous bone and the mixture of hydroxyapatite and autogenous bone graft in humans maxillary sinus augmentation: a multislice tomographic study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(11):1251–6.
29. Miyamoto S, Shinmyozu K, Miyamoto I, Takeshita K, Terada T, Takahashi T. Histomorphometric and immunohistochemical analysis of human maxillary sinus-floor augmentation using porous β -tricalcium phosphate for dental implant treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24 Suppl A100:134–8.
30. Bonardi JP, Pereira R dos S, Boos Lima FBDJ, Faverani LP, Griza GL, Okamoto R, et al. Prospective and randomized evaluation of ChronOS and bio-Oss in human maxillary sinuses: histomorphometric and immunohistochemical assignment for Runx 2, vascular endothelial growth factor, and osteocalcin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(2):325–35.
31. Dos Santos Pereira R, Boos FB, Gorla LF, Garcia IR Jr, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Maxillary sinus elevation surgery with ChronOS and autogenous bone graft: Analysis of histometric and volumetric changes. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2016;36(6):885–92.
32. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332..
33. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
34. Pereira RS, Gorla LF, Boos FBJD, Okamoto R, Garcia Júnior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(4):503–10.
35. Nóia CF, Ortega-Lopes R, Olate S, Duque TM, de Moraes M, Mazzonetto R. Prospective clinical assessment of morbidity after chin bone harvest. *J Craniofac Surg.* 2011;22(6):2195-8.

36. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(6):767–76.
37. Pereira RS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Comparative study of volumetric changes and trabecular microarchitecture in human maxillary sinus bone augmentation with bioactive glass and autogenous bone graft: a prospective and randomized assessment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(5):665–71.
38. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1468–86.
39. Pereira RDS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Histomorphometric and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF of BiogranTM and autogenous bone graft in human maxillary sinus bone augmentation: a prospective and randomized study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(5):867–75.
40. Franceschi RT, Xiao G, Jiang D, Gopalakrishnan R, Yang S, Reith E. Multiple signaling pathways converge on the Cbfa1/Runx2 transcription factor to regulate osteoblast differentiation. *Connect Tissue Res*. 2003;44(1):109–16.
41. Afzal F, Polak J, Buttery L. Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity. *J Pathol*. 2004;202(4):503–10.
42. Mayr-Wohlfart U, Waltenberger J, Hausser H, Kessler S, Günther K-P, Dehio C, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates chemotactic migration of primary human osteoblasts. *Bone*. 2002;30(3):472–7.
43. Hughes SS, Hicks DG, O’Keefe RJ, Hurwitz SR, Crabb ID, Krasinskas AM, et al. Shared phenotypic expression of osteoblasts and chondrocytes in fracture callus. *J Bone Miner Res*. 1995;10(4):533–44.
44. Dos Santos Pereira R, Boos FB, Gorla LF, Garcia IR Jr, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Maxillary sinus elevation surgery with ChronOS and autogenous bone graft: Immunohistochemical assessment of RUNX2, VEGF, TRAP, and osteocalcin. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(6):e321–7.

45. Park HD, Min CK, Kwak HH, Youn KH, Choi SH, Kim HJ. Topography of the outer mandibular symphyseal region with reference to the autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(8):781–5.
46. Mendes L, Bustamante R, Vidigal B, Favato M, Manzi F, Cosso M, et al. Effect of amount of biomaterial used for maxillary sinus lift on volume maintenance of grafts. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e830–7.
47. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review: Maxillary sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(3):263–73.
48. Pereira RS, Pavelski MD, Griza GL, Boos FBJD, Hochuli-Vieira E. Prospective evaluation of morbidity in patients who underwent autogenous bone-graft harvesting from the mandibular symphysis and retromolar regions. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(4):753–7.
49. Grasso G, Mummolo S, Bernardi S, Pietropaoli D, D'Ambrosio G, Iezzi G, et al. Histological and histomorphometric evaluation of new bone formation after maxillary sinus augmentation with two different osteoconductive materials: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Materials*. 2020;13(23):5520.
50. Rodriguez y Baena R, Pastorino R, Gherlone EF, Perillo L, Lupi SM, Lucchese A. Histomorphometric evaluation of two different bone substitutes in sinus augmentation procedures: a randomized controlled trial in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(1):188–94.
51. Lee J-S, Shin H-K, Yun J-H, Cho K-S. Randomized clinical trial of maxillary sinus grafting using deproteinized porcine and bovine bone mineral: Randomized controlled clinical trial in sinus grafting. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(1):140–50.
52. Nizam N, Eren G, Akcalı A, Donos N. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(1):67–75.

53. Pereira RDS, Bonardi JP, Ouverney FRF, Campos AB, Griza GL, Okamoto R, et al. The new bone formation in human maxillary sinuses using two bone substitutes with different resorption types associated or not with autogenous bone graft: a comparative histomorphometric, immunohistochemical and randomized clinical study. *J Appl Oral Sci.* 2020;29:e20200568.
54. Shirmohammadi A, Roshangar L, Chitsazi MT, Pourabbas R, Faramarzie M, Rahmanpour N. Comparative study on the efficacy of anorganic bovine bone (Bio-Oss) and nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) in maxillary sinus floor augmentation. *Int Sch Res Notices.* 2014; 2014:967091.
55. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(2):87–96.

ANEXOS

ANEXO A – Comitê de Ética

UNESP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA-CAMPUS DE ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"	
--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação comparativo entre Endobon associado ou não a fatores de crescimento e enxerto autógeno em seio maxilar humano: Análise histomorfométrica imunohistoquímica e Micro-CT

Pesquisador: Eduardo Hochuli Vieira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 34781120.0.0000.5420

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.366.609

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588135.pdf	24/09/2020 19:13:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Endobon.docx	24/09/2020 19:12:30	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ENDOBON.docx	19/07/2020 09:58:40	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	04/07/2020 21:26:18	Eduardo Hochuli Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UNESP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA-CAMPUS DE ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"	
--	---

Continuação do Parecer: 4.366.609

ARACATUBA, 28 de Outubro de 2020

Assinado por:
Aldiéris Alves Pesqueira
(Coordenador(a))