

Uso do hormônio do crescimento associado à fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável (I-PRF)

Use of the growth hormone associated with injectable platelet-rich fibrin (I-PRF)

João Antônio Colussi da Silva*
Mateus Giacomini**
Matheus Warmeling***
Rogério Miranda Pagnoncelli****

Resumo

Objetivo: demonstrar, por meio de uma revisão de literatura, a utilização do hormônio do crescimento (GH) e concentrados plaquetários e sugerir técnica de associação de uso para odontologia em processos de preservação de osso alveolar. Revisão de literatura: enxertos ósseos são uma necessidade na área da saúde, por diversas razões. A utilização de osso autógeno apresenta grande desvantagem em 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 a 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 os concentrados sanguíneos, inclusive utilizando esses como veículos para outras substâncias. Os concentrados sanguíneos são ricos em fatores de crescimento derivados das plaquetas, como fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), Fator de crescimento derivado de plaquetas (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 a I-PRF, espera-se um aumento no tempo de ação local. Considerações finais: é possível otimizar os enxertos ósseos utilizando-se L-PRF/I-PRF e hormônio do crescimento. Porém, são necessárias mais pesquisas.

Palavras-chave: Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Fibrina rica em plaquetas e leucócito (L-PRF). Fibrina rica em plaquetas injetável (I-PRF). Hormônio de crescimento (GH). Transplante ósseo.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i2.10460>

* Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial e mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

** Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial e mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

*** Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial e mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**** Professor Doutor dos cursos de graduação em Odontologia, *lato sensu* e *stricto sensu* em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Introdução

Existe uma crescente necessidade de reconstruções ósseas na região maxilofacial. Preservações alveolares, levantamento de seio maxilar e 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 biomateriais 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: é a formação de um arcabouço para invasão e proliferação celular;
- Osteogênese: é a capacidade dos osteoblastos presentes no enxerto de construir nova matriz óssea;
- Osteoindução: são os fatores de crescimento presentes no enxerto, que, quando liberados, recrutam e induzem células mesenquimais a se diferenciarem em osteoblastos².

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, aumentando assim a morbidade da cirurgia¹.

Entretanto, os enxertos homólogo, heterógeno e aloplástico apenas apresentam a qualidade de osteocondução, além disso, não necessitam de um segundo sítio cirúrgico e têm grande disponibilidade. Assim, dependem exclusivamente dos fatores de crescimento e osteoblastos providos da região receptora².

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.

Este estudo revisa o uso do hormônio do crescimento e o uso e a forma de obtenção de fibrina rica em plaquetas e leucócito (L-PRF) e fibrina rica em plaquetas injetável (I-PRF), fomentando a associação dessas duas técnicas para a preservação de osso alveolar em odontologia e desmistificando seu uso.

Revisão de PRP, L-PRF e I-PRF

PRP

Choukroun descreveu pela primeira vez a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em 2000³, que veio a ser a segunda geração de concentrados plaquetários⁶. 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. Realiza-se uma 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, obtém-se 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 a hemocentros. Assim surgiu a segunda geração de concentrados sanguíneos. Após a publicação de uma série de artigos, essa técnica ganhou atenção⁶⁻¹⁰.

L-PRF

A L-PRF é obtida de forma similar ao PRP, porém sem manipulação do sangue, ficando de acordo com a legislação vigente. De forma semelhante, para se obter a L-PRF, é necessária a coleta de sangue venoso periférico em tubos de tampa vermelha (indicação de que esses não contêm aditivos). Após a coleta de maneira fechada, os tubos são colocados imediatamente para centrifugar a 3.000RPM (+/- 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, são obtidas, no tubo, três camadas distintas: na porção inferior, os eritrócitos; ao centro, o coágulo de fibrina; e, na porção superior, o plasma pobre em plaquetas (PPP) (Figura 1)⁶.

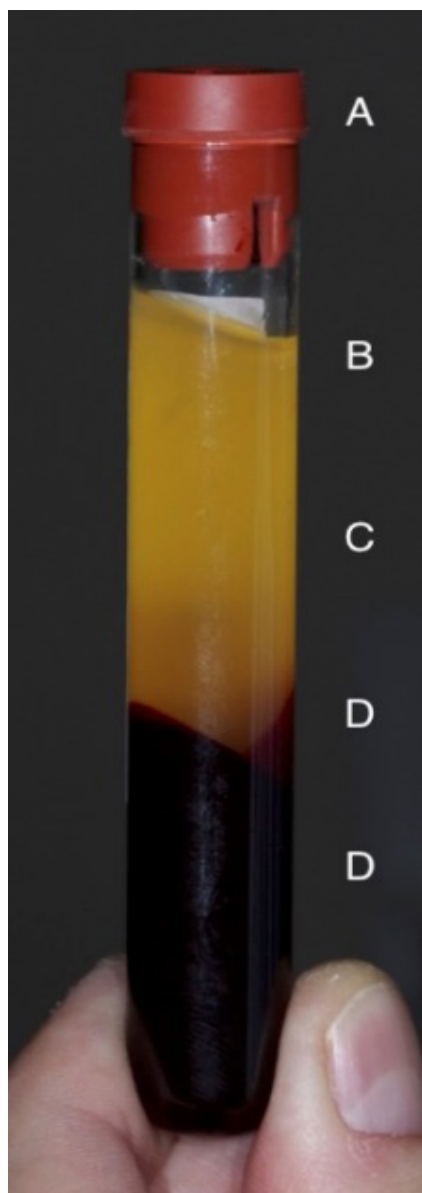


Figura 1 – Tubo a vácuo preenchido por sangue venoso periférico, após a centrifugação

A – tampa vermelha; B – camada PPP (livre de célula); C – coágulo de fibrina; D – *buffycoat*; E – eritrócitos.

Fonte: autores.

Para obter sucesso na obtenção da L-PRF, é necessária rapidez entre a coleta do sangue e a centrifugação. Como mencionado 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 se formar no centro, impedindo o seu uso⁶.

A utilização de tubos de coleta de sangue para laboratórios levantou controvérsia quanto à toxicidade do produto final e à biossegurança. Logo após a publicação dos 5 artigos mencionados, foi

enviada uma carta à revista, questionando esses pontos¹¹. Os autores responderam a carta relatando que, apesar de o 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 na quantidade diminuta, não apresenta qualquer risco¹².

Durante a centrifugação do sangue, ocorre a ativação plaquetária. A ativação implica 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 cicatrização¹³.

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

TGF-1 é produzida não somente nos alfa-grânulos, mas também nos diversos tecidos, e participa da comunicação celular¹⁴. Embora, em estudos *in vitro*, as citocinas demonstrem efeitos variados, desde inibição à proliferação celular¹⁵, num grande número de células possuem capacidade de proliferação celular, sendo um fator que gera fibrose, induzindo a síntese de matriz, como colágeno tipo I¹⁴.

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 da diferenciação celular e participam na regulação da apoptose celular^{17,18}.

Nas camadas sobrenadante (PPP) e na base composta por eritrócitos não se observa presença plaquetária. Entretanto, na 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.

A L-PRF pode ser utilizada na forma de coágulo ou após prensada em caixa especial (Figura 2).

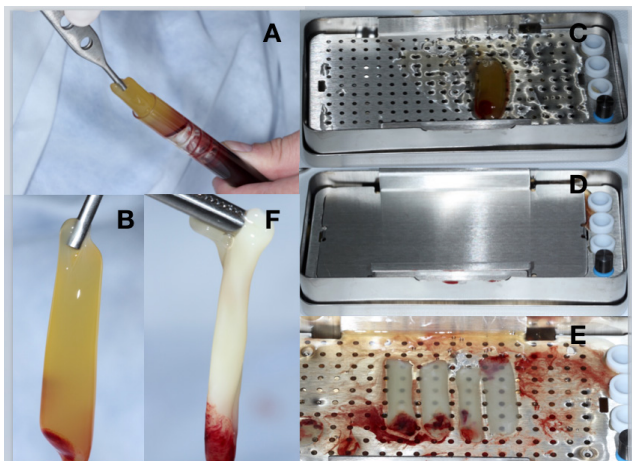


Figura 2 – Sequência de conformação após a centrifugação

A – coágulo de L-PRF sendo removido do tubo; B – coágulo removido; C – coágulo colocado em uma caixa especial; D – aplicado um peso sobre o coágulo, para que o exudato seja removido; E – conformado em membrana; F – membrana de L-PRF.

Fonte: autores.

I-PRF

Outra maneira de se utilizar a L-PRF é na sua forma injetável (I-PRF). Na forma usual da 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 a I-PRF. Ainda, para a obtenção da 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 citocinas¹⁹.

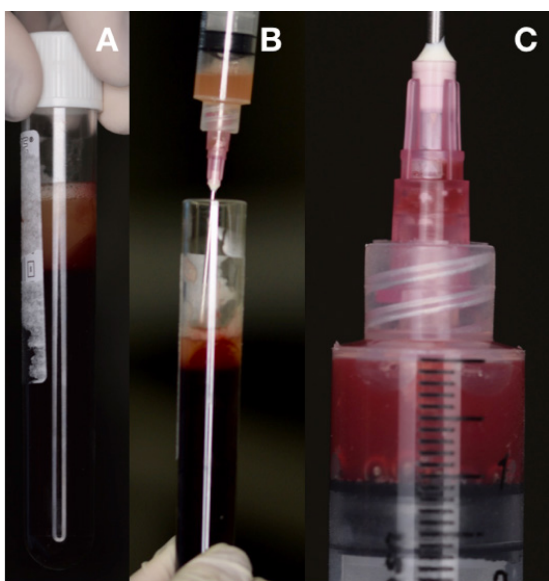


Figura 3 – Tubo a vácuo seco após a centrifugação mais branda

A – diminuição da porção do fibrinogênio; B – aspirando a porção mais próxima aos eritrócitos; C – coletada em seringa a I-PRF.

Fonte: autores.

AI-PRF pode servir como veículo de outras substâncias, e essas teriam uma liberação prolongada. Juntamente com a I-PRF, podem ser adicionados, por exemplo, outros fatores de crescimento. Assim, ter-se-ia uma liberação local ao longo do tempo²⁰.

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-célula⁴.

O hormônio do crescimento afeta os osteoclastos e osteoblastos e torna o metabolismo ósseo propício ao anabolismo, tendo, assim, papel fundamental nos processos de reabsorção e formação óssea²¹⁻²⁴.

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 cartilagem²⁵⁻²⁷.

O hormônio do crescimento, quando utilizado em altas dosagens (níveis suprafisiológicos) e por longo tempo, pode induzir a disfunção hepática, hipertriglicemia, hipoglicemia e acromegalia. Entretanto, nenhum estudo mostrou qualquer efeito adverso, quando utilizado no âmbito da odontologia²⁵⁻²⁸.

Associação entre I-PRF e hormônio do crescimento

A I-PRF possui uma rede entrelaçada de fibrina, e nessa rede ficam presos os fatores de crescimento⁹. 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 cicatrização²⁹.

A I-PRF, após colocada no sítio, será degradada e consigo liberará lentamente os fatores de crescimento de origem plaquetária. Esses fatores de crescimento continuam sendo liberados por mais de 10 dias¹⁹.

Devido a essa característica de degradação lenta, foi proposta a possibilidade de se utilizar a I-PRF como uma 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 são liberados lentamente, outros fármacos também, quando adicionados, poderiam ser lentamente liberados²⁰.

Para associar a I-PRF ao hormônio do crescimento, a I-PRF foi obtida da 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 cuidadosa, sendo colocado o bisel da agulha contra a parede do frasco e fazendo movimentos circulares vagarosos, deixando repousar por 3 minutos. Após, pode ser removido um coágulo impregnado com hormônio do crescimento (Figura 4).

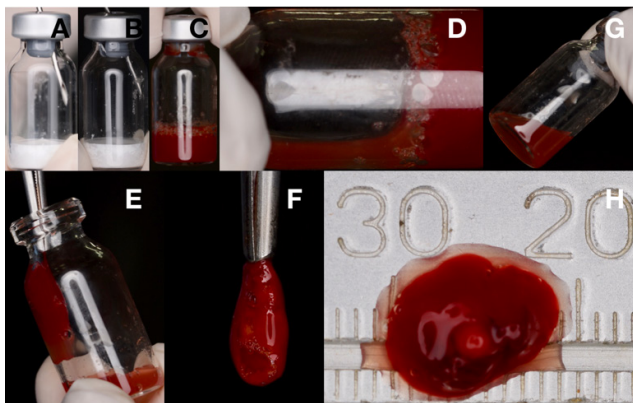


Figura 4 – Reconstituição do hormônio do crescimento e obtenção de um coágulo

A – colocação da agulha com o bisel voltado para a parede; B – deposição da 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 11 mm.

Fonte: autores.

Discussão

O osso autógeno é considerado o padrão ouro, pois reúne 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 da L-PRF ao enxerto. Essa adiciona fatores de crescimento derivados das plaquetas que favorecem a incorporação dos biomateriais³⁰.

Esses fatores de crescimento ficam aprisionados na rede de fibrina e, conforme ocorre a degradação da fibrina, vão lentamente sendo liberados⁹. A L-PRF possui uma liberação de PDGF, IGF e Fator de crescimento do epitélio vascular (VEGF) maior no primeiro dia, porém, continua liberando por mais de 10 dias³¹.

Outra forma de melhorar a cicatrização pode ser a adição de hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento parece favorecer a remodelação de enxertos aloplásticos³² e, 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 minutos³⁵⁻³⁷. Assim, quando incorporado a um veículo, que pode ser PLGA³⁸, esponjas de colágeno³⁹ ou I-PRF⁴⁰, esse pode ser liberado ao longo do tempo.

O hormônio do crescimento é normalmente utilizado pelo médico endocrinologista em pacientes com deficiência desse hormônio. Esse é administrado diariamente, com injeções subcutâneas. O hormônio do crescimento é bem tolerado, sem complicações, mesmo quando utilizado diariamente por longos períodos^{23,41}.

Para a obtenção da I-PRF, não são necessários centrifuga e tubos de coleta específicos, podem ser utilizados tubos comuns de coleta de sangue¹⁹. A I-PRF, por ser autógena, não oferece possibilidade de alergia ou reações adversas. Uma vez adquirida a I-PRF, ela pode ser facilmente aspirada do tubo e colocada na própria embalagem do hormônio do crescimento. Desse modo, pode-se dizer que é de simples execução técnica.

Outros fatores de crescimento podem ser utilizados para melhorar a cicatrização. Uma possibilidade de uso é o rhBMP-2 (INFUSE Bone Graft®, Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee, Estados Unidos), porém, esse apresenta

um alto custo financeiro. Já o uso da I-PRF e do hormônio do crescimento não apresenta um alto custo, sendo acessível e, assim, não impactando no custo do tratamento.

A associação do hormônio de crescimento recombinante humano somatotropina à I-PRF não demanda técnica apurada e se consolida como alternativa para aumentar a velocidade de estabilização de enxertos e minorar o tempo de aguardo entre a aplicação e a posterior intervenção nas regiões enxertadas. Tais fatos permitem a reabilitação por próteses sustentadas por implantes, em um menor tempo e com maior previsibilidade de sucesso.

Mais pesquisas serão desenvolvidas para observar a meia-vida do hormônio do crescimento quando associado à 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, especialmente utilizando-se a L-PRF e a 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, em um futuro próximo, pode estar presente na rotina. Para isso, são necessárias mais pesquisas utilizando o hormônio do crescimento na odontologia.

Abstract

Objective: this study aims to show through a literature review the use of the growth hormone and platelet concentrates and to suggest an association technique for dentistry use in alveolar bone preservation processes. Literature review: bone grafts are a health requirement for a number of reasons. The use of autogenous bone has the main disadvantage of a second surgical site, while bone substitutes do not present optimal characteristics. Thus, there is a search for alternatives that optimize the healing and incorporation of bone substitutes, which include blood concentrates that are rich in platelet-derived growth factors and the growth hormone. A vast literature can be found on blood concentrates, including their use as

vehicles to other substances. Blood concentrates are rich in platelet-derived growth factors such as IGF, PDGF, and others. Moreover, the literature also shows the topical use of the growth hormone in bone grafts, fractures, and dental implants. However, the growth hormone presents a half-life of 20 minutes; therefore, when combined with I-PRF, an increased time in local action is expected. Final considerations: it is possible to optimize bone grafts by using L-PRF/I-PRF and the growth hormone. However, further research is required.

Keywords: Platelet-derived growth factor (PDGF). Platelet-rich fibrin and leucocytes (L-PRF). Injectable platelet-rich fibrin (I-PRF). Growth hormone (GH). Bone transplants.

Referências

1. Manfro R, Fonseca F, Bortoluzzi M, Sendyk W. 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):464-70.
2. Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction. *J Dent Res* 2011; 91(8):736-44.
3. Chokroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie, le PRF. *Implantodontie* 2001; 42:55-62.
4. Harvey S, Hull K. Growth hormone. *Endocrine* 1997; 7(3):267-79.
5. Haimov H, Yosupov N, Pinchasov G, Juodzbalys G. Bone Morphogenetic Protein Coating on Titanium Implant Surface: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2013; 8(2):e1.
6. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3):e37-44.
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(4):189-97.
8. Alves R, Grimault R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord* 2018; 4(1):18-24.
9. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3):e45-50.
10. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3):299-303.
11. O'Connell SM. Safety Issues Associated With Platelet-Rich Fibrin Method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(5):587.

12. Dohan DM, Corso M, Charrier JB. Cytotoxicity analyses of Choukroun platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(5):587-93.
13. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3):e56-60.
14. Arribillaga L, Dotor J, Basagoiti M, Riezu-Boj J, Borrás-Cuesta F, Lasarte J, et al. Therapeutic effect of a peptide inhibitor of TGF- β on pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2011; 53(3):327-33.
15. He Y, Chen J, Huang Y, Pan Q, Nie M. Local Application of Platelet-Rich Fibrin During Lower Third Molar Extraction Improves Treatment Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(12):2497-506.
16. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Vento AM, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24(18):3095-100.
17. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol* 1999; 77(3):256-62.
18. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D. The IGF system: summary and recent data. *Rev Med Liege*. 2000; 55(7):725-39.
19. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Invest* 2017; 21(8):2619-27.
20. Miron RJ, Zhang Y. Autologous Liquid Platelet Rich Fibrin: a novel drug delivery system. *Acta Biomater* 2018; 15(75):35-51.
21. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11. ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
22. Eriksen E, Kassem M, Langdahl B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodelling. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(7):525-34.
23. Varkey M, Gittens SA, Uludag H. Growth factor delivery for bone tissue repair: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 1(1):19-36.
24. Simpson A, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88(6):701-5.
25. 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. *Clin Oral Implants Res* 2011; 22(6):587-93.
26. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Schmidmaier G, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects – a preliminary study in micropigs. *Bone* 2003; 32(5):457-67.
27. Tresguerres IF, Blanco L, Clemente C, Tresguerres JA. Effects of local administration of growth hormone in peri-implant bone: an experimental study with implants in rabbit tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(6):807-11.
28. Pagnoncelli R, da Gerzson A, Camilotti R, Jasper J, Böing F. Hormônio do crescimento humano e a perspectiva futura em Odontologia. *Rev Fac Odontol Univ Passo Fundo* 2014; 19(3):379-83.
29. Clark R. Fibrin and Wound Healing. *Ann NY Acad Sci* 2001; 936(1):355-67.
30. Shah R, Gowda T, Thomas R, Kumar T, Mehta D. Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin. *J Prosthet Dent* 2018; 121(3):391-3.
31. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol* 2017; 88(1):112-21.
32. Guicheux J, Gauthier O, Aguado E, Pilet P, Couillaud S, Jegou D, et al. Human Growth Hormone Locally Released in Bone Sites by Calcium-Phosphate Biomaterial Stimulates Ceramic Bone Substitution Without Systemic Effects: A Rabbit Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4):739-48.
33. Gómez-Moreno G, Cutando A, Arana C, Worf C, Guardia J, Muñoz F, et al. The effects of growth hormone on the initial bone formation around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(6):1068-73.
34. Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gómez-Pellico L, Blanco L, Alobera M, et al. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(6):631-6.
35. Webster R, Xie R, Didier E, Finn R, Finnessy J, Edgington A, et al. PEGylation of somatotropin (recombinant human growth hormone): Impact on its clearance in humans. *Xenobiotica* 2008; 38(10):1340-51.
36. Mullis PE, Pal RB, Matthews DR, Hindmarsh PC, Phillips PE, Dunger DB. 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(3):255-63.
37. Lanzi R, Andreotti A, Caumo A, Manzoni M, Losa M, Malighetti M, 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(11):3279-83.
38. Gerzson A, Machado D, Marinovic D, Pagnoncelli R. Assessment of Adhesion and Proliferation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Polymer Matrices with rhGH. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 2017; 32(3):e183-9.
39. Yang H, La WG, Cho YM, Shin W, Yeo GD, Kim BS. Comparison between heparin-conjugated fibrin and collagen sponge as bone morphogenetic protein-2 carriers for bone regeneration. *Exp Mol Medicine* 2012; 44(5):350-5.
40. Polak D, Clemer-Shamai N, Shapira L. Incorporating antibiotics into platelet-rich fibrin: A novel antibiotics slow-release biological device. *J Clin Periodontol* 2019; 46(2):241-7.
41. Hindmarsh PC, Dattani MT. Use of growth hormone in children. *Nat Clin Pract Endoc* 2006; 2(5):260-8.

Endereço para correspondência:

Rogério Miranda Pagnoncelli
 Av. Ipiranga, 6.681, Bairro Partenon
 CEP 90619-900 – Porto Alegre, RS, Brasil
 Telefones: (51) 9964 6524 – (51) 3337 1526
 E-mails: rogerio.pagnoncelli@pucrs.br
 rogeriomiranda@correios.com.br

Recebido: 29/01/19. Aceito: 16/09/19.