

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

MATEUS GIACOMIN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO SUBSTITUTO ÓSSEO BIO-OSS® ASSOCIADO AO
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO RECOMBINANTE (RHGH) EM ALVÉOLOS
DENTÁRIOS**

Porto Alegre

2018

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

MATEUS GIACOMIN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO SUBSTITUTO ÓSSEO BIO-OSS®
ASSOCIADO AO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO RECOMBINANTE
(RHGH) EM ALVÉOLOS DENTÁRIOS**

**EVALUATION OF PERFORMANCE OF THE BIO-OSS® ASSOCIATED TO
RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE (RHGH) IN TOOTH SOCKETS**

Porto Alegre

2018

MATEUS GIACOMIN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO SUBSTITUTO ÓSSEO BIO-OSS®
ASSOCIADO AO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO RECOMBINANTE
(RHGH) EM ALVÉOLOS DENTÁRIOS**

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.

Orientadora: Prof^o. Dr^o. Rogerio Miranda Pagnoncelli

Porto Alegre

2018

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Giacomin, Mateus

I Avaliação do desempenho do substituto ósseo Bio-Oss® associado ao Hormônio do Crescimento Humano Recombinante (rhGH) em alvéolos dentários– Porto Alegre, 2018. 81 f. : il.

Diss. (Mestrado) – Escola de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, PUCRS, 2018.

Orientador: Prof^a. Dr^o Rogerio Miranda Pagnoncelli

1. Odontologia. 2. Cirurgia Bucomaxilofacial. 3. Fatores de Crescimento 4. Hormônio do Crescimento. 5. Preservação Alveolar. I. Nome orientador. Título.

*O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou,
mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.*

Abraham Lincoln (1809-1865)

Especialmente à minha família, pelo apoio e compreensão neste período. Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola de Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela estrutura, organização e todo suporte necessário para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli, obrigado por todo aprendizado nos dois anos de convívio.

Aos professores da área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial: Prof. Dr. Raphael Carlos Drumond Loro, Prof. Dr. Rogério Belle de Oliveira, Prof. Dr. Claiton Heitz e Prof. Dr. Guilherme Genehr Fritscher, obrigado pelo conhecimento transmitido, paciência e compreensão.

A professora Dra. Maria Ivete Bolzan Rockembach, pela contribuição neste trabalho e pelo aceite em participar da banca avaliadora.

Aos colegas de Mestrado, em especial Pedro Henrique, André Eduardo, João Antonio, Everton, Mauricio, João Mateus e Marcello.

À minha família, obrigado pelo apoio para que eu pudesse atingir meus objetivos.

RESUMO

Enxertos podem ser necessários nos ossos maxilares para reparar perda de volume e morfologia óssea, seja ela causada por edentulismo, patologias, traumas ou defeitos congênitos. Os enxertos têm sido classificados como autógenos, heterógenos, xenógenos e aloplásticos. O osso autógeno, até o momento, é o único que apresenta todas as características ideais: osteoindução, osteocondução e osteogênese. Este trabalho tem como objetivo relatar uma proposta de técnica utilizando a associação do hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) associado ao Bio-Oss para a preservação alveolar e utilização como enxerto na região maxilofacial. É apresentado na forma de dois artigos científicos, um deles relatando um caso de preservação alveolar utilizando a associação descrita e outro artigo descrevendo uma série de casos onde se utilizou a enxertia óssea e se realizou a avaliação radiográfica comparado a densidade entre o uso isolado do Bio-Oss e a associação de Bio-Oss com rhGH. Concluiu-se que o rhGH pode ser utilizado de forma local, associado ao Bio-Oss, favorecendo uma boa formação óssea. A radiografia panorâmica se mostrou um método insatisfatório para a avaliação da densidade óssea nessas situações. Não foram observados efeitos adversos nos pacientes operados utilizando esta técnica.

Palavras-chave: Odontologia; Materiais Biocompatíveis; Osso Alveolar, Hormônio do Crescimento

ABSTRACT

Grafts may be needed in the maxillary bones to repair volume loss and bone morphology, whether caused by edentulism, pathologies, traumas or birth defects. The grafts have been classified as autogenous, heterogenous, xenogeneic and alloplastic. The autogenous bone, so far, is the only one that presents all the characteristics ideas: osteoinduction, osteoconduction and osteogenesis. This work aims to report a proposed technique using the association of recombinant human growth hormone (rhGH) associated with Bio-Oss for alveolar preservation and use as a graft in the maxillofacial region. It is presented in the form of two scientific articles, one of them reporting a case of alveolar preservation using the association described and another article describing a series of cases where bone grafting was used and the radiographic evaluation was performed comparing the density between the use of Bio - Oss and the association of Bio-Oss with rhGH. It was concluded that rhGH can be used locally, associated with Bio-Oss, favoring a good bone formation. Panoramic radiography proved to be an unsatisfactory method for evaluating bone density in these situations. No adverse effects were observed in patients operated on using this technique.

Keywords: Dentistry; Biocompatible materials; Alveolar Bone, Growth Hormone

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Radiografia panorâmica realizada no pós-operatório imediato, evidenciando o preenchimento dos alvéolos com Bio-Oss® e rhGH.....	20
Figura 2: A - TCFC mostrando a região da exodontia e enxertia; B - Corte sagital da TCFC demonstrando o volume de Bio-Oss e rhGH enxertado.	26
Figura 3: A - Aspecto do osso no trans-cirúrgico, após incisão e rebatimento do retal. B - Trefinamento do osso para posterior análise histológica.....	26
Figura 4: A - Análise histológica do tecido coletado, demonstrando áreas de neoformação óssea e deposição de matriz óssea. B - Trabeculado ósseo compacto, demonstrando osso vital.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média dos níveis de cinza, no pós-operatório imediato (T1) e em 30 dias (T2), nos diferentes grupos.	20
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GH	Hormônio de Crescimento Humano
rhGH	Hormônio do crescimento humano recombinante
Bio-Oss	Osso Bovino Liofilizado
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
UI	Unidades Internacionais
BMP	Proteína Óssea Humana Recombinante
TC	Tomografia Computadorizada
TCFC	Tomografia Computadorizada Feixe Cônico
mg	Miligrama
DO	Distração Osteogênica
IGF	Fator de Crescimento semelhante a Insulina
FDA	Food and Drug Administration
PLGA	Ácido glicólico poli-lático
PCL	Policaprolactona
MTA	Agregado de trióxido mineral
HU	Unidades Hounsfield

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	ARTIGO I.....	17
3	ARTIGO II.....	24
4	DISCUSSÃO GERAL.....	30
5	CONCLUSÕES GERAIS	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXO A - Ata de Qualificação.....	35
	ANEXO B - Carta de Aprovação do SIPESQ PUCRS	36
	ANEXO C - Carta de Aprovação da Plataforma Brasil	37
	ANEXO D - Demonstração da análise das imagens através do Software Image J	38
	ANEXO E - Comprovante de Submissão	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 Antecedentes e Justificativa

Defeitos ósseos na região maxilofacial como os decorrentes do edentulismo, sequelas relacionadas ao tratamento de patologias ósseas ou ainda as fissuras congênitas da face podem necessitar de enxertia óssea (GERZSON et al., 2018).

Diferentes tipos de enxertos têm sido utilizados nos ossos maxilares com este intuito, sendo classificados como autógenos, heterógenos, xenógenos e aloplásticos. As competências esperadas de um enxerto ideal são osteoindução, osteocondução e osteogênese, sendo que estas três características são até o momento apenas identificadas no osso autógeno, tornando-o padrão ouro para reconstruções maxilares (MANFRO et al., 2014).

O osso autógeno apresenta a melhor previsibilidade no que tange à quantidade e qualidade, no entanto apresenta limitações como necessidade de área doadora, apresentando maior morbidade e limitação de disponibilidade. Pode ser obtido intrabucal ou extrabucal, sendo as áreas doadoras mais utilizadas ramo mandibular, mento, tuberosidade maxilar, crista ilíaca, calota craniana ou tibia (MAZZONETTO, 2009).

As pesquisas envolvendo enxertos xenógenos e aloplásticos vêm buscando a melhora nas características destes materiais de forma que possam ter o mesmo desempenho de um osso autógeno sem o inconveniente de necessitar uma área doadora (GERZSON et al., 2018). O Bio-Oss é o substituto ósseo inorgânico mais investigado e utilizado no mundo. Possui componentes estruturais semelhantes ao osso humano, o que permite uma formação óssea e uma regeneração previsível nos estágios iniciais do reparo e a propriedade de osteocondução, através da superfície disponível que apresenta para a deposição e neoformação óssea (MANFRO et al., 2014). A utilização de substâncias osteoindutoras associadas ao Bio-Oss poderia melhorar o desempenho deste (JANICKI; SCHMIDMAIER, 2011).

A utilização de fatores de crescimento associados à enxertia óssea ou como um agente auxiliar na cicatrização de fraturas ósseas já é estudada há anos na ortopedia e mais recentemente na área maxilofacial. Em 1959 foi primeiramente proposto por Koskinen o efeito do hormônio do crescimento (GH) sobre a reparação óssea em fraturas (AXELRAD et al., 2007) e posteriormente outros estudos demonstraram a ação do GH sobre o metabolismo ósseo em modelos animais, como no trabalho de Bail *et al.*, em 2003, no qual avaliaram o uso sistêmico do GH na cicatrização de fraturas tibiais induzidas em micro-porcos. Um grupo foi submetido a fixação com placas e no outro grupo foi utilizada distração osteogênica (DO). A

administração sistêmica de GH aplicado diariamente de forma subcutânea, aumentou significativamente a estabilidade torsional do osso em comparação com o lado contralateral em ambos os grupos. Houve uma ponte óssea acelerada nos animais tratados com GH na cicatrização de defeitos ósseos, enquanto que na histomorfometria da DO obteve-se áreas de calo maiores no caso da aplicação do GH. Os níveis sistêmicos de IGF-1 (proteína produzida em resposta ao hormônio do crescimento) estavam significativamente aumentados em ambos os grupos tratados com GH (JANICKI; SCHMIDMAIER, 2011).

Estes trabalhos mostraram que a administração sistêmica de GH acelera a cicatrização de fraturas em modelos animais padronizados, sendo que não foram encontrados efeitos secundários graves, nem identificado estimulação excessiva da formação óssea (BAIL et al., 2003).

O GH é secretado pela glândula pituitária anterior e atua estimulando e regulando o crescimento. Sua ação se dá em vários órgãos e tecidos. Tem efeitos no crescimento longitudinal de crianças e adolescentes, sendo que sua deficiência está associada a um maior risco de fraturas ósseas. A secreção do GH é dependente da idade, caracterizando-se por uma baixa secreção no período pré-puberdade, aumento durante a puberdade e diminuição com o avanço da idade. A ação do GH sobre o tecido ósseo se dá principalmente através de estimulação direta sobre os condrócitos e osteoblastos (LITSAS, 2013, 2015).

O GH humano foi primeiramente utilizado em 1921 num estudo em ratos, sendo que sua aplicação induziu gigantismo nos animais. Posteriormente nos anos 1950 e 1960 outros estudos conseguiram isolar o GH a partir da glândula pituitária, elucidar sua estrutura bioquímica e compreender os efeitos benéficos do uso do GH em crianças com deficiência no crescimento. O GH nesta época era obtido de glândulas pituitárias cadavéricas. O hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) foi sintetizado pela primeira vez em 1981, sendo aprovado pela FDA em 1985 para uso em paciente com deficiência do hormônio do crescimento. Neste mesmo ano, foi interrompido o uso do hormônio obtido de glândulas cadavéricas devido ao reconhecimento de que poderia transmitir a doença de Creutzfeldt-Jakob. Posteriormente, foi sendo aprovado para o tratamento de várias formas de baixa estatura ou falha de crescimento, incluindo: síndrome de Turner (1993), insuficiência renal crônica (1995), síndrome de Prader-Willi (2000), estatura baixa idiopática (2003), deficiência de gene de baixa estatura (Shox), (2006) e Síndrome de Noonan (2007) (RICHMOND; ROGOL, 2016; TERAN et al., 2016).

Na área maxilofacial, as pesquisas recentes envolvendo engenharia tecidual para regeneração óssea têm buscado a associação de matrizes com diferentes fatores de

crescimento (BMP's, rhGH, PRP's). Essas associações têm sido propostas com o intuito de promover osteogênese (ABOU NEEL et al., 2014). O uso local do rhGH nos ossos maxilares foi mostrado em alguns trabalhos, apresentando resultados promissores (PAGNONCELLI et al., 2014).

Tresguerres *et al*, em 2002, estudaram o efeito do rhGH sobre a quantidade e a qualidade óssea ao redor de implantes em osso osteoporótico. Aplicaram uma dose local de 4UI de rhGH durante a cirurgia de colocação dos implantes na tíbia de coelhos previamente induzidos à uma condição metabólica osteoporótica. Após 14 dias da cirurgia, observaram histologicamente maior mineralização e maior trabeculado óssea ao redor dos implantes no grupo onde foi aplicado rhGH, porém o osso era desorganizado e irregular. Concluíram que a aplicação local do rhGH no local da cirurgia induziu formação óssea e mineralização em torno dos implantes (TRESGUERRES et al., 2002).

Gómez-Moreno *et al*, 2009, aplicaram rhGH de forma tópica em osteotomias ao lado de implantes realizados em cães Beagle. Observaram um aumento no perímetro do osso ao redor dos implantes após 15 dias em comparação com implantes instalados sem a colocação do rhGH (SETZ; D'INNOCENZO, 2009).

Gerzson *et al*, em 2017, avaliaram a viabilidade celular de matrizes de ácido glicólico poli lático (PLGA) e policaprolactona (PCL) associadas ao rhGH em um meio de cultura com fibroblastos de camundongo. As matrizes funcionam como um arcabouço polimérico no qual o rhGH pode ser associado. Concluíram que o rhGH contribuiu para o aumento da viabilidade celular nos períodos testados, principalmente quando associado ao PLGA em comparação ao PLGA puro (GERZSON et al., 2017).

Gerzson *et al*, 2017, avaliaram a adesão e proliferação de células-tronco mesenquimais de ratos Wistar em matrizes de PLGA e PCL associadas ou não ao rhGH. As associações de PLGA + rhGH demonstraram maior proliferação celular no período de 24 horas a 72 horas, quando comparadas ao PLGA puro (GERZSON et al., 2017).

1.2 Avaliação óssea através de exames de imagem

Os primeiros trabalhos publicados sobre osseointegração já frisavam a importância da quantidade e qualidade óssea do sítio que receberia o implante dentário, sendo o osso de boa qualidade um fator preditivo de sucesso para a osseointegração do implante (BRANEMARK, 1983). Os exames de imagem (radiográficos e tomográficos) são os únicos métodos, ainda

que de forma subjetiva, disponíveis para se avaliar qualitativamente de forma não invasiva o osso que irá receber um implante (CARTER et al., 2016).

Outros métodos têm sido propostos para a avaliação óssea, porém, com sucesso limitado e pouca aplicabilidade clínica. Os exames de tomografia computadorizada (especialmente as de feixe cônico) têm sido a principal ferramenta utilizada pelos profissionais para a avaliação óssea prévia à inserção de implantes (MAH et al., 2010).

O aprimoramento dos exames de TCFC tornou-o padrão ouro para avaliação óssea quantitativa dos maxilares. Em relação as tomografias computadorizadas helicoidais, a TCFC expõe o paciente à uma dose muito inferior de radiação. As imagens obtidas através dos exames tomográficos são superiores aos exames radiográficos convencionais em duas dimensões, que muitas vezes sofrem distorção ou sobreposição de estruturas anatômicas. Nesse contexto, podemos considerar a TCFC um excelente exame de imagem para avaliação de reconstrução óssea maxilar (ZHANG et al., 2012).

A tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi introduzida na Europa em 1996 e nos Estados Unidos em 2001. Desde a sua introdução, a TCFC foi rapidamente adotada por dentistas clínicos e especialistas. Estes aparelhos relativamente pequenos e baratos são dedicados para uso em imagem oral e maxilofacial e têm algumas vantagens sobre a tomografia computadorizada helicoidal. O equipamento TCFC é 3 a 5 vezes menos oneroso do que os tomógrafos tradicionais. Além disso, a dose de radiação para TCFC é consideravelmente menor e possui melhor resolução espacial (pixels menores) (CARTER et al., 2016).

2 ARTIGO I

Avaliação do desempenho do substituto ósseo Bio-Oss® associado ao Hormônio do Crescimento Humano Recombinante (rhGH) em alvéolos dentários

INTRODUÇÃO

Defeitos ósseos após uma perda dentária podem necessitar de enxertia óssea para a posterior instalação de implantes dentários visando a reabilitação. Diferentes tipos de enxertos têm sido utilizados nos ossos maxilares com este intuito, sendo classificados como autógenos, heterógenos, xenógenos e aloplásticos. As competências esperadas de um enxerto ideal são osteoindução, osteocondução e osteogênese, sendo que estas três características são até o momento apenas identificadas no osso autógeno, tornando-o padrão ouro para reconstruções maxilares. O osso autógeno apresenta a melhor previsibilidade no que tange à quantidade e qualidade, no entanto apresenta limitações como necessidade de área doadora, apresentando maior morbidade e limitação de disponibilidade.^{1,2}

A utilização de fatores de crescimento associados à enxertia óssea ou como um agente auxiliar na cicatrização de fraturas ósseas já é estudado há anos na ortopedia e mais recentemente na área maxilofacial. Em 1959 foi primeiramente proposto por Koskinen o efeito do hormônio do crescimento (GH) sobre a reparação óssea em fraturas³ e posteriormente outros estudos demonstraram a ação do GH sobre o metabolismo ósseo em modelos animais, como no trabalho de Bail *et al*, em 2003, no qual os autores avaliaram o uso sistêmico do GH na cicatrização de fraturas tibiais induzidas em micro-porcos. Um grupo foi submetido a fixação com placas e outro grupo utilizou distração osteogênica (DO). A administração sistêmica de GH aplicado diariamente de forma subcutânea, aumentou significativamente a estabilidade torsional do osso em comparação com o lado contralateral em ambos os grupos. Houve uma ponte óssea acelerada nos animais tratados com GH na cicatrização de defeitos ósseos, enquanto que na histomorfometria da DO obteve-se áreas de calo maiores no caso da aplicação do GH. Os níveis sistêmicos de IGF-1 (proteína produzida em resposta ao hormônio do crescimento) estavam significativamente aumentados em ambos os grupos tratados com GH. Estes trabalhos mostraram que a administração sistêmica de GH acelera a cicatrização de fraturas em modelos animais padronizados, sendo que não foram

encontrados efeitos secundários graves nem identificada estimulação excessiva da formação óssea.⁴

O GH é secretado pela glândula pituitária anterior e atua estimulando e regulando o crescimento. Sua ação se dá em vários órgãos e tecidos. Tem efeitos no crescimento longitudinal de crianças e adolescentes, sendo que sua deficiência está associada a um maior risco de fraturas ósseas. A secreção do GH é dependente da idade, caracterizando-se por uma baixa secreção no período pré-puberdade, aumento durante a puberdade e diminuição com o avanço da idade. A ação do GH sobre o tecido ósseo se dá principalmente através de estimulação direta sobre os condrócitos e osteoblastos. O GH humano foi primeiramente utilizado em 1921 em um estudo em ratos, sendo que sua aplicação induziu gigantismo nos animais. Posteriormente nos anos 1950 e 1960 outros estudos conseguiram isolar o GH a partir da glândula pituitária, elucidar sua estrutura bioquímica e compreender os efeitos benéficos do uso do GH em crianças com deficiência no crescimento. O GH nesta época era obtido de glândulas pituitárias cadavéricas. O hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) foi sintetizado pela primeira vez em 1981, sendo aprovado pela FDA em 1985 para uso em paciente com deficiência do hormônio do crescimento. Neste mesmo ano, foi interrompido o uso do hormônio obtido de glândulas cadavéricas devido ao reconhecimento de que poderia transmitir a doença de Creutzfeldt-Jakob. Posteriormente, foi sendo aprovado para o tratamento de várias formas de baixa estatura ou falha de crescimento, incluindo: síndrome de Turner (1993), insuficiência renal crônica (1995), síndrome de Prader-Willi (2000), estatura baixa idiopática (2003), deficiência de gene de baixa estatura (Shox), (2006) e Síndrome de Noonan (2007).^{5,6}

Tresguerres *et al*, em 2002, estudaram o efeito do rhGH sobre a quantidade e qualidade óssea ao redor de implantes em osso osteoporótico. Aplicaram uma dose local de 4UI de rhGH durante a cirurgia de colocação dos implantes na tíbia de coelhos previamente induzidos à uma condição metabólica osteoporótica. Após 14 dias da cirurgia, observaram histologicamente maior mineralização e maior trabeculado óssea ao redor dos implantes no grupo onde foi aplicado rhGH, porém o osso era desorganizado e irregular. Concluíram que a aplicação local do rhGH no local da cirurgia induziu formação óssea e mineralização em torno dos implantes.⁷

Gómez-Moreno *et al*, 2009, aplicaram rhGH de forma tópica em osteotomias ao lado de implantes realizados em cães Beagle. Observaram um aumento no perímetro do osso ao redor dos implantes após 15 dias em comparação com implantes instalados sem a colocação do rhGH.⁸

O objetivo deste trabalho foi ilustrar uma série de casos onde foi utilizado o rhGH associado ao substituo ósseo Bio-Oss para o preenchimento de alvéolos após extração dentária. Os sítios eleitos para este trabalho foram os alvéolos de terceiros molares inferiores que possuíam risco de parestesia devido a proximidade radiográfica com o canal alveolar inferior ou risco de um defeito periodontal na face distal do segundo molar inferior devido a impacção do terceiro molar. Além da prevenção dessas possíveis complicações, objetivamos a observação da associação de Bio-Oss e rhGH em relação ao uso do Bio-Oss isolado.

MÉTODOS

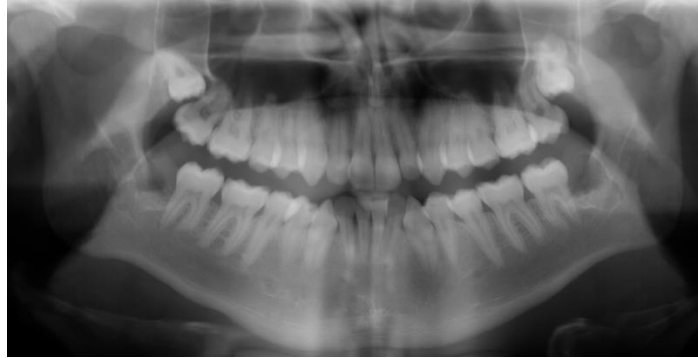
Realizou-se o preenchimento dos alvéolos pós-extracionais de terceiros molares inferiores inclusos e impactados, bilaterais, em três pacientes, com idades entre 20 e 22 anos, ASA I. De forma aleatória, um lado foi preenchido com Bio-Oss enquanto o lado oposto recebeu o preenchimento com Bio-Oss associado ao rhGH. Os pacientes receberam as instruções pós-operatórias padrão para exodontias de terceiros molares e a medicação prescrita foi Amoxicilina (500mg, de 8 em 8 horas, por 7 dias); Ibuprofeno (600mg, de 8 em 8 horas, por 3 dias) e Dipirona Sódica (500mg, de 4 em 4 horas, por 2 dias ou em caso de dor).

O volume de Bio-Oss utilizado foi de 0,25g por alvéolo, na granulação *Small*. Em relação ao rhGH, foram utilizadas 4UI em cada alvéolo, manipulado e inserido concomitantemente ao Bio-Oss. A avaliação dos efeitos do rhGH no tecido ósseo alveolar foi realizada através de radiografias panorâmicas, realizadas no momento após as extrações e preenchimento, e no 30º dia pós-operatório. Todos os pacientes assinaram o TCLE de acordo com o protocolo institucional PUCRS.

Para analisar as alterações nas radiografias panorâmicas, as imagens foram primeiramente editadas no software *ImageJ*. As imagens foram importadas do formato JPEG, utilizando os comandos *File > Open* ou *Ctrl + O*. Após abrir o arquivo, eles foram padronizados em 8-bit e passaram pelo processo de normalização através dos comandos *Process > Enhance Contrast*. Foram selecionadas as opções *Normalize* e *Equalize Histogram*. Após esse processo, a imagem estava pronta para a análise da área de interesse da pesquisa. Na região de cada alvéolo dentário dos terceiros molares inferiores foi desenhada uma região de interesse (ROI) com a ferramenta de seleção retangular, medindo 100x100 pixels. Com a ROI definida, pôde-se extrair os dados referentes aos níveis de cinza, através do comando *Analyze > Set Measurements*. Foram selecionadas as medidas da média dos valores de cinza (*Mean Gray Value*) e desvio padrão (*Standard Deviation*). Definidas as medidas de interesse,

o comando foi executado a partir do ROI Manager clicando em “*Measure*” ou pelo comando *Analyse>Measure*. Os dados obtidos, referentes aos níveis de cinza e ao desvio padrão foram salvos em uma tabela.

Figura 1: Radiografia panorâmica realizada no pós-operatório imediato, evidenciando o preenchimento dos alvéolos com Bio-Oss® e rhGH.



Fonte: Do autor

RESULTADOS

Foram atendidos três pacientes seguindo esse protocolo. Dois pacientes eram do gênero masculino (66%) e uma paciente era do gênero feminino (33%). Todos os terceiros molares estavam inclusos e impactados. Em relação a posição os dentes eram mesioangulados, de acordo com a classificação de Winter. As cirurgias tiveram uma duração aproximada de 1 hora para a execução, somando a remoção dos elementos e o preenchimento alveolar. Todos os procedimentos seguiram sem intercorrências. Os pontos foram removidos no 7º dia pós-operatório. Neste momento, os pacientes foram avaliados quanto a possíveis complicações pós-operatórias. Nenhum quadro de dor exacerbada, parestesia, deiscência da sutura, alveolite, sangramento ou edema excessivo foi observado. Não houve diferença perceptível entre os lados operados. Também não houve diferença na qualidade da cicatrização dos tecidos moles entre os dois lados operados.

A observação das imagens obtidas no pós-operatório, através da análise dos diferentes níveis de cinza está ilustrada na TABELA 1.

Tabela 1: Média dos níveis de cinza, no pós-operatório imediato (T1) e em 30 dias (T2), nos diferentes grupos.

PACIENTE	rhGH + Bio-Oss T1	rhGH + Bio-Oss T2	Bio-Oss T1	Bio-Oss T2
1	71,1	88,7	75,2	88,9
2	128,5	102,1	118,6	80,1

3	130,4	102,5	81,1	119,6
---	-------	-------	------	-------

Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

O tempo necessário entre a enxertia óssea e a reabilitação com implantes dentários é um inconveniente para o cirurgião e para o paciente, visto que muitas vezes é necessário um prazo de até seis meses. Apesar da busca por técnicas que reduzam esse tempo de espera, os tratamentos reconstrutivos dos ossos maxilares com substitutos ósseos ainda não apresentaram uma diminuição significativa no tempo do tratamento.⁹ O GH, conforme demonstrado em outros trabalhos, pode exercer efeito não apenas no crescimento ósseo, mas também no seu remodelamento.¹⁰

Em nosso estudo, utilizamos o rhGH associado ao Bio-Oss com o intuito de analisar a capacidade do rhGH em acelerar o tempo de maturação do osso após a extração dentária, e se isso é possível de ser mensurado e analisado através de técnicas convencionais de imaginologia, como a radiografia panorâmica. Através dos dados obtidos nessa série inicial de casos, podemos observar que a densidade óssea, através desse método de imagem e nesse período de cicatrização pós-operatória não teve diferenças significativas entre os lados operados. São necessários mais casos, utilizando esta metodologia, para que através de radiografias panorâmicas possam ser analisadas alterações significativas.

Acreditamos que o alvéolo de um terceiro molar extraído é um bom sítio para preenchimento com materiais de enxertia óssea, visto que além de ser possível o fechamento por primeira intenção, conseguimos trazer benefícios para o paciente como diminuir a possibilidade de ocorrer um defeito periodontal na distal do segundo molar inferior. Também em nosso trabalho, não verificamos nenhum caso de alveolite, complicação pós-extração frequente nesse grupo de dentes.¹¹

Nos casos operados, não observamos nenhum caso de outras complicações pós-operatórias indesejáveis e comumente observadas em cirurgias de terceiros molares, como dor, edema, parestesia, deiscência da sutura ou defeito periodontal. A ausência dessas complicações pode estar relacionada ao preenchimento das cavidades somado às propriedades do rhGH como fator de crescimento tecidual. Ademais, não foi observado nenhum efeito adverso sintomático, local ou sistêmico, com a utilização do rhGH. A utilização do rhGH não implicou um aumento significativo do tempo operatório, visto a praticidade da manipulação e

inserção dos dois materiais na cavidade. No entanto, um dos pontos negativos é o aumento de valores ao procedimento.

CONCLUSÃO

Com base nessa série inicial de casos, a radiografia panorâmica mostrou-se insuficiente para ilustrar, através da análise dos níveis de cinza, alterações ósseas significativas no alvéolo dentário quando utilizado o rhGH. Para uma avaliação com critérios validados cientificamente seria necessária a utilização de TCFC e aplicação da técnica, seguindo este protocolo, em mais casos. Essa sequencia de trabalhos utilizando a técnica pode corroborar os resultados já demonstrados em outros estudos que evidenciam a ação do rhGH em promover uma melhor e mais rápida neoformação óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerszon AS, Machado DC, Silva RR, Valente CA, Pagnoncelli RM. Assessment of the Viability of NIH3T3 Fibroblast Cells Cultured in Polymer Matrices with rhGH. *J Polym Environ*, 2017; 1-7.
2. Manfro R, Fonseca FS, Bortoluzzi MC, Sendyk WR. Comparative, Histological and Histomorphometric Analysis of Three Anorganic Bovine Xenogenous Bone Substitutes: Bio-Oss, Bone-Fill and Gen-Ox Anorganic. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014; 13(4):464-470.
3. William AT, Kakar S, Einhorn TA. New technologies for the enhancement of skeletal repair. *Injury*, 2007; 38(SUPPL. 1).
4. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler, Schmidmaier AG, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects: a preliminary. *Bone*, 2003; 32(5):457-67.
5. Litsas G. Growth hormone therapy and craniofacial bones: a comprehensive review. *Oral Dis* 2013; 19(6):559-67.
6. Litsas G. Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update. *Open Dent J*, 2015; 9:1-8.

7. Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gómez-Pellico L, Blanco L, Alobera MA, Tresguerres JA. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clin Oral Implants Res*, 2002; 13(6), 631–636.
8. Gómez-Moreno G, Cutando A, Arana C, Worf CV, Guardia J, Muñoz F, Stephenson, J. The effects of growth hormone on the initial bone formation around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009; 24(6), 1068–1073.
9. Bortoluzzi MC, Manfro R, Fabris V, Ceconello R, D'Agostini E. Derech Comparative study of immediately inserted dental implants in sinus lift: 24 months of follow up. *Ann Maxillofac Surg*. v.4, p.30-33, 2014.
10. Eriksen, E. F.; Kassem, M. Langdahl, B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodelling. *Eur J Clin Invest*, v.26, n.7, p. 525-534, 1996.
11. Noroozi A, Philbert RF. Modern concepts in understanding and management of the “dry socket” syndrome: comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(1):30-5.

3 ARTIGO II

Preservação alveolar utilizando Bio-Oss associado ao rhGH: Relato de Caso

INTRODUÇÃO

Após uma perda dentária ocorre uma alteração na quantidade e na qualidade do osso alveolar. O decréscimo do osso alveolar pode iniciar-se já no momento da exodontia, seja pela remoção óssea excessiva ou de fraturas da tábua óssea alveolar ou iniciar após a extração, evoluindo de forma lenta e gradual para uma atrofia. Esse processo de reabsorção do rebordo alveolar segue progressivamente por toda a vida, podendo inviabilizar uma posterior reabilitação com implantes, visto que esta terapia parte do princípio de um correto posicionamento tridimensional do implante no osso alveolar.¹

Uma ampla gama de materiais e técnicas têm sido propostos para a preservação alveolar. Osso autógeno, biomateriais, diferentes membranas e mais recentemente os concentrados sanguíneos são alguns exemplos dentre os mais utilizados para essa finalidade. Dentre os biomateriais utilizados, o substituto ósseo de origem xenógena Bio-Oss é o mais utilizado e pesquisado no mundo.² Muitas das pesquisas envolvendo os biomateriais buscam a melhora nas características destes, de forma que possam ter o mesmo desempenho de um osso autógeno sem o inconveniente de necessitar uma área doadora.^{1,3}

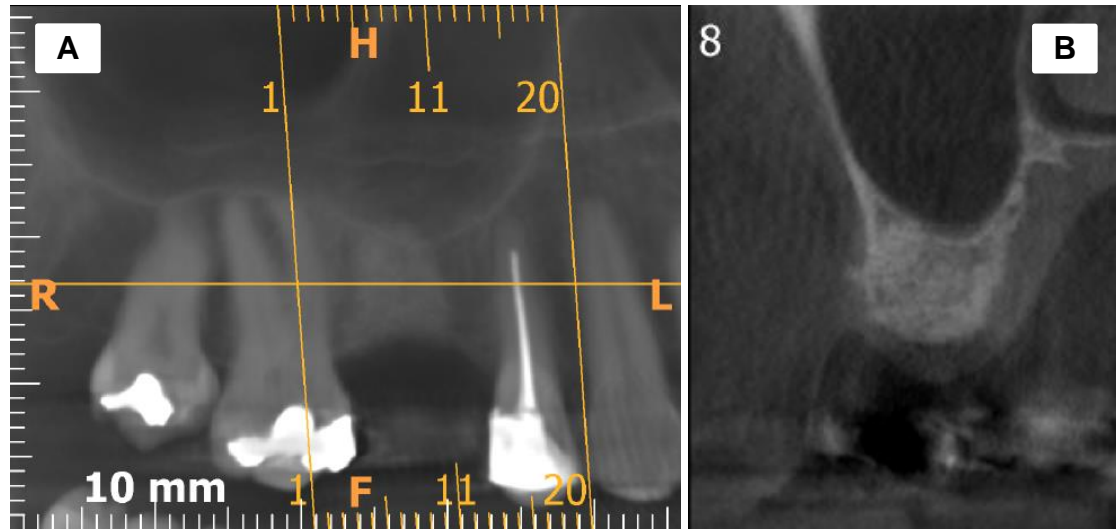
A utilização de fatores de crescimento para auxiliar no metabolismo ósseo já é estudada há anos na ortopedia e mais recentemente nos ossos maxilares. Dentre os fatores de crescimento, podemos citar o hormônio do crescimento (GH) e a versão sintética rhGH (hormônio do crescimento humano recombinante). Em 1959 foi primeiramente proposto por Koskinen o efeito do GH sobre a reparação óssea em fraturas³ e posteriormente outros estudos demonstraram a ação do GH sobre o metabolismo ósseo em modelos animais, como no trabalho de Bail et al, em 2003, no qual os autores avaliaram o uso sistêmico do GH na cicatrização de fraturas tibiais induzidas em micro-porcos. A ação do GH ocorre nos diferentes tecidos do corpo, sendo mais pronunciada sobre o metabolismo ósseo, através da ação direta sobre condrócitos e osteoblastos. Trabalhos recentes demonstram a aplicação local do GH ao redor de implantes osseointegrados, utilização em procedimentos de enxertia óssea dos maxilares e uso em endodontia associado ao MTA.^{4,5}

O objetivo desse trabalho foi descrever um caso onde foi utilizado o rhGH associado ao Bio-Oss em preservação alveolar e posterior reabilitação com implante osseointegrado.

RELATO DE CASO

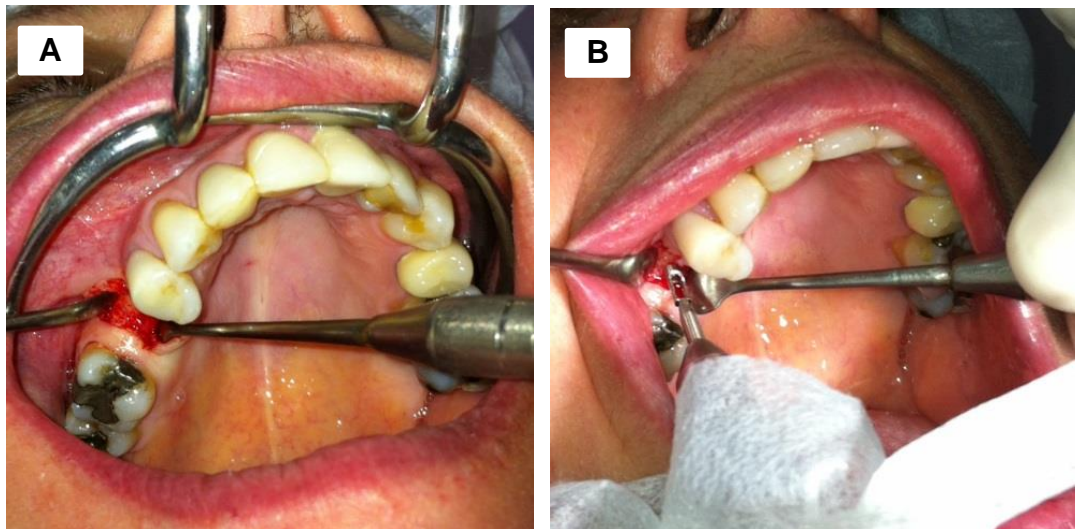
Paciente de 53 anos, gênero feminino, ASA I, compareceu a clínica odontológica apresentando fratura radicular do elemento 15 que impossibilitava a manutenção do mesmo. O tratamento proposto foi exodontia e posterior reabilitação com implante. Devido à necessidade de conservação da estrutura alveolar para o correto posicionamento do implante em um segundo momento, optou-se pela realização de um procedimento de preservação alveolar aplicando localmente 4UI de rhGH associado a 0,25g de Bio-Oss em granulação fina (*small*). Devido à sua apresentação líquida, em ampola, o rhGH pode facilmente ser manipulado e incorporado ao Bio-Oss em uma cuba metálica estéril. Após a mistura dos dois biomateriais por 30 segundos, a combinação pode ser inserida no alvéolo. O procedimento (Figura 1) transcorreu sem intercorrências, a paciente recebeu as instruções pós-operatórias de rotina e retornou em 7 dias para remoção dos pontos sem apresentar quaisquer complicações. Para o planejamento cirúrgico do implante foi obtida uma tomografia computadorizada de feixe cônico do local, após 150 dias da exodontia e enxertia. A tomografia mostrou uma boa densidade óssea (Figura 2) na região enxertada, sugerindo um osso neoformado viável para a instalação de um implante. Previamente a fresagem do osso para instalação do implante, foi realizada remoção de uma porção do osso com uma broca trefina de diâmetro interno de 2mm. O implante foi instalado e o osso coletado através da trefina foi encaminhado para análise histopatológica.

Figura 1: **A** - TCFC mostrando a região da exodontia e enxertia; **B** - Corte sagital da TCFC demonstrando o volume de Bio-Oss e rhGH enxertado.



Fonte: Do autor.

Figura 2: **A** - Aspecto do osso no trans-cirúrgico, após incisão e rebatimento do retal. **B** - Trefinamento do osso para posterior análise histológica.

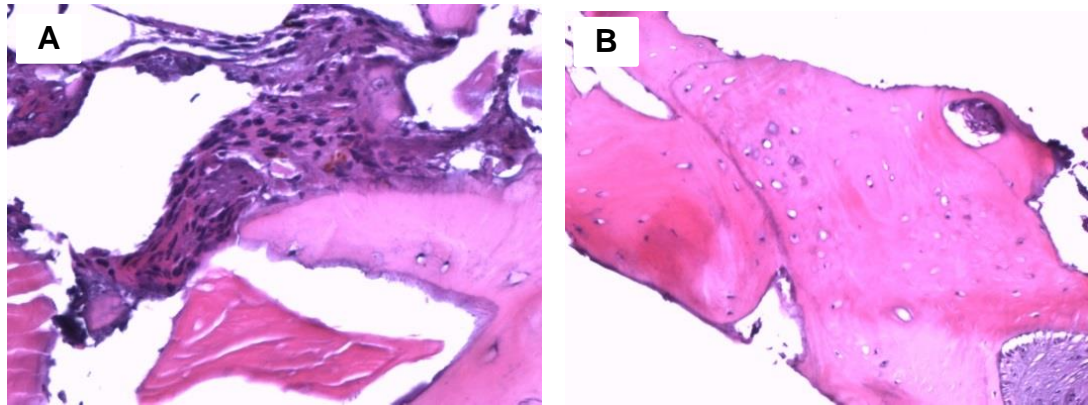


Fonte: Do autor.

RESULTADOS

O material coletado, ao ser analisado histologicamente demonstrou um osso maduro, com áreas de neoformação e deposição de matriz óssea, confirmando o aspecto tomográfico e clínico de um osso viável para a instalação de implantes.

Figura 3: **A** - Análise histológica do tecido coletado, demonstrando áreas de neoformação óssea e deposição de matriz óssea. **B** - Trabeculado ósseo compacto, demonstrando osso vital.



Fonte: Do autor.

Em relação aos outros parâmetros pós-operatórios, não foi observado nenhum efeito adverso local ou sistêmico. Os tecidos moles apresentavam um bom aspecto de cicatrização. Em relação aos exames de imagem obtidos, a tomografia computadorizada de feixe cônico demonstrou uma boa densidade óssea no local da exodontia.

DISCUSSÃO

A manutenção do osso alveolar para a reabilitação com implantes é um procedimento realizado de diversas maneiras, visto a variedade de materiais e técnicas propostas para sua execução. O tempo necessário entre a enxertia óssea e a reabilitação com implantes dentários é um inconveniente para o cirurgião e para o paciente, visto que muitas vezes é necessário um prazo de até seis meses. Apesar da busca por técnicas que reduzam esse tempo de espera, os tratamentos reconstrutivos dos ossos maxilares com substitutos ósseos ainda não apresentaram uma diminuição significativa no tempo do tratamento.^{3,6}

Em nosso estudo, utilizamos o rhGH localmente no alvéolo dentário com o intuito de promover uma neoformação óssea e abreviar o tempo de espera entre a exodontia e a instalação do implante. Os exames de tomografia computadorizada (especialmente os de feixe cônico, a TCFC) têm sido a principal ferramenta utilizada pelos profissionais para a avaliação óssea prévia à inserção de implantes. Os primeiros trabalhos publicados sobre osseointegração já frisavam a importância da quantidade e qualidade óssea do sítio que receberia o implante dentário, sendo o osso de boa qualidade um fator preditivo de sucesso para a osseointegração do implante⁷. Os exames de imagem (radiográficos e tomográficos) são os únicos métodos, ainda que de forma subjetiva, disponíveis para se avaliar qualitativamente de forma não

invasiva o osso que irá receber um implante⁸. A TCFC obtida da região nos mostrou que havia uma densidade óssea adequada, tornando o local apto a recepção de um implante osseointegrado⁷. O rhGH, conforme demonstrado em outros estudos, parece ser um promissor fator de crescimento para aplicação na área maxilofacial, podendo agregar importante características aos materiais usualmente empregados para reconstruções ósseas.^{9,10}

CONCLUSÃO

Baseados nas observações deste caso, podemos afirmar que a preservação alveolar executada com rhGH associado ao Bio-Oss foi capaz de manter as dimensões tridimensionais do alvéolo, provendo um osso neoformado com características histológicas de maturidade no período. Acreditamos que mais estudos sejam necessários seguindo este protocolo de associação de biomateriais a fatores de crescimento para que se confirmem os achados.

REFERÊNCIAS

1. Gerszon AS, Machado DC, Silva RR, Valente CA, Pagnoncelli RM. Assessment of the Viability of NIH3T3 Fibroblast Cells Cultured in Polymer Matrices with rhGH. *J Polym Environ*, 2017; 1-7.
2. Manfro R, Fonseca FS, Bortoluzzi MC, Sendyk WR. Comparative, Histological and Histomorphometric Analysis of Three Anorganic Bovine Xenogenous Bone Substitutes: Bio-Oss, Bone-Fill and Gen-Ox Anorganic. *Journal Maxillof Oral Surg*. 2014;13(4):464-470.
3. Janick, P, Schimidmaier, G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Int. J. Care Injured*. 2011. 42: 77–81.
4. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler, Schmid- maier AG, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects: a preliminary. *Bone*, 2003; 32(5):457-67.
5. Litsas G. Growth hormone therapy and craniofacial bones: a comprehensive review. *Oral Dis*, 2013; 19(6):559-67.
6. Horowitz R, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract*. 2012; 12(3): 149-60.

7. Misch CE. *Implantes Dentais Contemporâneos*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1102 p.
8. Carter JB, Stone JD, Clark RS, Mercer JE. Applications of Cone-Beam Computed Tomography in Oral and Maxillofacial Surgery: An Overview of Published Indications and Clinical Usage in United States Academic Centers and Oral and Maxillofacial Surgery Practices. *J Oral Maxillof Surg*. 2016; 74(4): 668-679.
9. Pagnoncelli, R. M., Gerzson, A. S., Camilotti, R. S., Jasper, J., & Böing, F. Hormônio do crescimento humano e a perspectiva futura em Odontologia. *Rfo Upf*, 2012; 19(3), 379–383.
10. Gerzon A, Machado Dc, Marinovic D, Pagnoncelli Rm . Assessment of Adhesion and Proliferation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Polymer Matrices with rhGH. *Int J Oral Maxillof Imp*, 2017; 32: 183-189.

4 DISCUSSÃO GERAL

O tempo necessário entre a enxertia óssea e a reabilitação com implantes dentários é um inconveniente para o cirurgião e para o paciente, visto que muitas vezes é necessário um prazo de até seis meses. Apesar da busca por técnicas que reduzam esse tempo de espera, os tratamentos reconstrutivos dos ossos maxilares com substitutos ósseos ainda não apresentaram uma diminuição significativa no tempo do tratamento (TERAN et al., 2016). O GH, conforme demonstrado em outros trabalhos, pode exercer efeito não apenas no crescimento ósseo, mas também no seu remodelamento (RICHMOND; ROGOL, 2016).

Nosso estudo teve o intuito de analisar se o rhGH era capaz de acelerar a maturação do osso. Objetivamos, com o uso do rhGH, promover uma neoformação óssea de melhor qualidade e observar isso com o uso da radiografia panorâmica. A terapia com implantes dentários requer uma quantidade e qualidade ósseas adequadas. A quantidade do osso deve ser o suficiente para que um implante possua diâmetro e comprimento adequado ao caso. Qualidade óssea pode ser compreendida como uma densidade óssea satisfatória. O mais conhecido dos sistemas de classificação usados para se avaliar a qualidade do osso em implantodontia é o formulado por Misch e que classifica o osso em cinco diferentes grupos, de acordo com a densidade óssea e baseado em unidades Hounsfield (Hu), utilizando imagens de tomografia computadorizada (MISCH, 2008).

O cálculo da amostra foi realizado através do teste T de Student, com nível de significância de 5%. Cada grupo deveria ter 12 casos para que a amostra fosse estatisticamente significativa. Para definição do tamanho da amostra, utilizou-se o software G*Power 3.1.7, adotando um tamanho de efeito 0,8, um nível de significância de 5% (α) e um poder de 0,8 ($1-\beta$). O tamanho de amostra necessário seriam 12 casos. Ao longo do trabalho, esse número não foi atingido. Para atingi-lo, seria imperativo um tempo maior de pesquisa.

O projeto inicial tinha como objetivo analisar as regiões enxertadas com o uso de tomografia computadorizada de feixe cônico. Para diminuir a exposição dos pacientes a radiação, optamos por utilizar a radiografia panorâmica como exame de escolha. Embora a radiografia panorâmica seja um exame bastante útil em odontologia, nesse trabalho mostrou-se um método insuficiente para avaliação da densidade óssea dos sítios. Possivelmente a tomografia computadorizada de feixe cônico forneça dados mais precisos ao cirurgião.

Chugh et al, 2016, mencionam as limitações de se utilizar a radiografia panorâmica digital para avaliação radiodensidade. Em sem estudo, comparando radiografia panorâmica com

dados de tomografia computadorizada de feixe cônico, relatam a dificuldade de se correlacionar dados de níveis de cinza em radiografias com as unidades Hu da tomografia (CHUGH et al., 2016). Esses dados vão ao encontro com as dificuldades que encontramos em nosso trabalho ao avaliar a densidade radiográfica do sítio enxertado. Em relação a qualidade da recuperação pós-operatória, não observamos nenhuma complicação nos pacientes devido ao uso do rhGH. O edema foi dentro do esperado para uma cirurgia de terceiros molares. O tecido gengival apresentou uma boa cicatrização, sendo que nenhum caso apresentou alveolite ou deiscência da sutura. Em relação a parestesia, mesmo com a proximidade das raízes dentárias ao canal alveolar inferior, nenhum caso apresentou parestesia no período pós-operatório. Acreditamos que em casos onde possa ocorrer parestesia, devido a suas propriedades, o uso local do rhGH possa agir no sentido de estimular o reparo das fibras nervosas, acelerando o processo de normalização da sensibilidade (YUN et al., 2016).

Dentro das limitações, os achados e as observações desse estudo representam os princípios para a introdução de uma nova proposta de associação do rhGH a biomateriais já utilizados na prática odontológica e cirúrgica.

5 CONCLUSÕES GERAIS

A associação de rhGH ao Bio-Oss®, utilizada em preservação alveolar, demonstrou a formação de um osso maduro, do ponto de vista tomográfico, clínico e histológico.

A análise da densidade radiográfica em alvéolos dentários, através de radiografias panorâmicas, após 30 dias de enxertia com Bio-Oss® e rhGH não se mostrou um método adequado para esta finalidade. A utilização local do rhGH associado Bio-Oss® não demonstrou qualquer efeito adverso em nossos pacientes assim como não tivemos nenhuma complicação com a sua utilização. Acreditamos que mais estudos são necessários utilizando o rhGH, puro ou associado a biomateriais, para que se explore melhor suas propriedades em odontologia e os seus benefícios aos pacientes. A linha de pesquisa desenvolvida nesta instituição seguirá as bases desta pesquisa preliminar para a continuação de estudos associando o rhGH a biomateriais, aprimorando a técnica e os meios de análise dos resultados.

REFERÊNCIAS

- ABOU NEEL, E. A. et al. Tissue engineering in dentistry. **Journal of Dentistry**, v. 42, n. 8, p. 915–928, 2014.
- AXELRAD, T. W.; KAKAR, S.; EINHORN, T. A. New technologies for the enhancement of skeletal repair. **Injury**, v. 38, n. SUPPL. 1, p. 49–62, 2007.
- BAIL, H. et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects - A preliminary study in micropigs White star. **Bone**, v. 32, n. 5, p. 457–467, 2003.
- BRANEMARK, P. I. Osseointegration and its experimental background. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 50(3), p. 399-410, 1983.
- CARTER, J. B. et al. Applications of Cone-Beam Computed Tomography in Oral and Maxillofacial Surgery: An Overview of Published Indications and Clinical Usage in United States Academic Centers and Oral and Maxillofacial Surgery Practices. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 74, n. 4, p. 668–679, 2016.
- CHUGH, N. K. et al. Use of digital panoramic radiology in presurgical implant treatment planning to accurately assess bone density. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 116, n. 2, p. 200–205.e1, 2016.
- GERZSON, A. S. et al. Assessment of Adhesion and Proliferation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Polymer Matrices with rhGH. **International Journal Of Oral & Maxillofacial Implants** v. 32, p. 183-189, 2017.
- GERZSON, A. S. et al. Assessment of the Viability of NIH3T3 Fibroblast Cells Cultured in Polymer Matrices with rhGH. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 26, n. 3, p. 906–912, 2018.
- JANICKI, P.; SCHMIDMAIER, G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. **Injury**, v. 42, n. SUPPL. 2, p. S77–S81, 2011.
- LITSAS, G. Growth hormone therapy and craniofacial bones : a comprehensive review. **Oral Diseases**, v. 19, p. 559–567, 2013.
- LITSAS, G. Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update. **The Open Dentistry Journal**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2015.
- MAH, P.; REEVES, T. E.; MCDAVID, W. D. Deriving Hounsfield units using grey levels in cone beam computed tomography. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 39, n. 6, p. 323–335,

2010.

MANFRO, R. 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**, v. 13, n. 4, p. 464–470, 2014.

MAZZONETTO, R. Reconstruções em Implantodontia: Protocolos clínicos para o sucesso e previsibilidade – Nova Odessa: Napoleão, 2009. 368p.

MISCH, C. E. Implantes Dentais Contemporâneos. 3. ed3 Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1102 p.

PAGNONCELLI, R. M. et al. Hormônio do crescimento humano e a perspectiva futura em Odontologia. **RFO, Passo Fundo**, v. 19, n. 3, p. 379–383, 2014.

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

SETZ, V.; D'INNOCENZO, M. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 313–7, 2009.

TERAN, E.; CHESNER, J.; RAPAPORT, R. Growth and growth hormone: An overview. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 28, p. 3–5, 2016.

TRESGUERRES, I. F. et al. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. **Clinical Oral Implants Research**, v. 13, n. 6, p. 631–636, 2002.

WILLIAM, A. T.; KAKAR, S.; EINHOR, T. A. New technologies for the enhancement of skeletal repair. *Injury*, 2007; 38.

YUN, H. M. et al. 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, W. et al. Evaluation of alveolar bone grafting using limited cone beam computed tomography. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 113, n. 4, p. 542–548, 2012.

ANEXO A
Ata de Qualificação

<p>Neste espaço colocar ata de qualificação</p>

ANEXO B
Carta de Aprovação do SIPESQ PUCRS



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8142

Porto Alegre, 6 de dezembro de 2017.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "Avaliação do desempenho do substituto ósseo Bio-Oss® associado ao Hormônio do Crescimento Humano Recombinante (rhGH) em alvéolos dentários". 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 FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ANEXO C

Carta de Aprovação da Plataforma Brasil

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.854.448

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

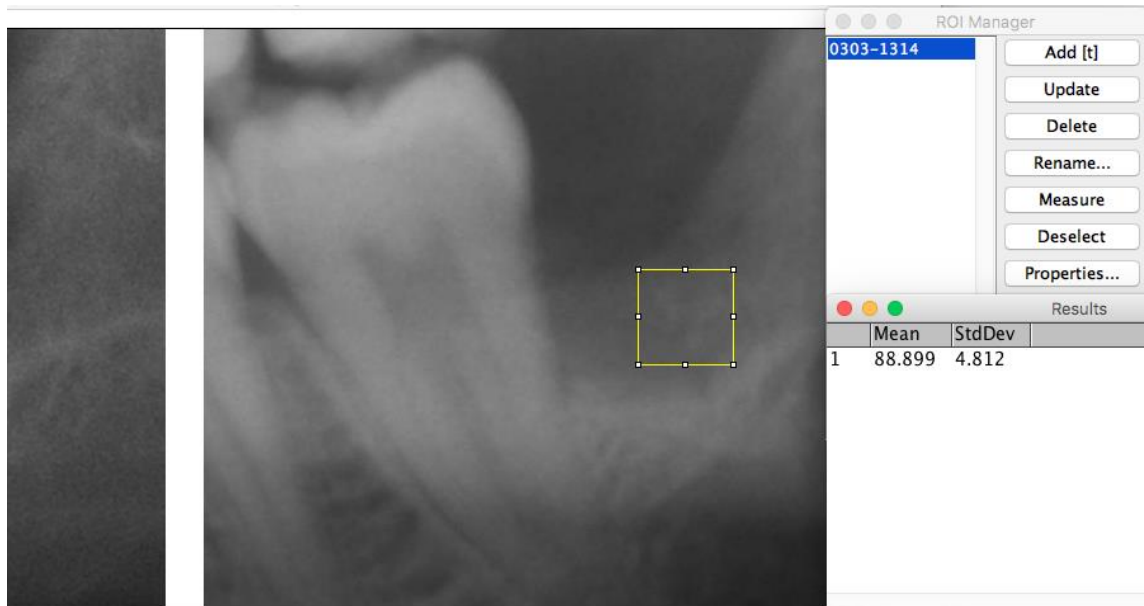
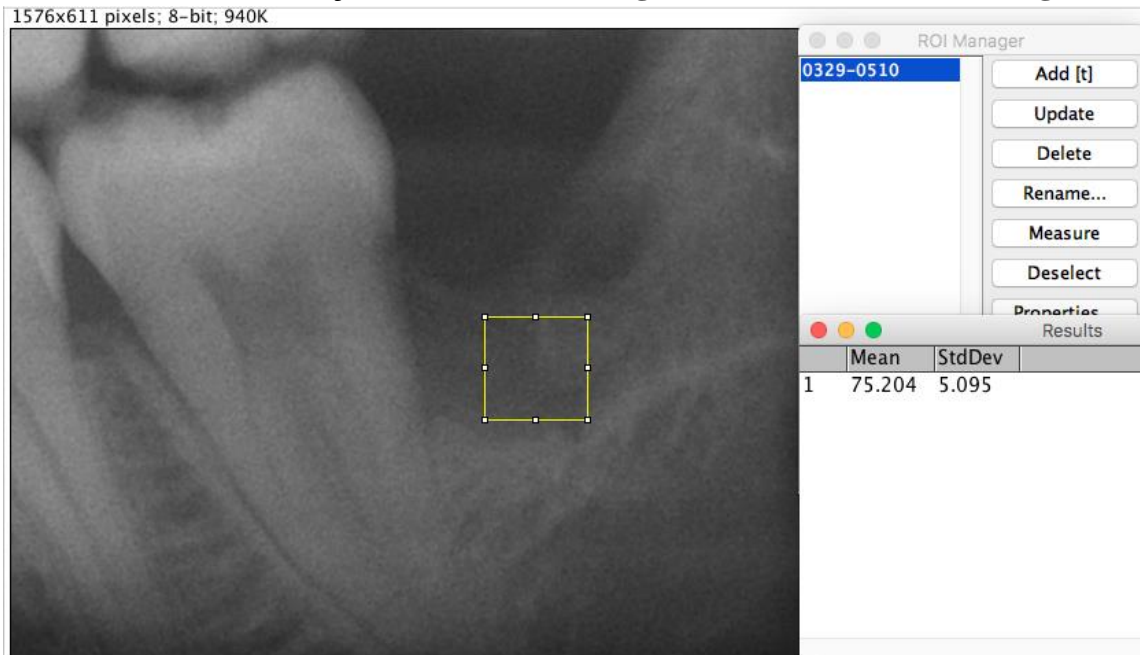
Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e a Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1104541.pdf	24/08/2018 16:26:55		Aceito
Outros	Questionario_profissionais.docx	24/08/2018 16:26:14	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.docx	24/08/2018 16:23:48	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Orçamento	orcamento_pdf.pdf	24/08/2018 16:22:17	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	24/08/2018 16:21:21	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.docx	24/08/2018 16:18:53	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	24/08/2018 16:18:16	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	24/08/2018 16:17:48	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Outros	Link_pesquisadores.docx	13/07/2018 09:16:51	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Outros	Curriculo.docx	20/08/2018 20:38:45	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Parecer Anterior	Carta_de_Aprovacao_SIPESQ.pdf	14/08/2018 20:57:10	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_Projeto.pdf	14/08/2018 20:56:19	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2018.pdf	15/04/2018 14:21:06	Rogério Miranda Pagnoncelli	Aceito

ANEXO D

Demonstração da análise das imagens através do Software ImageJ



ANEXO E

Comprovante de Submissão



CASE REPORT

Socket Preservation using Human Recombinant Growth Hormone Associated with Bio-Oss® Biomaterial with the Purpose of Improving Healing and Reducing Treatment Time - A Case Report

Mateus Giacomini, Matheus Warmeling, João Antônio Colussi da Silva, Mauricio Muñoz, Ricardo Giacomini De Marco, Rogério Miranda Pagnoncelli

Department of Traumatology and Bucomaxillofacial Surgery, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

ABSTRACT

The purpose of this article is to describe a clinical case where recombinant human growth hormone (rhGH) associated with Bio-Oss® was used in socket preservation. 53-year-old female patient, ASAI, attended the dental clinic presenting a root fracture of the second upper right premolar. The treatment plan consisted of tooth removal and socket preservation with rhGH and Bio-Oss. After 4 months, a tomography scan was performed before implant placement. At the time of the implant placement, a bone sample was sent for histological analysis. The collected material was analyzed histologically and demonstrated mature bone, with areas of neoformation and deposition of bone matrix and the tomographic aspect was of a hypodense image inside the socket. Socket preservation realized with rhGH associated with Bio-Oss® was able to maintain the three-dimensional dimensions of the socket, promoting neoformed bone with histological and radiographic features of maturation and was able to reduce the time of treatment.

Key words: Recombinant human growth hormone, growth factors, socket preservation

INTRODUCTION

After tooth loss, there is a change in the amount of socket bone. The decrease of the socket bone can begin at the moment of the extraction, either through the excessive bone removal, fractures of the buccal bone walls or after extractions, evolving to alveolar atrophy. This process of resorption of the alveolar ridge follows progressively throughout life, and it may be impossible to rehabilitate implants, since this therapy is based on the principle of correct three-dimensional positioning of the implant in the socket bone.⁽¹⁾

A wide range of materials and techniques has been proposed for socket preservation. Autogenous bone, biomaterials, and different membranes and more recently the blood

concentrates are some examples among the most used for this purpose. Among the biomaterials used, the bone substitute of xenogenic Bio-Oss® origin is the most widely used and researched in the world.⁽²⁾ Many of the investigations involving biomaterials seek to improve their characteristics so that they can have the same performance as an autogenous bone without the inconvenience of needing a donor area.^(3,4)

The use of growth factors to aid in bone metabolism has been studied for years in orthopedics and more recently in the maxillary bones. Among the factors of growth, we can cite the GH.⁽⁵⁾ In 1959, the effect of recombinant human GH (rhGH) on bone repair in fractures was proposed by Janicki *et al.*,⁽⁶⁾ and subsequently other studies demonstrated the action of rhGH on bone metabolism in animal models, as in Bail *et al.*,⁽⁷⁾ in 2003, in which they evaluated the systemic use of

Address for correspondence:

Matheus Warmeling, Mastering Student of the Program in Oral and Maxillofacial Surgery, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS): Av. Ipiranga, 6681, Partenon, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, CEP 90619-900. Tel.: +55-49-999919779. E-mail: matheuswv@live.com

© 2019 The Author(s). This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 license.