

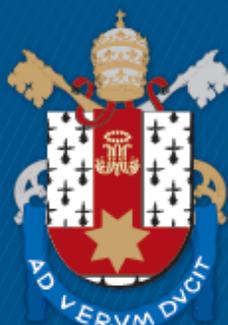
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

JOÃO ANTÔNIO COLUSSI DA SILVA

**UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM PROCEDIMENTOS DE
PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF**

Porto Alegre
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

JOÃO ANTÔNIO COLUSSI DA SILVA

**UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM
PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF**

**USE OF HUMAN GROWTH HORMONE (GH) IN BONE PRESERVATIVE
PROCEDURES ASSOCIATED WITH L-PRF**

Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli

Orientador

Porto Alegre

2019

Ficha Catalográfica

S586u Silva, João Antônio Colussi da

Utilização do Hormônio do Crescimento Recombinante (rhGH) em Procedimentos de Preservação Óssea Associado ao L-PRF / João Antônio Colussi da Silva . – 2019.

60 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rogerio Miranda Pagnoncelli.

1. Hormônio do Crescimento. 2. Transplante Ósseo. 3. Plaquetas. 4. Odontologia. I. Pagnoncelli, Rogerio Miranda. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

JOÃO ANTÔNIO COLUSSI DA SILVA

**UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM
PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre pelo Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, Área de
Concentração: Cirurgia e Traumatologia
Buco- Maxilo-Facial.

Orientador: Prof. Dr. Rogerio Miranda Pagnoncelli

Porto Alegre

2019

JOÃO ANTÔNIO COLUSSI DA SILVA

**UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM
PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pelo Programa de Pós- Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli (Orientador)

Profa. Dr. João Batista Blessmann Weber

Prof. Dr. Vinicius Nery Viegas

Prof. Dr. Manuel B. Radaelli (Suplente)

Porto Alegre

2019

*Julgue seu sucesso pelas coisas que você teve que
renunciar para conseguir.*

**Tenzin Gyatso, o 14º Dalai-lama
Prêmio Nobel da Paz, 1989.**

À minha família e em especial à minha
filha Maria Fernanda, minha força motriz.

AGRADECIMENTOS

Obrigado Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli pelo acolhimento, conhecimento transmitido e aprendido nesses dois anos de convívio. Obrigado por toda a orientação.

Obrigado a todos os professores que tive a honra de estar em sala de aula e que de sobremaneira, transmitiram grande e valioso conhecimento.

Obrigado a todos os funcionários da PUCRS, em especial os do prédio da odontologia, todos sempre muito solícitos.

Obrigado aos meus colegas de mestrado, em especial, Pedro, André, Everton, Maurício, João, Marcello, Mateus. Obrigado pelo convívio e amizade.

Um obrigado mais que especial aos meus familiares, minha esposa Fernanda, minha filha Maria Fernanda, meus pais João Gabriel e Marta, minha tia Ângela, meus avós Antônio Carlos e Odette Maria, sem vocês isso não seria possível.

RESUMO

A utilização de osso autógeno apresenta grande desvantagem em ter um segundo sítio cirúrgico, entretanto os substitutos ósseos não possuem todas as características ideais. Assim, existe a busca por alternativas que otimizem a cicatrização e incorporação dos substitutos ósseos, dentre elas os concentrados sanguíneos, ricos em fatores de crescimento derivados das plaquetas e o hormônio do crescimento. Entretanto o rhGH (hormônio do crescimento recombinante humano) possui uma meia-vida de 20 minutos, assim, quando utilizado em conjunto com o I-PRF (fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável) espera-se um aumento no tempo de ação local. Este trabalho teve por objetivo relatar a utilização do rhGH associado ao I-PRF e L-PRF (fibrina rica em plaquetas e leucócitos). Esse é apresentado na forma de dois artigos, sendo o primeiro uma revisão bibliográfica e apresentação da técnica de reconstituição do GH com I-PRF e o segundo um relato de caso utilizando a associação do rhGH ao L-PRF. Conclui-se que o I-PRF pode ser utilizado como agente reconstituente do rhGH, bem como a cicatrização alveolar ocorreu sem intercorrência quando associado o rhGH ao L-PRF e sem qualquer complicação ao longo de um ano de acompanhamento, não sendo observado qualquer efeito adverso.

Palavras chaves: Hormônio do Crescimento; Transplante Ósseo; Plaquetas; Odontologia.

ABSTRACT

The use of autogenous bone presents a great disadvantage in having a second surgical site, however the bone substitutes do not have all the ideal characteristics. Thus, there is a search for alternatives that optimize the healing and incorporation of bone substitutes, among them the blood concentrates, rich in platelet-derived growth factors and growth hormone. However, rhGH (human recombinant growth hormone) has a half-life of 20 minutes, so when used in conjunction with I-PRF (platelet-rich fibrin and injectable leukocytes) an increase in local action time is expected. This work aimed to report the use of rhGH associated with I-PRF and L-PRF (platelet-rich fibrin and leukocytes). This is presented in the form of two articles, the first one being a bibliographical review and presentation of the GH reconstitution technique with I-PRF and the second a case report using the association of rhGH with L-PRF. It is concluded that I-PRF can be used as a reconstitution agent of rhGH, as well as alveolar healing occurred without intercurrentence when associated with rhGH to L-PRF and without any complications during one year of follow-up, and no effect was observed adverse.

Keywords: Growth Hormone; Bone Transplantation; Blood Platelets; Dentistry.

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO 1

- Figura 1** – Tubo à vácuo, preenchido por sangue venoso periférico, após a centrifugação. A – tampa vermelha; B- camada PPP (livre de célula); C- coágulo de fibrina; D- *buffycoat*; E- eritrócitos.....24
- Figura 2** - Sequência de conformação após a centrifugação. A- o coágulo de L-PRF sendo removido do tubo; B- coágulo removido; C- o coágulo é colocado em uma caixa especial; D- é aplicado um peso sobre o coágulo, para que o exudato seja removido; E- conformado em membrana; F- membrana de L-PRF.....26
- Figura 3** - Tubo à vácuo seco, após a centrifugação mais branda. A- diminuição da porção do fibrinogênio; B- aspirando a porção mais próxima aos eritrócitos; C- coletado em seringa o I-PRF.....27
- Figura 4** - Reconstituição do hormônio do crescimento e obtenção de um coágulo. A- colocação da agulha com o bisél voltado para a parede; B- deposição do I-PRF na parede, lentamente; C – fazer movimentos leves para reconstituir o hormônio do crescimento; D- após 3 minutos, o coágulo se forma no interior do frasco; E- removendo o coágulo no interior do tubo de maneira estéril; F – coágulo de fibrina com hormônio do crescimento; G- presença de exudato no interior do frasco; H- coágulo medindo aproximadamente 11mm.28

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO 2

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Região de terceiro molar lado esquerdo inferior; nota-se a presença do dente 38 parcialmente erupcionado e sem presença de sinais clínicos de inflamação..... | 37 |
| Figura 2 - Ortopantografia. | 38 |
| Figura 3 - Aspecto das membranas de L-PRF recobrimdo o alvéolo. | 39 |
| Figura 4 - Membranas de L-PRF confeccionadas em caixa específica..... | 41 |
| Figura 5 - Aspecto da membrana no interior do frasco do hormônio do crescimento..... | 42 |
| Figura 6 - reposicionamento das radiografias panorâmicas, através da sobreposição das imagens. | 43 |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média dos níveis de cinza, no pós-operatório imediato e 12 meses após.....44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------------------|--|
| GH | Hormônio do crescimento |
| rhGH | Hormônio do crescimento humano recombinante |
| L-PRF | Fibrina rica em plaquetas e leucócitos |
| I-PRF | Fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável |
| PDGF | Fator de crescimento derivado das plaquetas |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| TGF-β | Fator de crescimento tecidual |
| IGF | Fator de crescimento semelhante à insulina |
| CD | Cirurgião-dentista |
| CFO | Conselho Federal de Odontologia |
| RDC | Resolução de diretoria colegiada |
| Sv | Sievert |
| FOV | Campo de visão |
| PRP | Plasma rico em plaquetas |
| RPM | Rotações por minuto |
| RCF | Força centrífuga relativa |
| PPP | Plasma pobre em plaquetas |
| Mg | Miligrama |
| ML | Millilitro |
| 48 | Dente siso inferior direito |

| | |
|-------------|--|
| 38 | Dente siso inferior esquerdo |
| G | Calibre |
| ° | Graus |
| g | Gravidade |
| CCD | Dispositivo Acoplado de Carga |
| BIT | Digito binário |
| ROI | Área de Interesse |
| BMP | Proteína Morfogenética óssea |
| CBCT | Tomografia computadorizada de feixe cônico |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 1.1 Enxertos Ósseos..... | 16 |
| 1.2 Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos L-PRF..... | 16 |
| 1.3 Hormônio do Crescimento GH..... | 17 |
| 1.4 Imaginologia..... | 18 |
| 2. ARTIGO I..... | 19 |
| 3. ARTIGO II..... | 35 |
| 4. DISCUSSÃO GERAL..... | 48 |
| 5. CONCLUSÕES GERAIS..... | 49 |
| REFERÊNCIAS..... | 51 |
| ANEXO A – Ata de Qualificação..... | 55 |
| ANEXO B – Carta de Aprovação do SIPESQ PUCRS..... | 56 |
| ANEXO C – Carta de Submissão à Plataforma Brasil..... | 57 |
| ANEXO E – Carta de aceite do CEP..... | 58 |
| ANEXO F – Rresolução CFO 158/2015..... | 59 |

1 Introdução

1.1 Enxertos Ósseos

Existe uma crescente necessidade de reconstruções ósseas na região maxilo-facial, preservações alveolares, levantamento de seio maxilar, regeneração óssea guiada são alguns dos exemplos de reconstruções (SANZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2015).

O osso autógeno é considerado o padrão ouro nas reconstruções ósseas, já que esse contempla as características de osteoindução, osteocondução e osteogênese, favorecendo a cicatrização. Até o presente momento, o único material disponível que oferece essas três características é o osso autógeno. Contudo, tem como principal desvantagem ter uma segunda área operada e finita disponibilidade (BOWLER; DYM, 2015).

Entretanto, existem outros substitutos ósseos, classificados quanto à sua origem como homólogo, heterógeno e aloplástico, esses apresentam como principais qualidades a não necessidade de realizar uma segunda cirurgia e extensa disponibilidade. Porém, apresentam apenas a qualidade de osteocondução, assim, diminuindo a previsibilidade do tratamento (BOWLER; DYM, 2015).

Desse modo, buscam-se meios para melhorar o desempenho dos substitutos ósseos (BOWLER; DYM, 2015) melhorar a cicatrização óssea (HE *et al.*, 2017; VARGHESE; MANUEL; SUREJ, 2017).

1.2 Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF)

A utilização da Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) vem ganhando atenção, já que citocinas, células brancas e células mesenquimais indiferenciadas ficam presas em uma densa

matriz de fibrina (HAN *et al.*, 2006). Essa matriz sendo reabsorvida liberará, de maneira lenta, as citocinas nela aprisionada (HAN *et al.*, 2006a).

Dentre as principais citocinas presentes e liberadas na matriz de fibrina estão o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento tecidual (TGF- β) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) (KOBAYASHI *et al.*, 2016). Todos esses fatores do crescimento desenvolvem papel na cicatrização e regeneração tissular (GIANNOBILE *et al.*, 1996).

Devido as características tridimensionais da matriz de L-PRF, ela pode ser usada como matriz carreadora de substâncias aos tecidos alvo (KAZEMI *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2013). Como por exemplo, quando adicionado ao L-PRF fragmentos de ligamento periodontal, esses parecem levar a uma melhor cicatrização de alvéolos (ZHAO *et al.*, 2013).

1.3 Hormônio do Crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH) é secretado e tem sua circulação sistêmica apartir da glândula pituitária. Diversos tecidos apresentam receptores para o hormônio apresentando função de regulação e diferenciação. Além da glândula pituitária, diversos outros tecidos apresentam uma produção discreta do hormônio. Além da função autócrina, o hormônio do crescimento também desempenha função parácrina. Ou seja, participação de comunicação célula-célula (HARVEY; HULL, 1997).

O hormônio do crescimento humano quando colocado em alvéolos cirúrgicos (administração tópica) para implantes melhora a neoformação óssea ao redor dos implantes (CALVO-GUIRADO *et al.*, 2011). Da mesma maneira, quando aplicado sistemicamente melhora a cicatrização de defeitos em cartilagem (BAIL *et al.*, 2003).

1.4 Imaginologia

Dentre as formas de se avaliar a cicatrização de alvéolos, o meio mais empregado é radiografia,(CÉLIO-MARIANO; DE MELO; CARNEIRO-AVELINO, 2012; KUMAR *et al.*, 2015; VARGHESE; MANUEL; SUREJ, 2017; YELAMALI; SAIKRISHNA, 2015) porém também pode ser usado a tomografia cone-beam (MANAVELLA *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2017) e a cintilografia (GÜRBÜZER *et al.*, 2010).

As doses de radiação são uma preocupação à saúde das pessoas. Uma radiografia periapical irradia ao redor de 10 μSv , já uma panorâmica irradia ao redor de 15 μSv . Aparelhos calibrados e a utilização de radiografias digitais colaboram com a baixa emissão de radiação nas tomadas radiográficas. Entretanto, uma tomografia computadorizada cone-beam irradia ao redor de 100 μSv a 700 μSv dependendo do FOV que é utilizado, ou seja, irradiando pelo menos seis vezes mais que uma panorâmica (OKANO; SUR, 2010).

Com a utilização de radiografias panorâmicas digitais é possível importar para o software ImageJ. Esse é utilizado para observar as diferenças de escalas de cinza observando maior ou menor cicatrização óssea (ARAKJI; SHOKRY; ABOELSAAD, 2016; PREUS *et al.*, 2015).

2 Artigo 1

Uso do Hormônio do Crescimento Associado à Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos Injetável (I-PRF)

Use of Growth Hormone Associated with Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF)

Autores:

João Antônio Colussi da Silva *

Mateus Giacomini *

Matheus Warmeling *

Rogério Miranda Pagnoncelli **

* Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) e mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

** Professor Doutor dos cursos de Graduação em Odontologia, Lato Sensu e Stricto Sensu de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor responsável:

Endereço para correspondência: Rogério Miranda Pagnoncelli

Av. Ipiranga, 6681 - Bairro Partenon

90619-900 Porto Alegre-RS

Fone: (51) 9964 6524

(51) 3337 1526

E-mail: rogerio.pagnoncelli@pucrs.br

rogeriomiranda@correios.com.br

Resumo

Objetivo: este trabalho busca, através de uma revisão de literatura, demonstrar a utilização em conjunto do hormônio do crescimento e concentrados plaquetários. *Revisão de literatura:* enxertos ósseos são uma necessidade na área da saúde, por diversas razões. A utilização de osso autógeno trás consigo a grande desvantagem de ter um segundo sítio cirúrgico, entretanto os substitutos ósseos não possuem as características ideais. Assim, existe a busca por alternativas que otimizem a cicatrização e incorporação dos substitutos ósseos, dentre elas os concentrados sanguíneos, ricos em fatores de crescimento derivados das plaquetas e o hormônio do crescimento. É possível encontrar uma vasta literatura utilizando-se os concentrados sanguíneos, inclusive utilizando esses, como veículos para outras substâncias. Os concentrados sanguíneos são ricos em fatores de crescimento derivado das plaquetas, como IGF, PDGF e outros. Além disso, também é possível encontrar na literatura, o uso tópico de hormônio do crescimento em enxertos ósseos, fraturas e implantes dentários. Entretanto o GH possui uma meia-vida de 20 minutos, assim, quando utilizado em conjunto com o I-PRF espera-se um aumento no tempo de ação local. *Considerações finais:* é possível otimizar os enxertos ósseos utilizando-se o L-PRF/I-PRF e hormônio do crescimento. Porém, faz-se necessário mais pesquisas.

Palavras chaves: Hormônio do Crescimento; Transplante Ósseo; Plaquetas

Abstract

Objective: this work aims, through a literature review, to demonstrate the use of growth hormone and platelet concentrates in conjunction. *Literature review:* Bone grafts are a health need for a number of reasons. The use of autogenous bone brings with it the great disadvantage of having a

second surgical site, however the bone substitutes do not have the ideal characteristics. Thus, there is a search for alternatives that optimize the healing and incorporation of bone substitutes, among them the blood concentrates, rich in platelet-derived growth factors and growth hormone. A vast literature can be found by using blood concentrates, including using them as vehicles for other substances. Blood concentrates are rich in platelet-derived growth factors, such as IGF, PDGF and others. In addition, it is also possible to find in the literature the topical use of growth hormone in bone grafts, fractures and dental implants. However, GH has a half-life of 20 minutes, so when used in conjunction with I-PRF, an increase in local action time is expected. *Final considerations:* it is possible to optimize bone grafts using L-PRF / I-PRF and growth hormone. However, more research is needed.

Keywords: Growth Hormone; Bone Transplantation; Blood Platelets

Introdução

Existe uma crescente necessidade de reconstruções ósseas na região maxilo- facial, preservações alveolares, levantamento de seio maxilar, regeneração óssea guiada são alguns dos exemplos de reconstruções.

Para realizar as reconstruções podem ser utilizados biomateriais, que podem ser classificados quanto à sua origem: autógeno, homólogo, heterógeno e aloplástico. Além disso, os biomaterias deveriam apresentar as características de osteogênese, osteoindução e osteocondução. Entretanto, somente o enxerto autógeno apresenta essas três características, sendo então, considerado o padrão ouro.^{1,2}

- Osteocondução: formação de um arcabouço para invasão e proliferação celular;

- Osteogênese: é a capacidade dos osteoblastos presente no enxerto capazes de secretar nova matriz óssea;
- Osteoindução: são os fatores de crescimento presentes no enxerto, que quando liberados, recrutam e induzem células mesenquimais a se diferenciarem-se em osteoblastos.²

Ainda que o enxerto autógeno possua as características de osteoindução, osteogênese e osteocondução, ele possui a grande desvantagem de ser necessário operar um segundo sítio cirúrgico, assim aumentando a morbidade da cirurgia.¹

Entretanto, os enxertos homólogo, heterógeno e aloplástico apenas apresentam a qualidade de osteocondução, além disso, não necessitam um segundo sítio cirúrgico e tem grande disponibilidade. Assim, dependem exclusivamente dos fatores de crescimento e osteoblastos providos da região receptora.²

Desse modo, buscam-se meios para melhorar o desempenho dos substitutos ósseos, com a adição de fatores de crescimento: derivados das plaquetas,³ hormônio do crescimento⁴ ou proteína morfogenética óssea⁵

O objetivo desse trabalho visa revisar o uso do hormônio do crescimento, o uso e forma de obtenção do L-PRF e I-PRF e como associar ambos os materiais.

Revisão

PRP, L-PRF e I-PRF

PRP

Choukroun descreveu pela primeira vez a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) em 2000³, esse veio a ser a segunda geração de concentrados plaquetários.⁶

Entretanto a primeira geração de concentrados plaquetários é o chamado Plasma Rico em Plaquetas (PRP). O PRP é obtido a partir da coleta de sangue venoso periférico em um tubo contendo anticoagulante. Realizada uma centrifugação (centrifugação leve), e a parte intermediária do tubo é aspirada e centrifugada novamente (centrifugação pesada). Ainda, como o sangue foi anticoagulado, nesse momento é necessário adicionar a trombina, assim, tomará consistência de gel.^{7,8}

Como é observado, para realizar o PRP é necessária intensa manipulação do sangue, transferindo e adicionando substâncias a ele. Devido a essa manipulação, o governo Francês restringiu a sua obtenção à hemocentros. Assim, surgiu a segunda geração de concentrados sanguíneos. E após a publicação de uma série de artigos, essa técnica ganhou atenção.⁶⁻¹⁰

L-PRF

O L-PRF é obtido de forma similar, porém sem manipulação do sangue, ficando de acordo com a legislação vigente. (Anexo)De forma semelhante, para se obter o L-PRF é necessário a coleta de sangue venoso periférico, em tubos de tampa vermelha (indicação que nesses não contém aditivos). Após a coleta de maneira fechada, os tubos são colocados imediatamente para centrifugar a 3000RPM (+/- 700 RCF) por 10 minutos. Já que não contém anticoagulante, a coagulação se inicia rapidamente quando o sangue encosta nas paredes do tubo. Após a centrifugação é obtido, no tubo, três camadas distintas. Na porção inferior os eritrócitos, ao centro o coágulo de fibrina e na porção superior o PPP (figura 1).⁶



Figura 1 – Tubo à vácuo, preenchido por sangue venoso periférico, após a centrifugação. A – tampa vermelha; B- camada PPP (livre de célula); C- coágulo de fibrina; D- *buffycoat*; E- eritrócitos.

Fonte: Do autor

Para obter-se sucesso na obtenção do L-PRF, é necessário rapidez entre a coleta do sangue e a centrifugação. Como falado anteriormente, não há aditivos no tubo de coleta, assim a coagulação se inicia prontamente. Caso, haja atraso entre a coleta e a centrifugação, a formação da fibrina se dará de maneira dispersa no tubo, e somente um pequeno coágulo irá formar-se no centro, impedindo o seu uso.⁶

A utilização de tubos de coleta de sangue para laboratórios levantou controvérsia quanto a toxicidade do produto final e biosegurança. Logo após a publicação dos 5 artigos, foi enviado uma carta à revista, questionando esses pontos.¹¹ Os autores respondem a carta relatando que apesar do tubo ser utilizado basicamente para coleta e processamento de sangue em laboratório, ele não apresenta contaminantes, já que esses podem interferir nos próprios exames, bem como apresentam interior estéril. Porém, apresentam partículas de sílica que ativam o coágulo. Essa quando inalada

traz riscos à saúde, porém na forma como é usada e quantidade diminuta não apresentam qualquer risco.¹²

Durante a centrifugação do sangue ocorre a ativação plaquetária. A ativação implica em uma liberação das citocinas, contidas nos grânulos. As citocinas estimulam a migração e proliferação celular, em conjunto com a matriz de fibrina, iniciando os primeiros estágios da cicatrização.¹³

As principais citocinas plaquetárias são: fator de transformação do crescimento beta-1 (TGF- β 1), fator de crescimento plaquetário (PDGFs) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF).

TGF- β 1 é produzida não somente nos alfa-grânulos, mas nos diversos tecidos e participa da comunicação celular.¹⁴ Embora, em estudos in vitro demonstrem efeitos variados, desde inibição à proliferação celular;¹⁵ num grande número de células possuem capacidade proliferação celular, sendo um fator que gera fibrose, induzindo a síntese de matriz, como colágeno tipo I.¹⁴

PDGFs possuem efeitos de regulação na migração, proliferação e sobrevivência de células mesenquimais. Essa citocina, desempenha papel fundamental nos mecanismos de cicatrização fisiológica e patológica (neoplasias e fibrose renal e pulmonar).^{15,16}

IGF I e II são reguladores da proliferação e diferenciação celular, também participam na regulação da apoptose celular.^{17,18}

Nas camadas sobrenadante (PPP – plasma pobre em plaquetas) e na base composta por eritrócitos, não se observa presença plaquetária. Entretanto, porção central composta pelo coágulo de fibrina rica em plaquetas e leucócitos, pode-se observar que as plaquetas se acumulam na porção inferior do coágulo, na junção com a camada dos eritrócitos, essa denominada de *buffy coat*..⁹

O L-PRF pode ser utilizado na forma de coágulo, ou, após prensado em caixa especial (figura 2).

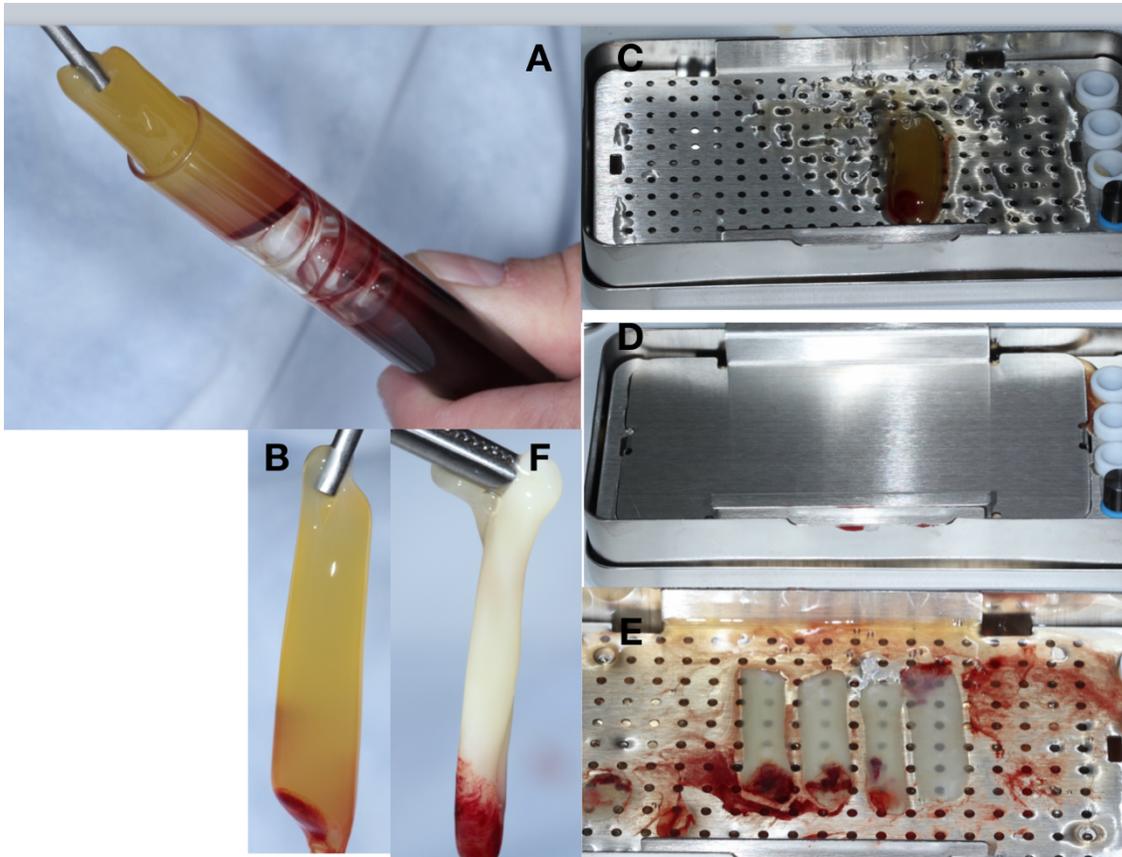


Figura 2- Sequencia de conformação após a centrifugação. A- o coágulo de L-PRF sendo removido do tubo; B- coágulo removido; C- o coágulo é colocado em uma caixa especial; D- é aplicado um peso sobre o coágulo, para que o exudato seja removido; E- conformado em membrana; F- membrana de L-PRF

Fonte: Do autor.

I-PRF

Outra forma de se utilizar o L-PRF é na sua forma injetável (I-PRF). Na forma usual do L-PRF, é utilizado tubo de tampa vermelha, esse possui em seu interior um ativador de coágulo, a sílica.^{9,12}

Então, trocando o tubo para tampa branca, esse sem ativador de coágulo é possível obter o I-PRF. Ainda, para a obtenção do I-PRF é necessário alterar os parâmetros de centrifugação, 60 RCF por três minutos, figura 3. Realizando essa centrifugação mais branda é possível obter ainda mais citocinas.¹⁹

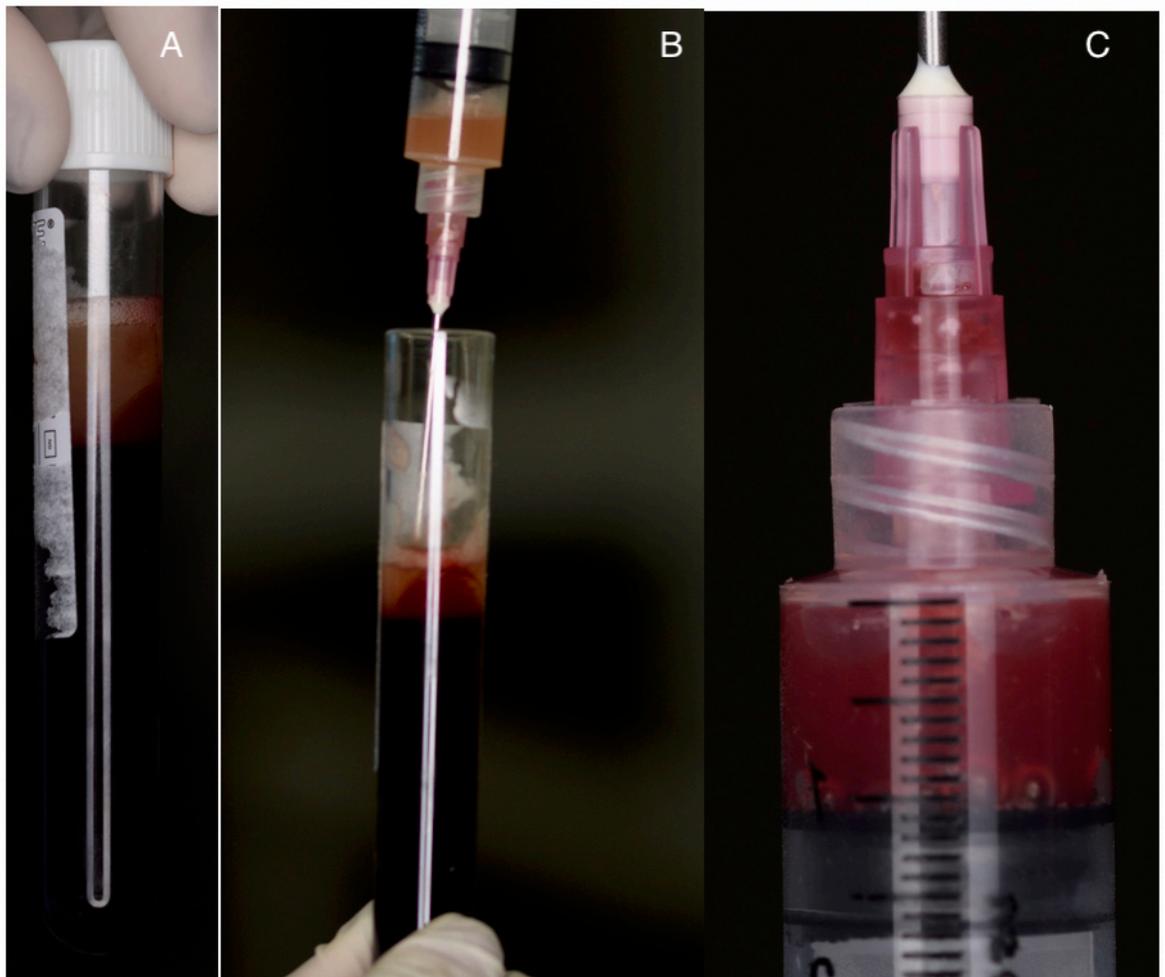


Figura 3: Tubo à vácuo seco, após a centrifugação mais branda. A- diminuição da porção do fibrinogênio; B- aspirando a porção mais próxima aos eritrócitos; C- coletado em seringa o I-PRF

Fonte: Do autor

O I-PRF pode servir como veículo de outras substâncias e essa teria uma liberação prolongada. Junto ao I-PRF pode ser adicionado, por exemplo, outros fatores de crescimento. Assim, teria uma liberação local ao longo do tempo.²⁰

Somatropina

O hormônio do crescimento é secretado e tem sua circulação sistêmica a partir da glândula pituitária. Diversos tecidos apresentam receptores para o hormônio apresentando função de regulação e diferenciação. Embora, a maior parte do hormônio do crescimento seja produzida pela glândula pituitária, diversos outros tecidos apresentam uma produção discreta do hormônio. Além da função autócrina, o hormônio do crescimento também desempenha função parácrina. Ou seja, participação de comunicação célula-célula.⁴

O hormônio do crescimento afeta os osteoclastos e osteoblastos e torna o metabolismo ósseo propício ao anabolismo. Assim, tendo papel fundamental no processo de reabsorção e formação óssea.²¹⁻²⁴

O hormônio do crescimento humano quando colocado em alvéolos cirúrgicos (administração tópica) para implantes melhora a neoformação óssea ao redor dos implantes. Da mesma maneira, quando aplicado sistemicamente melhora a cicatrização de defeitos em cartilagem.²⁵⁻²⁷

O hormônio do crescimento, quando utilizado em altas dosagens (níveis supra-fisiológicos) e por longo tempo, pode induzir à disfunção hepática, hipertriglicidemia, hipoglicemia e a

acromegalia. Entretanto, nenhum estudo mostrou qualquer efeito adverso, quando utilizado no âmbito da odontologia.^{25,28}

Associação entre o I-PRF e Hormônio do Crescimento

O I-PRF possui um rede entrelaçada de fibrina, e nessa rede ficam presos os fatores de crescimento.⁹ Além disso, o coágulo de fibrina consegue apreender glicosaminoglicanos, na sua rede de fibrina, figura 4. Esses possuem grande afinidade com peptídeos (como as citocinas plaquetárias) e suportam a migração celular e o processo de cicatrização.²⁹

O I-PRF após colocado no sítio, será degradado e consigo liberará lentamente os fatores de crescimento de origem plaquetária. Esses fatores de crescimento continuam sendo liberados por mais de 10 dias.¹⁹

Devido a essa característica de degradação lenta, foi proposta a possibilidade de se utilizar o I-PRF como um nova forma de sistema para liberação lenta de um fármaco. Da mesma forma que os fatores de crescimento ficam aprisionados na rede de fibrina e liberados lentamente, outros fármacos também, quando adicionados, poderiam ser lentamente liberados.²⁰

Para associar o I-PRF ao hormônio do crescimento, o I-PRF foi obtido de maneira já descrita, e após a sua aspiração, foi colocado como reconstituente (substituindo a água para injeção) o hormônio do crescimento liofilizado. Essa reconstituição deve ser cuidados, sendo colocado o bisel da agulha contra a parede do frasco e feito movimentos circulares vagarosos. Deixado repousar por 3 minutos. Após pode ser removido um coágulo impregnado com hormônio do crescimento. Figura 4.

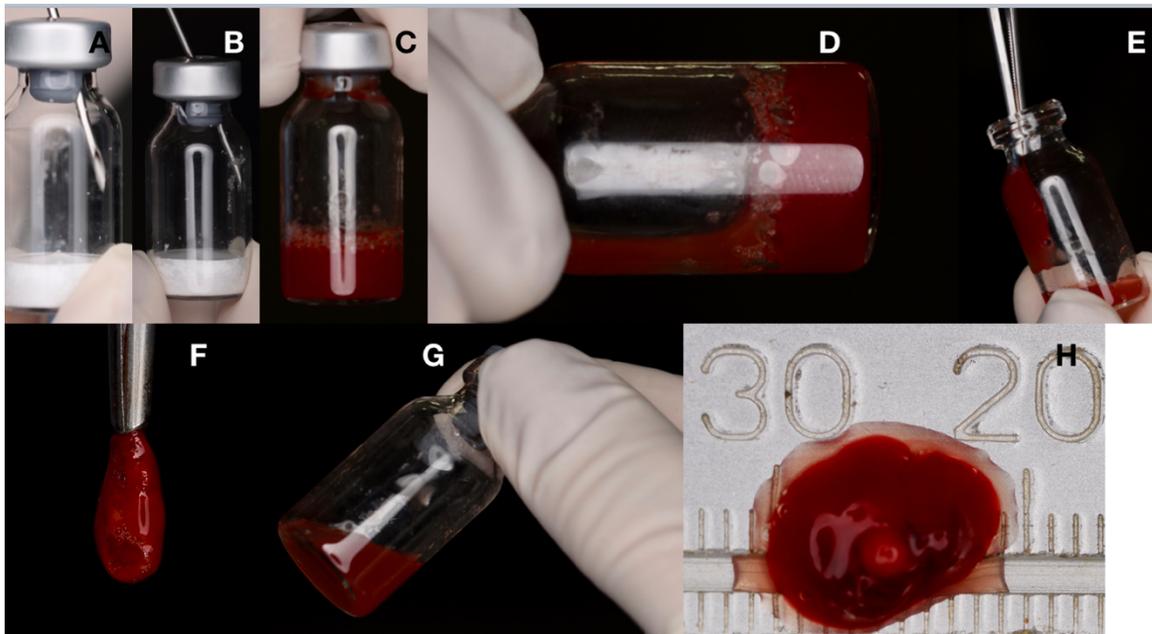


Figura 4: Reconstituição do hormônio do crescimento e obtenção de um coágulo. A- colocação da agulha com o bisél voltado para a parede; B- deposição do I-PRF na parede, lentamente; C – fazer movimentos leves para reconstituir o hormônio do crescimento; D- após 3 minutos, o coágulo se forma no interior do frasco; E- removendo o coágulo no interior do tubo de maneira estéril; F – coágulo de fibrina com hormônio do crescimento; G- presença de exudato no interior do frasco; H- coágulo medindo aproximadamente 11mm.

Fonte: Do autor

Discussão

O osso autógeno é considerado o padrão ouro, pois reúne em si as qualidades de osteocondução, osteoindução e osteogênese². Porém, apresenta como desvantagem a morbidade de um segundo sítio cirúrgico.

A possibilidade de agregar substâncias que otimizem a cicatrização de biomateriais pode ser realizada com a adição do L-PRF ao enxerto. Esse adiciona fatores de crescimento derivados das plaquetas que favorecem a incorporação dos biomateriais.³⁰

Esses fatores de crescimento ficam aprisionados na rede de fibrina e conforme ocorre a degradação da fibrina, esses fatores de crescimento vão lentamente sendo liberados.⁹ O L-PRF possui uma liberação, de PDGF, IGF, VEGF, maior no primeiro dia, porém, continua liberando por mais de 10 dias.³¹

Outra forma de melhorar a cicatrização pode ser a adição de hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento parece favorecer a remodelação de enxertos aloplásticos.³² Também, parece aumentar a osseointegração de implantes dentários^{25,33,34}

Entretanto, o hormônio do crescimento é rapidamente metabolizado, possuindo uma meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos.³⁵⁻³⁷

É necessário mais pesquisas para observar a meia-vida do hormônio do crescimento quando associado ao I-PRF, bem como seus efeitos locais no metabolismo ósseo.

Considerações Finais

A possibilidade de otimizar o enxerto ósseo com biomateriais é possível com a adição de fatores de crescimento e osteoindutores. Utilizando-se o L-PRF e o I-PRF que possuem fatores de crescimento de origem plaquetária ou hormônio do crescimento.

O hormônio do crescimento parece ter importante papel nas enxertias ósseas. E num futuro próximo pode estar presente na rotina. Para isso é necessário mais pesquisas utilizando-se o hormônio do crescimento na odontologia.

Bibliografia

1. Manfro R, Fonseca F, Bortoluzzi M, et al. Comparative, Histological and Histomorphometric Analysis of Three Anorganic Bovine Xenogenous Bone Substitutes: Bio-Oss, Bone-Fill and Gen-Ox Anorganic. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 2014; 13: 464–470.
2. Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction. *Journal of Dental Research* 2011; 91: 736–744.
3. CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFFLER C, Chokroun J, Adda F, Schoeffloer C, Vervelle - 2001 - Une opportunit en paro implantologie, le PRF..pdf.
4. Harvey S, Hull K. Growth hormone. *Endocrine* 1997; 7: 267–279.
5. Haimov H, Yosupov N, Pinchasov G, et al. Bone Morphogenetic Protein Coating on Titanium Implant Surface: a Systematic Review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research* 2017; 8: e1.
6. han D, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: e37–e44.
7. Dhurat R, Sukesh. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthetic Surg* 2014; 7: 189–197.
8. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders* 2018; 4: 18–24.
9. han D, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: e45–e50.
10. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: 299–303.
11. O'Connell SM. Safety Issues Associated With Platelet-Rich Fibrin Method. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007; 103: 587.
12. Dohan DM, Corso M, Charrier J-B. Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2007; 103: 587–593.
13. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: e56–e60.

14. Arribillaga L, Dotor J, Basagoiti M, et al. Therapeutic effect of a peptide inhibitor of TGF- β on pulmonary fibrosis. *Cytokine* 2011; 53: 327–333.
15. He Y, Chen J, Huang Y, et al. Local Application of Platelet-Rich Fibrin During Lower Third Molar Extraction Improves Treatment Outcomes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2017; 75: 2497–2506.
16. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24: 3095–3100.
17. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunology and Cell Biology* 1999; 77: 256–262.
18. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, et al. [The IGF system: summary and recent data]. *Revue médicale de Liège* 2000; 55: 725–39.
19. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations* 2017; 21: 2619–2627.
20. Miron RJ, Zhang Y. Autologous Liquid Platelet Rich Fibrin: a novel drug delivery system. *Acta Biomaterialia*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.021 .
21. Hall J. Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica.
22. ERIKSEN E, KASSEM M, LANGDAHL B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodelling. *European Journal of Clinical Investigation* 1996; 26: 525–534.
23. Varkey M, Gittens SA, Uludag H. Growth factor delivery for bone tissue repair: an update. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2005; 1: 19–36.
24. Simpson A, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *Bone & Joint Journal* 2006; 88-B: 701–705.
25. Calvo-Guirado J, Mate-Sanchez J, Delgado-Ruiz R, et al. Effects of growth hormone on initial bone formation around dental implants: a dog study. *Clinical Oral Implants Research* 2011; 22: 587–593.
26. Bail H, Klein P, Kolbeck S, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects—a preliminary study in micropigs. *Bone* 2003; 32: 457–467.
27. Tresguerres IF, Blanco L, Clemente C, et al. Effects of local administration of growth hormone in peri-implant bone: an experimental study with implants in rabbit tibiae. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2003; 18: 807–11.
28. Pagnoncelli R, da Gerzson A, Camilotti R, et al. Hormônio do crescimento humano e a perspectiva futura em Odontologia. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*; 19. Epub ahead

of print 2014. DOI: 10.5335/rfo.v19i3.3613 .

29. CLARK R. Fibrin and Wound Healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 936: 355–367.

30. Shah R, Gowda T, Thomas R, et al. Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.prosdent.2018.03.027 .

31. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, et al. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology* 2017; 88: 112–121.

32. Guicheux J, Gauthier O, Aguado E, et al. Human Growth Hormone Locally Released in Bone Sites by Calcium-Phosphate Biomaterial Stimulates Ceramic Bone Substitution Without Systemic Effects: A Rabbit Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13: 739–748.

33. Gómez-Moreno G, Cutando A, Arana C, et al. The effects of growth hormone on the initial bone formation around implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2009; 24: 1068–73.

34. Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, et al. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clinical Oral Implants Research* 2002; 13: 631–636.

35. Webster R, Xie R, Didier E, et al. PEGylation of somatropin (recombinant human growth hormone): Impact on its clearance in humans. *Xenobiotica* 2008; 38: 1340–1351.

36. Mullis PE, Pal RB, Matthews DR, et al. Half-life of exogenous growth hormone following suppression of endogenous growth hormone secretion with somatostatin in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 255–263.

37. Lanzi R, Andreotti A, Caumo A, et al. Assessment of growth hormone (GH) plasma clearance rate, half-life, and volume of distribution in acromegalic patients: the combined GH-octreotide infusion. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1995; 80: 3279–83.

3 Artigo 2

Reconstrução Alveolar com Uso de L-PRF Associado ao Hormônio de Crescimento: Relato de Caso

Introdução

Após a remoção de um elemento dentário ocorre uma reabsorção fisiológica do processo alveolar, tanto na maxila quanto na mandíbula.¹

Uma possibilidade para diminuir esse processo fisiológico é utilizar o L-PRF.² Esse é obtido após a centrifugação de sangue total colhido de uma veia periférica.³ Ele é composto de uma matriz de fibrina polimerizada. Nessa fibrina, ficam retidos diversos fatores de crescimento oriundos das plaquetas.⁴ Ao passar do tempo o L-PRF é reabsorvido e os fatores, ora presos na matriz de fibrina, são liberados diretamente no sítio.⁵

Ainda, tem sido proposto o uso do hormônio do crescimento (GH) para acelerar a cicatrização óssea. Esse hormônio é secretado e tem sua circulação sistêmica a partir da glândula pituitária. Diversos tecidos apresentam receptores para o hormônio apresentando função de regulação e diferenciação. Embora, a maior parte do hormônio do crescimento seja produzida pela glândula pituitária, diversos outros tecidos apresentam uma produção discreta do hormônio. Além da função autócrina, o hormônio do crescimento também desempenha função parácrina.⁶

O GH regula, também, a fisiologia óssea.⁶ Devido ao GH ser sintetizado por diversos tecidos, ele é considerado um fator de crescimento.⁷ O GH tem efeito osteoindutor, ou seja, induz diferenciação e proliferação osteoblástica, já que o osteoblasto tem receptor para esse hormônio.

Esse trabalho tem por objetivo, avaliar a cicatrização óssea de alvéolo de terceiro molar, associando a utilização do L-PRF ao rhGH. Para a avaliação será utilizada radiografia panorâmica.

Relato de Caso

Um paciente, 18 anos, sexo masculino, compareceu ao Ambulatório de Cirurgia da Escola de Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio grande do Sul (PUC-RS).

A queixa do paciente era dor e inflamação recorrente na região dos terceiros molares inferiores. Durante a anamnese nada foi percebido, e assim, o paciente foi classificado como ASA1.

Ao exame físico, o paciente apresentava os dentes 38 e 48 semi-inclusos, e não apresentava sinais clínicos de inflamação nesse momento. Figura 1.



Figura 1. Região de terceiro molar esquerdo inferior; nota-se a presença do dente 38 parcialmente erupcionado e sem presença de sinais clínicos de inflamação.

Fonte: Dados da Pesquisa

Então, foi solicitado uma ortopantografia. Nessa foi possível observar os dentes 38 e 48 semi-inclusos e impactados. Ambos os dentes 38 e 48 estavam na classe I e posição B, segundo a classificação de Pell e Gregory, e horizontal, segundo a classificação de Winter. Figura 2.



Figura 2. Ortopantografia.

Fonte: Dados da Pesquisa

Assim, foi explicado ao paciente a necessidade de remoção dos terceiros molares inferiores, e foi explicado ao paciente os seus riscos e benefícios. Bem como, também foi solicitado ao paciente que autorizasse a sua inclusão nessa pesquisa. Enfim, fora apresentado e lido ao paciente os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Uma vez todos os papéis assinados foi agendado o procedimento.

Foi prescrita medicação pré-empitiva, amoxicilina 500mg, 2 cápsulas, decadron 4mg 2 comprimidos e ibuprofeno 600mg 1 comprimido. Essas medicações seriam tomadas 1 hora antes do início do procedimento.

A remoção dos terceiros molares foi realizada de maneira convencional, com incisão em envelope e osteotomia e odontosecção com peça reta e broca esférica e troco-cônica (respectivamente), sob copiosa irrigação. A sutura foi realiza com mononylon 4-0.

Os mesmos passos foram tomados para remover o dente 48.

Assim, que ambos os dentes foram removidos, foi sorteado um lado para que num alvéolo fosse colocado um coágulo de L-PRF e no outro um coágulo de L-PRF + hormônio do crescimento. Ficou o lado direito com L-PRF + hormônio e o lado esquerdo somente com L+PRF.

No alvéolo referente ao dente 38, foi colocado um coágulo de L-PRF e recoberto com duas membranas de L-PRF, após foi suturado com pontos simples, como mononylon 4-0.

No alvéolo referente ao dente 48, foi colocada uma membrana embebida em hormônio do crescimento, após, foram colocadas duas membranas recobrindo o alvéolo (figura 3) e suturado com pontos simples, com mononylon 4-0.



Figura 3. Aspecto das membranas de L-PRF recobrindo o alvéolo.

Fonte: do autor.

O tempo total da cirurgia foi de 1 hora, da incisão do rebordo alveolar do dente 38 até o último ponto no dente 48.

Obtenção da Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

A coleta do sangue e obtenção do L-PRF foi realizada antes do início da cirurgia, e os tubos somente foram abertos para a confecção das membranas após a remoção de ambos os dentes.

Foi realizada a antissepsia da fossa antecubital em álcool 70°, colocado um garrote e utilizando um *scalp* 21G, foi coletado 6 tubos de 10ml à vácuo, seco e de vidro.

Logo após a coleta, os tubos foram colocados em uma centrífuga de bancada a 200g por 14 minutos.⁶ Foi então obtido os coágulos de fibrina.

Após a centrifugação, os coágulos foram removidos dos tubos de maneira asséptica e foram, colocados numa caixa, específica para a formação das membranas de L-PRF. Figura 4.

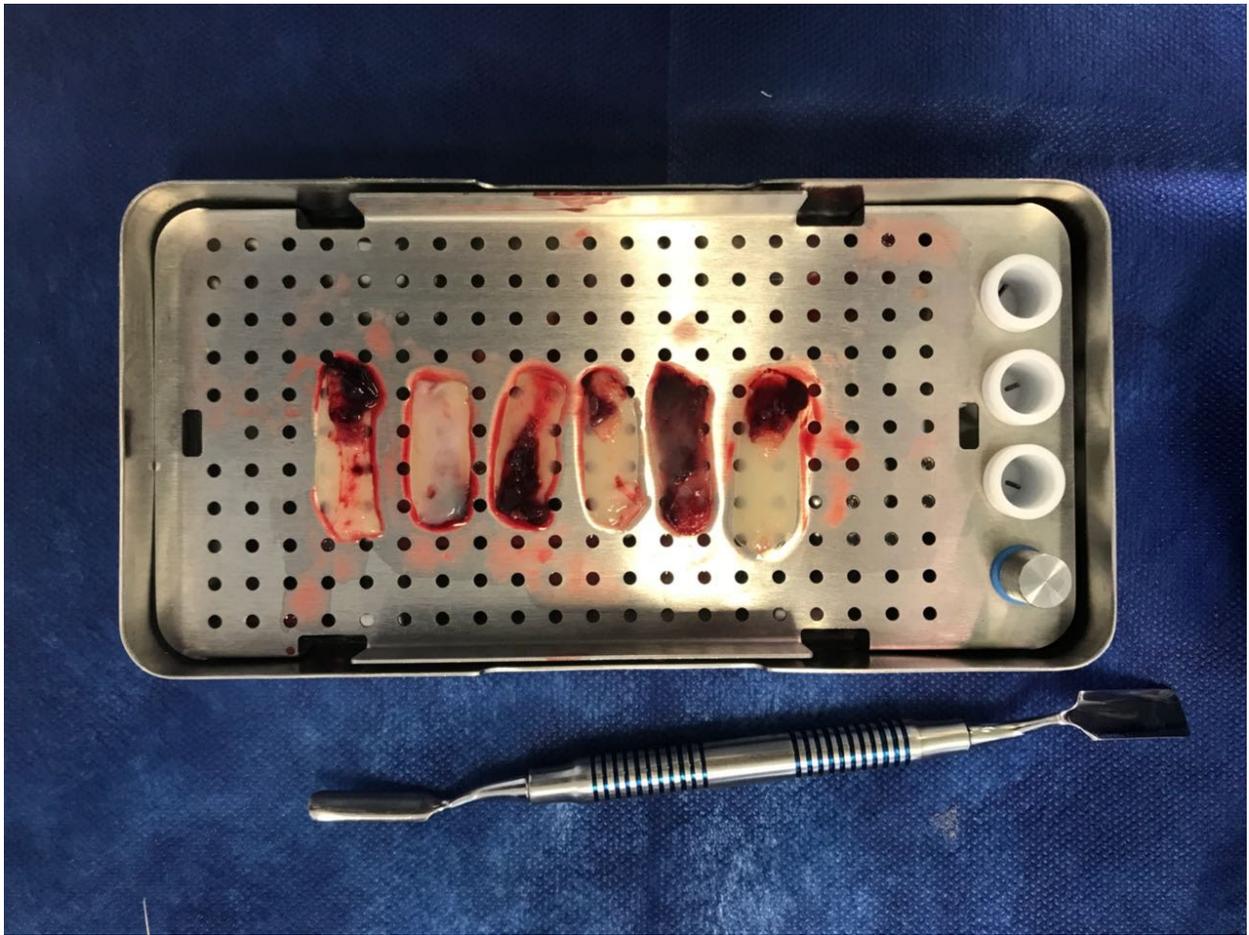


Figura 4. Membranas de L-PRF confeccionadas em caixa específica.

Fonte: Fonte: Dados da Pesquisa

Para incorporar o hormônio do crescimento no L-PRF, foi utilizada uma membrana. O tubo do hormônio do crescimento foi aberto e de maneira asséptica, foi colocada uma membrana no seu interior. Imediatamente o hormônio foi absorvido pela membrana. Foi realizado movimento de rotação da membrana no interior do frasco, de maneira muito delicada. Figura 5.



Figura 5. Aspecto da membrana no interior do frasco do hormônio do crescimento.

Fonte: Fonte: Dados da Pesquisa

Avaliação radiográfica

Foi realizado uma radiografia panorâmica no pós-operatório imediato e após 12 meses.

As radiografias panorâmicas foram realizadas com o aparelho de raios X do Sistema Digital de Imagem Cranex® D digital X-ray (Soredex, Tuusula, Finlândia). Este aparelho utiliza como receptor de imagem um sensor CCD (Dispositivo Acoplado de Carga) e o software Scanora® 5.1 para aquisição, processamento, visualização, análise e armazenamento das imagens. Os fatores elétricos para a exposição foram determinados de acordo com as especificações do aparelho de raios X e de acordo com as características individuais de cada paciente a ser radiografado.

As radiografias panorâmicas foram posicionadas no software GIMP®. O posicionamento se deu da melhor forma possível e para isso foi utilizado a distal dos 2º molares inferiores. (Figura 6)

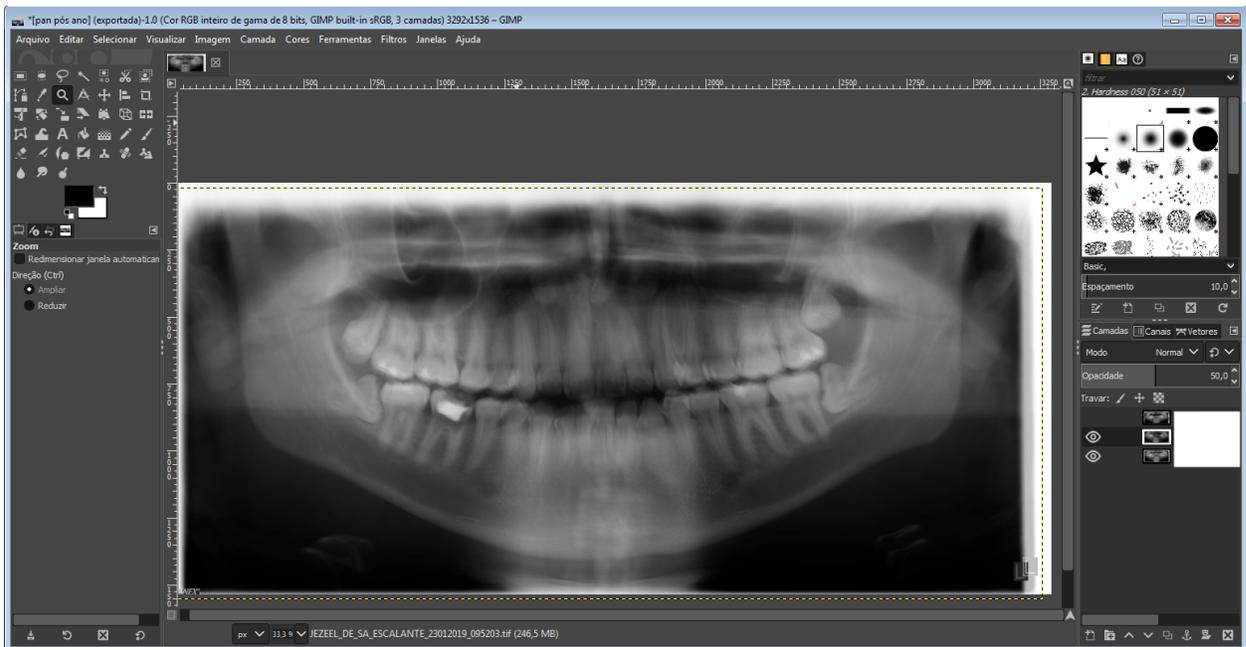


Figura 6- reposicionamento das radiografias panorâmicas, através da sobreposição das imagens, radiografia pré-operatória. Pós-operatória imediata e Pós-operatória 12 meses, sobrepostas.

Fonte: Fonte: Dados da Pesquisa

Uma vez as radiografias posicionadas, elas foram expostas em formato TIFF. Então, foram abertas no software ImageJ.

As imagens foram então padronizadas em 8-bit, bem como foram normalizadas e seu contraste aumentados em 0,4%.

No software ImageJ foi desenhado o contorno do dente, na panorâmica pré-operatória, e salvo este contorno como uma ROI. Assim, foi possível recolocar essa ROI na radiografia panorâmica de pós-imediato e após 12 meses.

Para extração das variáveis referentes aos níveis de cinza, primeiramente se definiu as medidas de interesse através do comando Analyze > Set Measurements. As medidas selecionadas foram a média dos valores de cinza (Mean Gray Value).

Resultados

Após 14 dias, o paciente retorna à PUCRS para a remoção dos pontos. O paciente não relatou dor pós-operatória. Entretanto, relatou maior edema no lado direito, o lado que foi colocado hormônio do crescimento.

A mucosa estava bem cicatrizada, apenas com inflamação ao redor do fio de sutura, ainda que os fios estavam sem acúmulo de placa visível.

O paciente relatou também, que apresentou uma leve parestesia do nervo lingual, lado esquerdo, regredindo espontaneamente ao redor do 7º dia.

Tabela 1: Média dos níveis de cinza, no pós-operatório imediato e 12 meses após.

| | Alvéolo 48 | Alvéolo 38 |
|--------------|------------|------------|
| Pós-imediato | 176.379 | 169.423 |
| Pós 12 meses | 156.994 | 149.814 |

Média dos tons de cinza.
Fonte: Dados da Pesquisa

Discussão

Muitos pacientes apresentam episódios de dor intensa, no pós-operatório de cirurgia de remoção de terceiro molar. Quando o paciente se alimenta no pós-operatório a dor acontece ao redor de 70% dos sujeitos.⁸ Da mesma forma, um tempo prolongado (maior que 30 minutos) e a necessidade de odontosecção também parecem aumentar a dor pós-operatória.⁹ Entretanto a utilização do L-PRF no alvéolo parece melhorar a dor pós-operatória.¹⁰

Outros fatores de crescimento causam um maior edema. O uso do BMP-2 é um deles. O BMP-2 quando utilizado para artrodese cervical causa maior edema, e pode complicar a extubação

do paciente.¹¹ Entretanto, no uso do hormônio do crescimento localizado, em baixa dose, não foi relatado um maior edema no local.

Lesão ao nervo lingual é uma complicação pós-operatória comum na remoção de terceiro molares, atinge ao redor de 10% dos pacientes.¹² A elevação da porção lingual do retalho está relacionada a uma maior chance de lesão do nervo língua, porém quando elevado e protegida a região com um instrumento, esse diminui a chance de provocar uma lesão permanente no nervo lingual.¹³ A recuperação da lesão pode ser em poucas semanas ou permanente. Normalmente a resolução se dá em 3 semanas.¹³

A aplicação do hormônio do crescimento foi local, no alvéolo referente ao dente 48. Entretanto, no exame radiográfico não se observa diferenças nos níveis de cinza, ou seja, não há diferença na qualidade óssea de um alvéolo para outro.

Apesar do hormônio do crescimento ser aplicado localmente, ele é rapidamente metabolizado.^{14,15} Uma futura possibilidade é realizar a sua hidratação com o I-PRF. Utilizando um tubo sem aditivo (tampa branca) ao invés do tubo de vidro siliconizado (tampa vermelha), o fibrinogênio demora a se polimerizar. Assim, pode-se utilizar esse concentrado para reconstituir o hormônio do crescimento. Podendo aproveitar a sua propriedade de liberação lenta dos fatores de crescimento das plaquetas que ficam presos.⁴

A utilização do I-PRF como um veículo para outras drogas já foi hipotetizada.¹⁶ E o L-PRF testado em conjunto com antibióticos. A solução de antibiótico utilizada era líquida, o que alterava as propriedades físicas do coágulo de L-PRF.¹⁷ Assim, utilizar um fármaco na sua forma liofilizada parece ser mais vantajoso.

Conclusão

A utilização do L-PRF associado ao hormônio do crescimento não trouxe nenhum efeito adverso ao paciente. Ambos os alvéolos cicatrizaram adequadamente e não se observa qualquer defeito ósseo. Assim, é possível a utilização dessa associação.

Bibliografia

1. Cawood J, Howell R. A classification of the edentulous jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 1988; 17: 232–6.
2. surang Suttapreyasri, Leepong N. Influence of Platelet-Rich Fibrin on Alveolar Ridge Preservation. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013; 24: 1088.
3. han D, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: e37–e44.
4. han D, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 101: e45–e50.
5. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, et al. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology* 2017; 88: 112–121.
6. Harvey S, Hull K. Growth hormone. *Endocrine* 1997; 7: 267–279.
7. Ohlsson, Vidal. Effects of growth hormone and insulin-like growth factors on human osteoblasts. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28: 184–186.
8. Rudin A, Eriksson L, Liedholm R, et al. Prediction of postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Journal of orofacial pain* 2010; 24: 189–96.
9. de Santana-Santos T, de Souza-Santos JA, Martins-Filho PR, et al. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2013; 18: e65–e70.
10. Daugela P, Grimuta V, Sakavicius D, et al. Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)* 2018; 49: 377–388.
11. Smucker JD, Rhee JM, Singh K, et al. Increased Swelling Complications Associated With

Off-Label Usage of rhBMP-2 in the Anterior Cervical Spine. *Spine* 2006; 31: 2813–2819.

12. Gomes A, do Vasconcelos B, de e Silva E, et al. Lingual Nerve Damage After Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005; 63: 1443–1446.

13. Pogrel MA, Goldman KE. Lingual flap retraction for third molar removal. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 62: 1125–1130.

14. Webster R, Xie R, Didier E, et al. PEGylation of somatropin (recombinant human growth hormone): Impact on its clearance in humans. *Xenobiotica* 2008; 38: 1340–1351.

15. Mullis PE, Pal RB, Matthews DR, et al. Half-life of exogenous growth hormone following suppression of endogenous growth hormone secretion with somatostatin in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 255–263.

16. Miron RJ, Zhang Y. Autologous Liquid Platelet Rich Fibrin: a novel drug delivery system. *Acta Biomaterialia*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.021 .

17. Polak D, Clemer-Shamai N, Shapira L. Incorporating Antibiotics into Platelet Rich Fibrin (PRF): A Novel Antibiotics Slow Release Biological Device. *Journal of Clinical Periodontology*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1111/jcpe.13063 .

4 Discussão geral

Para instalar implantes após a reconstrução óssea dos maxilares pode demorar mais de 6 meses. Além disso, com o uso de biomateriais para essas reconstruções o tempo pode aumentar ainda mais. A utilização de fatores de crescimento em conjunto com os enxertos ósseos pode melhorar a neoformação óssea e diminuir o volume do biomaterial residual (ZHANG *et al.*, 2012).

O hormônio do crescimento tem atividade autócrina e parácrina (HARVEY; HULL, 1997). Além disso, tem efeito direto no metabolismo ósseo, sintetiza IGF-I esquelético, prolifera os pré-condrócitos, causa hipertrofia no osteoblastos, remodelação óssea e mineralização óssea (OHLSSON *et al.*, 1998; RICHMOND; ROGOL, 2016).

O uso de fatores de crescimento oriundo das plaquetas, na forma do L-PRF é muito utilizado na Odontologia (CHOUKROUN *et al.*, 2006; CLARK *et al.*, 2018; OLGUN *et al.*, 2018; SHAH *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2012). Entretanto, apesar do potencial benefício do uso do hormônio do crescimento esse uso é quase inexistente.

Este estudo teve por objetivo relatar um caso avaliando o hormônio do crescimento humano recombinante associado ao L-PRF.

O exame mais indicado no que diz respeito a avaliação do tecido ósseo, para a instalação dos implantes é a CBCT, pois fornece informação espacial tridimensional (Shah *et al.*, 2014; Sahai, 2015). Entretanto, expõe o paciente a doses maiores de radiação. Assim o uso de radiografias panorâmica ou periapical parece uma melhor opção em acompanhamento longitudinal.

Assim, definida a ROI foi possível calcular os níveis de cinza e acompanhar a cicatrização óssea. Porém, não houve diferença entre os dois lados.

Uma possibilidade é que o hormônio do crescimento apresenta ação sistêmica. Ou seja, ele foi aplicado com via intraóssea, já que foi colocado no interior do alvéolo, essa via se assemelha à via endovenosa (FOËX, 2000).

Ainda que não tenha sido observada alteração da densidade óssea 1 ano após o procedimento cirúrgico, ambos os alvéolos cicatrização sem qualquer intercorrência, bem como o tecido mucoso. Também, não houve qualquer formação de bolsa periodontal na face distal do segundo molar.

Houve parestesia transitória do nervo lingual, com melhora do quadro em 7 dias. Em casos em que espera-se uma lesão do nervo lingual ou alveolar inferior, por proximidade do dente ou complexidade da remoção, o uso do hormônio do crescimento pode exercer papel em estimular a regeneração das fibras nervosas (YUN *et al.*, 2016).

A proposta de utilizar o I-PRF como líquido recosntituente do GH é nova, e esse trabalho é pioneiro (até onde vai o conhecimento dos autores) em utilizar essa metodologia.

5 Conclusão

Não houve diferença entre a análise de densidade óssea entre o alvéolo com L-PRF e GH e o alvéolo com somente L-PRF.

A cicatrização dos alvéolos se deram sem qualquer intercorrência. Não houve sinais nem clínicos ou radiográficos de formação de bolsa periodontal na distal do segundo molar.

Mais estudos e com metodologias adequadas são necessários para elucidar o uso do GH associado ao L-PRF e I-PRF.

Esse trabalho é pioneiro nessa instituição em utilizar o L-PRF e I-PRF, bem como a sua associação ao GH. A instituição poderá utilizar essa pesquisa como base para continuar as pesquisas nessa linha.

REFERÊNCIAS

- ARAKJI, H.; SHOKRY, M.; ABOELSAAD, N. Comparison of Piezosurgery and Conventional Rotary Instruments for Removal of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized Controlled Clinical and Radiographic Trial. **International Journal of Dentistry**, v. 2016, p. 1–7, 2016.
- BAIL, H.; KLEIN, P.; KOLBECK, S.; KRUMMREY, G.; WEILER, A.; SCHMIDMAIER, G.; HAAS, N. .; RASCHKE, M. . Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects—a preliminary study in micropigs. **Bone**, v. 32, n. 5, p. 457–467, 2003.
- BOWLER, D.; DYM, H. Bone Morphogenic Protein Application in Implant Dentistry. **Dental Clinics of North America**, v. 59, n. 2, p. 493–503, 2015.
- CALVO-GUIRADO, J.; MATE-SANCHEZ, J.; DELGADO-RUIZ, R.; RAMIREZ-FERNÁNDEZ, M.; CUTANDO-SORIANO, A.; PEÑA, M. Effects of growth hormone on initial bone formation around dental implants: a dog study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, n. 6, p. 587–593, 2011.
- CÉLIO-MARIANO, R.; DE MELO, W.; CARNEIRO-AVELINO, C. Comparative Radiographic Evaluation of Alveolar Bone Healing Associated With Autologous Platelet-Rich Plasma After Impacted Mandibular Third Molar Surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 70, n. 1, p. 19–24, 2012.
- CHOUKROUN, J.; DISS, A.; SIMONPIERI, A.; GIRARD, M.-O.; SCHOEFFLER, C.; DOHAN, S. L.; DOHAN, A.; MOUHYI, J.; HAN, D. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 299–303, 2006.
- CLARK, D.; RAJENDRAN, Y.; PAYDAR, S.; HO, S.; COX, D.; RYDER, M.; DOLLARD, J.; KAO, R. T. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 4, p. 379–387, 2018.
- FOËX, B. A. Discovery of the intraosseous route for fluid administration. **Journal of Accident & Emergency Medicine**, v. 17, n. 2, p. 136–137, 2000.
- GIANNOBILE, W. V.; HERNANDEZ, R. A.; FINKELMAN, R. D.; RYARR, S.; KIRITSY, C. P.; D’ANDREA, M.; LYNCH, S. E. Comparative effects of platelet derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. **Journal of Periodontal Research**, v. 31, n. 5, p. 301–312, 1996.
- GÜRBÜZER, B.; PIKDÖKEN, L.; TUNALI, M.; URHAN, M.; KÜÇÜKODACI, Z.; ERCAN, F. Scintigraphic Evaluation of Osteoblastic Activity in Extraction Sockets Treated With Platelet-

Rich Fibrin. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 5, p. 980–989, 2010.

HAN, D.; CHOUKROUN, J.; DISS, A.; DOHAN, S. L.; DOHAN, A.; MOUHYI, J.; GOGLY, B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e37–e44, 2006. a.

HAN, D.; CHOUKROUN, J.; DISS, A.; DOHAN, S. L.; DOHAN, A.; MOUHYI, J.; GOGLY, B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e45–e50, 2006. b.

HARVEY, S.; HULL, K. Growth hormone. **Endocrine**, v. 7, n. 3, p. 267–279, 1997.

HE, Y.; CHEN, J.; HUANG, Y.; PAN, Q.; NIE, M. Local Application of Platelet-Rich Fibrin During Lower Third Molar Extraction Improves Treatment Outcomes. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 12, p. 2497–2506, 2017.

KAZEMI, D.; FAKHRJOU, A.; DIZAJI, V.; ALISHAHI, M. Effect of Autologous Platelet Rich Fibrin on the Healing of Experimental Articular Cartilage Defects of the Knee in an Animal Model. **BioMed Research Internation**, v. 2014, p. 1–10, 2014.

KOBAYASHI, E.; FLÜCKIGER, L.; FUJIOKA-KOBAYASHI, M.; SAWADA, K.; SCULEAN, A.; SCHALLER, B.; MIRON, R. J. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. **Clinical Oral Investigations**, v. 20, n. 9, p. 2353–2360, 2016.

KUMAR, N.; PRASAD, K.; RAMANUJAM, L.; RANGANATH, K.; DEXITH, J.; CHAUHAN, A. Evaluation of Treatment Outcome After Impacted Mandibular Third Molar Surgery With the Use of Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 6, p. 1042–1049, 2015.

MANAVELLA, V.; ROMANO, F.; CORANO, L.; BIGNARDI, C.; AIMETTI, M. Three-Dimensional Volumetric Changes in Severely Resorbed Alveolar Sockets After Ridge Augmentation with Bovine-Derived Xenograft and Resorbable Barrier: A Preliminary Study on CBCT Imaging. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, 2017.

MIRON, R. J.; ZHANG, Y. F. Osteoinduction. **Journal of Dental Research**, v. 91, n. 8, p. 736–744, 2011.

OHLSSON, C.; BENGTSSON; ISAKSSON, O.; ANDREASSEN, T.; SLOOTWEG, M. Growth hormone and bone. **Endocrine reviews**, v. 19, n. 1, p. 55–79, 1998.

OKANO, T.; SUR, J. Radiation dose and protection in dentistry. **Japanese Dental Science Review**, v. 46, n. 2, p. 112–121, 2010.

OLGUN, E.; OZKAN, S. Y.; ATMACA, H. T.; YALIM, M.; HENDEK, M. Comparison of the clinical, radiographic, and histological effects of titanium-prepared platelet rich fibrin to allograft

materials in sinus-lifting procedures. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 9, n. 4, p. e12347, 2018.

OLIVEIRA, M.; RAU, L.; MARODIN, A.; CORRÊA, M.; CORRÊA, L.; ARAGONES, A.; DE MAGINI, R. Ridge Preservation After Maxillary Third Molar Extraction Using 30% Porosity PLGA/HA/[beta]-TCP Scaffolds With and Without Simvastatin: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. **Implant Dentistry**, v. Publish Ahead of Print, p. 1, 2017.

PADIAL-MOLINA, M.; O'VALLE, F.; LANIS, A.; MESA, F.; EHRENFEST, D. M.; WANG, H.-L.; GALINDO-MORENO, P. Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells and Novel Supportive Therapies for Oral Bone Regeneration. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 341327, 2015.

PREUS, H. R.; TORGERSEN, G.; KOLDSLAND, O.; HANSEN, B.; AASS, A.; LARHEIM, T.; SANDVIK, L. A new digital tool for radiographic bone level measurements in longitudinal studies. **BMC Oral Health**, v. 15, n. 1, p. 107, 2015.

RICHMOND, E.; ROGOL, A. D. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 30, n. 6, p. 749–755, 2016.

SANZ-SÁNCHEZ, I.; ORTIZ-VIGÓN, A.; SANZ-MARTÍN, I.; FIGUERO, E.; NZ. Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 9_suppl, p. 128S-142S, 2015.

SHAH, R.; GOWDA, T.; THOMAS, R.; KUMAR, T.; MEHTA, D. Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, 2018.

VARGHESE, M. P.; MANUEL, S.; SUREJ, K. L. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin—A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 7, p. 1322–1329, 2017.

WANG, Z.-S.; FENG, Z.-H.; WU, G.-F.; BAI, S.-Z.; DONG, Y.; CHEN, F.-M.; ZHAO, Y.-M. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28126, 2016.

YELAMALI, T.; SAIKRISHNA, D. Role of Platelet Rich Fibrin and Platelet Rich Plasma in Wound Healing of Extracted Third Molar Sockets: A Comparative Study. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 14, n. 2, p. 410–416, 2015.

YUN, H.-M.; CHANG, S.-W.; PARK, K.-R.; HERR, L.; KIM, E.-C. Combined Effects of Growth Hormone and Mineral Trioxide Aggregate on Growth, Differentiation, and Angiogenesis in Human Dental Pulp Cells. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 2, p. 269–275, 2016.

ZHANG, Y.; TANGL, S.; HUBER, C. D.; LIN, Y.; QIU, L.; RAUSCH-FAN, X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 4, p. 321–328, 2012.

ZHAO, Y.-H.; ZHANG, M.; LIU, N.-X.; LV, X.; ZHANG, J.; CHEN, F.-M.; CHEN, Y.-J. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation. **Biomaterials**, v. 34, n. 22, p. 5506–5520, 2013.

ANEXO A – Ata de Qualificação



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CTBMF
NÍVEL: MESTRADO
EXAME DE QUALIFICAÇÃO – ATA 34/17

Data: 14/12/2017 Horário: 11h

Aluno: João Antônio Colussi da Silva

Orientador: Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli

Título da pesquisa: "Utilização do hormônio de crescimento humano (GH) em procedimento de preservação óssea associado ao L-PRF".

Comissão Examinadora: Prof. Dr. Guilherme Genehr Fritscher (PUCRS)
Profa. Dra. Helena Wilhelm de Oliveira (PUCRS)

Aprovado

Aprovado com projeto pendente

Reprovado

Ass.: _____
João Antônio Colussi da Silva
Aluno

Ass.: _____
Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli
Orientador

Ass.: _____
Prof. Dr. Guilherme Genehr Fritscher
Professor Avaliador

Ass.: _____
Profa. Dra. Helena Wilhelm de Oliveira
Professor Avaliador

Ass.: _____
Profa. Dra. Maria Martha Campos
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia

ANEXO B – Carta de Aprovação do SIPESQ PUCRS



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8722

Porto Alegre, 26 de dezembro de 2018.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANEXO C – Carta de Submissão à Plataforma Brasil

Equipe Plataforma Brasil

Inbox - Google 14:24

EB

PLATBR - Citação no Projeto de Pesquisa

To: João Antônio Colussi da Silva

Prezado (a) Sr. (a) João Antônio Colussi da Silva,

Você foi incluído como Equipe do Projeto no Projeto de Pesquisa UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF que tem como Pesquisador Responsável Rogerio Miranda Pagnoncelli em 31/01/2019.

Atenciosamente,

Plataforma Brasil

<http://plataformabrasil.saude.gov.br>

Esta é uma mensagem automática. Favor não responder este e-mail.

Esta mensagem pode conter informação confidencial e/ou privilegiada. Se você não for o destinatário ou a pessoa autorizada a receber esta mensagem, não pode usar, copiar ou divulgar as informações nela contidas ou tomar qualquer ação baseada nessas informações. Se você recebeu esta mensagem por engano, por favor avise imediatamente o remetente, respondendo o e-mail e em seguida apague-o.

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF
Pesquisador Responsável: Rogerio Miranda Pagnoncelli
Área Temática:
Versão: 1
CAAE:
Submetido em: 31/01/2019
Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA
Situação da Versão do Projeto: Em Recepção e Validação Documental
Localização atual da Versão do Projeto: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



ANEXO E – Aceite do CEP

| DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA | |
|--|---|
| Título da Pesquisa: UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (GH) EM PROCEDIMENTOS DE PRESERVAÇÃO ÓSSEA ASSOCIADO AO L-PRF |  |
| Pesquisador Responsável: Rogerio Miranda Pagnoncelli | |
| Área Temática: | |
| Versão: 2 | |
| CAAE: 15619719.4.0000.5336 | |
| Submetido em: 26/08/2019 | |
| Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA | |
| Situação da Versão do Projeto: Aprovado | |
| Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável | |
| Patrocinador Principal: Financiamento Próprio | |
| Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1285935 | |

ANEXO F – Resolução CFO 158/2015

Nº 126, segunda-feira, 6 de julho de 2015

Diário Oficial da União - Seção 1

ISSN 1677-7042

89



Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

ACÓRDÃO Nº 23.322, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2014

Processo Administrativo nº 379/2015. Nº Originário: 007/2015. Requerente: FUNDAÇÃO BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS (FBFCF). Requerido: CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA - CFF. Relator: Conselheiro Federal WALTER DA SILVA JORGE JOÃO. Ementa: Curso de capacitação em farmácia hospitalar a ser realizado nos Estados do Ceará, Espírito Santo e Maranhão, no período de 06/03/2015 a 24/05/2015. Proposta de custo total em torno de R\$ 78.000,00 (setenta e oito mil reais) por cada Estado. Pela aprovação. Conclusão: Vistos, Relatados e Discutidos os presentes Autos, Acordam os Conselheiros do Conselho Federal de Farmácia, por unanimidade de votos, em APROVAR A PROPOSTA DE CURSO PARA REALIZAÇÃO DE CURSO DE CAPACITAÇÃO EM FARMÁCIA HOSPITALAR A SER REALIZADO NOS ESTADOS DO CEARÁ, ESPÍRITO SANTO E MARANHÃO. NO IMPORTE TOTAL DE R\$ 234.000,00 (DUZENTOS E TRINTA E QUATRO MIL REAIS), nos termos do voto do Relator e da Decisão do Plenário, que se encontra integrante da Ata da Sessão, que faz parte integrante deste julgado.

WALTER DA SILVA JORGE JOÃO
Presidente do Conselho

CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL

ACÓRDÃO Nº 38, DE 26 DE JUNHO DE 2015

A atuação do fisioterapeuta vem ampliando, a cada dia, nos cenários para o mundo do trabalho. As especialidades, diante de inovadoras pesquisas científicas, têm apresentado crescente evolução no manejo dos pacientes, apresentando para a sociedade propostas terapêuticas de alta resolutividade.

Diante deste cenário, ACORDAM os Conselheiros Federais desta Autarquia, reunidos na 258ª Reunião Plenária Ordinária, que a modalidade terapêutica conhecida comercialmente como Pedisuit, Therasuit, Theratogs, entre outros, traz à luz da sociedade profissional um avanço técnico para a melhoria da funcionalidade dos pacientes, sendo utilizada, para tal fim, intervenção com cinesioterapia, visando restaurar e recuperar a capacidade para a realização das tarefas. Capacidade, segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) da Organização Mundial da Saúde, é a habilidade do indivíduo de executar uma tarefa ou ação e indica o provável nível máximo de funcionalidade que uma pessoa pode atingir. Funcionalidade, em termo genérico para as funções do corpo, estruturas do corpo, atividades e participação, que indica os aspectos positivos da interação entre um indivíduo (com uma condição de saúde) e seus fatores contextuais (fatores ambientais e pessoais).

O fisioterapeuta tem como objeto de atuação o movimento humano em todas as suas formas de expressão e potencialidades, quer nas alterações patológicas, físico-funcionais, quer nas suas repercussões psíquicas e orgânicas, objetivando a preservar, desenvolver, restaurar a integridade de órgãos, sistemas e funções desde a elaboração do diagnóstico físico e funcional, eleição e execução dos procedimentos fisioterapêuticos pertinentes a cada situação. Neste sentido o presente acórdão consolida as diretrizes de conduta do fisioterapeuta para uso da Cinesioterapia em padrões de treinamento terapêutico intensivo, com uso de recursos, técnicas e métodos que permitam o treinamento funcional, no âmbito do exercício da Fisioterapia, para as atividades da vida real, buscando a aquisição do controle e aprendizado motor. Para tanto, reconhecemos, além das demais previstas em outros regulamentos, como atividade própria do fisioterapeuta a utilização de recursos, métodos e técnicas cinesioterapêuticos intensivos com vistas a restaurar a capacidade para a realização de tarefas por meio do treinamento funcional, conforme abaixo:

- Vestes Terapêuticas Associadas a Tensores;
- Realidade Virtual e Gametapia;
- Estimulação Elétrica Funcional;
- Dispositivos Robóticos;
- Terapia de Contensão Induzida (TCI);
- Treinamento de Marcha em Esteira com Suporte Parcial de Peso.

§ 1º Entende-se por veste terapêutica associada a tensores a indumentária própria que possui bandas traçadoras e faixas elásticas, fixadas a superfícies estáveis através de cordas elásticas com o objetivo de estabilização, facilitação ou resistência ao movimento funcional, para aplicação de protocolo de treinamento sensório-motor intensivo.

§ 2º Entende-se por realidade virtual a experiência imersiva e interativa, baseada em imagens gráficas geradas em tempo real por computador, utilizado como meio para facilitação da cinesioterapia, favorecendo acesso a um ambiente multidimensional e multisensorial. A gametapia simula atividades reais em ambiente virtual interativo por meio de jogos de videogames ou em sem uso de acessórios.

§ 3º Entende-se por estimulação elétrica funcional o uso da corrente elétrica de baixa frequência para provocar contração muscular com o objetivo de produzir movimentos.

§ 4º Entende-se por dispositivo robótico o aparato eletromecânico ou biomecânico capaz de realizar tarefas de maneira autônoma, pré-programada ou por meio do controle humano.

§ 5º Entende-se por Terapia de Contensão Induzida (TCI) a contensão mecânica do segmento corporal sadio, acompanhada de treinamento intensivo e movimentos funcionais com o segmento corporal afetado.

§ 6º Entende-se por treinamento de marcha em esteira com suporte parcial de peso a utilização de dispositivo, elástico, para a suspensão parcial do peso corporal durante o treino de marcha em esteira.

Compete ao fisioterapeuta a decisão de escolher a melhor abordagem cinesio-mecanoterapêutica, seja esta aplicada de forma intensiva, ou ainda, em circuito ou não, combinada ou não com as abordagens acima descritas, baseadas no diagnóstico cinesiológico funcional, alinhadas aos conceitos da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde e com os recursos disponíveis.

Quórum: DR. ROBERTO MATTAR CEPEDA - Presidente;

DRA. LIZIANA CARVALHO DE A. MARANHÃO - Vice-Presidente;

DR. CÁSSIO FERNANDO O. DA SILVA - Diretor-Secretário;

DR. WILEN HEIL E SILVA - Diretor-Tesoureiro;

DRA. ELINETH DA CONCEIÇÃO DA S. BRAGA - Conselheira Efetiva;

DR. LEONARDO JOSÉ COSTA DE LIMA - Conselheiro Efetivo;

DR. MARCELO RENATO MASSAHU JUNIOR - Conselheiro Efetivo;

DRA. PATRÍCIA LUCIANE SANTOS DE LIMA - Conselheira Efetiva.

ROBERTO MATTAR CEPEDA
Presidente do Conselho

CÁSSIO FERNANDO OLIVEIRA DA SILVA
Diretor-Secretário

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA

RESOLUÇÃO Nº 157, DE 8 DE JUNHO DE 2015

Terapias avançadas, em especial, o uso de células-tronco.

O Presidente do Conselho Federal de Odontologia, no uso de suas atribuições regimentais, "ad referendum" do Plenário,

Considerando ser o Conselho Federal de Odontologia, criado pela Lei nº 4.324, de 14 de abril de 1964, regulamentada pelo Decreto nº 68.704, de 03 de junho de 1971, Autarquia responsável pela supervisão da ética odontológica em todo o território nacional, e ainda, por zelar e trabalhar pelo bem conceito da profissão e dos que a exercem legalmente;

Considerando que a Lei nº 5.081, de 24/08/66, que regula o exercício da Odontologia no País, reza em seu artigo 6º, que compete ao cirurgião-dentista: "1 - praticar todos os atos pertencentes à Odontologia, decorrentes de conhecimentos adquiridos em curso regular ou em cursos de pós-graduação";

Considerando que o Código de Ética Odontológica, Resolução CFO-118/2012, em seu artigo 5º: "Constituem direitos fundamentais dos profissionais, em segundo de suas atribuições específicas", em seu inciso I: "diagnosticar, planejar e executar tratamentos, com liberdade de convicção, nos limites de suas atribuições, observados o estado atual da ciência e sua dignidade profissional"; em seu artigo 44: "Constitui infração ética"; em seu inciso III: "anunciar ou divulgar técnicas, terapias de tratamento, área da atuação, que não estejam devidamente comprovadas cientificamente, assim como instalações e equipamentos que não tenham seu registro validado pelos órgãos competentes"; e, ainda, em seu artigo 20: "Constitui infração ética"; inciso III: "receber ou dar gratificação por encaminhamento de paciente"; incluindo-se neste sentido também os Centros de Tecnologia Celular (CTCs);

Considerando o avanço da tecnologia em Terapias Avançadas, em especial o uso de células-tronco;

Considerando os resultados promissores do uso das células-tronco, porém, ainda em fase de pesquisa;

Considerando serem Terapias Avançadas as Terapias Celulares Avançadas, Engenharia Tecidual e as Terapias Gênicas; e,

Considerando serem os Centros de Tecnologia Celular - CTCs, cujo funcionamento para fins de pesquisa clínica e terapia está disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 16 de março de 2011, da ANVISA, resolve:

Art. 1º. Proibir o uso de Terapias Avançadas na prática clínica da Odontologia.

Art. 2º. A coleta de material biológico de origem odontológica deve ser realizada em consultório ou centro cirúrgico por cirurgião-dentista, quando devidamente habilitado.

§ 1º. Todo material de origem odontológica coletado com a finalidade de possível uso em humanos, seja com intuito de pesquisa clínica ou para armazenamento, deverá ser processado em Centros de Tecnologia Celular (CTCs) que possuam os requisitos sanitários compatíveis com expansão celular, previsto na RDC nº 09/2011 da ANVISA ou a que vier a substituí-la e/ou complementá-la.

§ 2º. As células humanas e seus derivados somente poderão ser disponibilizados para aplicação em pesquisa clínica pelos CTCs, mediante a comprovação de aprovação da pesquisa clínica pelo Sistema CEP/CONEP.

§ 3º. Os CTCs que pretenderem armazenar e processar células de origem odontológica sejam eles, instituições públicas ou privadas, devem realizar seu registro junto ao Conselho Federal de Odontologia (CFO) e inserção no Conselho Regional de Odontologia (CRO), em cuja jurisdição esteja estabelecida ou exerça sua atividade.

§ 4º. O cirurgião-dentista que pretender realizar coleta de tecidos biológicos de origem odontológica, com finalidade de armazenamento para possível uso em humanos ou para aplicação em pesquisa clínica, deverá se credenciar junto ao(s) CTC(s).

§ 5º. Os CTCs devem fornecer aos CROs, em cuja jurisdição estejam estabelecidos ou exerçam suas atividades, a lista dos cirurgiões-dentistas credenciados, conforme estabeleceu o § 4º deste artigo, anualmente, e todas as vezes que esta sofrer alteração.

§ 6º. Os CTCs enquadrados no § 3º deste artigo devem possuir cirurgião-dentista que assuma a responsabilidade técnica das atividades realizadas no âmbito de competência da Odontologia, quer seja pela obtenção de tecidos de origem odontológica, bem como em aplicações clínicas dentro do escopo de trabalho da Odontologia, mesmo que em pesquisa. O profissional indicado como responsável técnico (RT) deve atender os requisitos elencados no artigo 17, §§ 1º e 2º da RDC 09, da ANVISA, ou a que vier a substituí-la e/ou complementá-la.

§ 7º. O RT pode possuir, perante o Conselho Federal de Odontologia, a responsabilidade por no máximo um CTC.

Art. 3º. O treinamento e a capacitação do cirurgião-dentista para realização da coleta do material biológico de origem odontológica com a finalidade de armazenamento é de competência do cirurgião-dentista com responsabilidade técnica do CTC, nos moldes do § 6º, do artigo 2º.

Parágrafo único. O conteúdo do treinamento em Terapias Avançadas deve contemplar as seguintes matérias:

- conceitos básicos em Terapia Celular;
- especificidade técnica operatória para remoção dos tecidos com finalidade de armazenamento ou uso clínico em pesquisa;
- legislação nacional vigente, incluindo normas sanitárias;
- documentação prevista em lei;
- exames complementares do paciente e do material biológico para armazenamento das células e/ou tecidos; e,
- carga horária mínima de oito horas/aulas de treinamento teórico.

Art. 4º. O acondicionamento e o transporte do material biológico de origem odontológica, com finalidade de pesquisa clínica ou armazenamento para uso autólogo e/ou alogênico devem seguir as normas da RDC 20/2014 da ANVISA, ou a que vier a substituí-la e/ou complementá-la.

Parágrafo único. O cirurgião-dentista coletor é responsável pelo acondicionamento do tecido coletado.

Art. 5º. A cada coleta de material com finalidade de armazenamento para possível uso em humanos, seja para uso autólogo ou para uso alogênico, deve ser realizada triagem clínica e laboratorial, de acordo com a RDC 09/2011 da ANVISA, ou as que vierem a substituí-la ou complementá-la.

Art. 6º. A documentação da coleta deve ser assinada pelo cirurgião-dentista, pelo paciente ou responsável legal e pelo responsável técnico dos CTCs.

§ 1º. A documentação de coleta consiste em:

- Contrato de Prestação de Serviço, quando do armazenamento particular;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); e,

c) triagem clínica, conforme disposto na RDC nº 09/2011, da ANVISA ou a que vier a substituí-la.

§ 2º. Os CTCs devem arquivar uma cópia da documentação da coleta e do contrato de prestação de serviços devidamente assinados, após uso ou descarte e, deverão enviar aos CROs sempre que forem requisitados.

§ 3º. O paciente e/ou responsável deve ser informado por escrito, através do TCLE dos procedimentos envolvidos tanto na coleta quanto no armazenamento dos tecidos e suas reais e atuais possibilidades de aplicação em humanos, de acordo com as pesquisas clínicas e científicas do momento.

Art. 7º. Em hipótese alguma o paciente ou responsável poderá receber alguma compensação financeira pela coleta e pelo armazenamento de células, tecidos ou fluidos de origem odontológica, referendando o que estabelecem a Lei nº 4.344, de 04 de fevereiro de 1997 e o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997.

Art. 8º. A utilização de células humanas (incluindo células-tronco) e seus derivados em procedimentos clínicos em desacordo com a legislação, bem como o oferecimento e a cobrança (ressarcimento monetário) de procedimento odontológico sem o devido conhecimento científico e terapêutico, pelos órgãos competentes, configura infração ética, em conformidade com o que disciplina o inciso IX, do artigo 11, combinado com o inciso III, do artigo 44, retro citado, todos do Código de Ética Odontológica, Resolução CFO-118/2012.

Art. 9º. Esta Resolução não se aplica ao uso de Agregados Plaquetários Autólogos (Plasma Rico em Plaquetas e Fibrina Rica em Plaquetas).

Art. 10. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação na Imprensa Oficial, revogada a Resolução CFO-154/2015 e demais disposições em contrário.

ALTON DIOGO MORILHAS RODRIGUES

RESOLUÇÃO Nº 158, DE 8 DE JUNHO DE 2015

Regulamento o uso de Agregados Plaquetários Autólogos para fins não transfusórios no âmbito da Odontologia.

O Presidente do Conselho Federal de Odontologia, no uso de suas atribuições regimentais, "ad referendum" do Plenário,

Considerando que a Lei nº 5.081, de 24/08/66, que regula o exercício da Odontologia no País, reza em seu artigo 6º, que compete ao cirurgião-dentista: "1 - praticar todos os atos pertencentes à Odontologia, decorrentes de conhecimentos adquiridos em curso regular ou em cursos de pós-graduação";