

**Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
PUC-SP**

Renato Zacura Barbosa

REPARAÇÃO ÓSSEA COM MEMBRANA DE POLI (ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) (PLGA) ASSOCIADA AO IODOFÓRMIO

Mestrado em Biomateriais e Medicina Regenerativa

Sorocaba/SP

2024

Renato Zacura Barbosa

REPARAÇÃO ÓSSEA COM MEMBRANA DE POLI (ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) (PLGA) ASSOCIADA AO IODOFÓRMIO

Dissertação apresentada à banca examinadora da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, como exigência parcial para obtenção do título de MESTRE em **Biomateriais e Medicina Regenerativa**, sob a orientação da Profa. Dra. Marli Gerenutti

Sorocaba/SP

2024

Sistemas de Bibliotecas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
-Ficha Catalográfica com dados

Barbosa, Renato Zacura

REPARAÇÃO ÓSSEA COM MEMBRANA DE POLI (ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDOGLICÓLICO) (PLGA) ASSOCIADA AO IODOFÓRMIO. / Renato Zacura

Barbosa. -- São Paulo: [s.n.], 2024.

56p. ; cm.

Orientador: Marli Gerenucci.

Dissertação (Mestrado)-- Pontifícia Universidade Católica de São Paulo,
Programa de Estudos Pós-Graduados em Biomateriais e Medicina Regenerativa.

1. enxerto ósseo. 2. osteoindução . 3. reparo ósseo. I. Gerenucci, Marli
II. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Programa de Estudos
Pós-Graduados em Biomateriais e Medicina Regenerativa. III. Título.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Marli Gerenutti – Presidente da Banca

Prof. Dr. José Mauro da Silva Rodrigues

Prof^a. Dr^a. Cristiane de Cássia Bergamaschi Motta

AGRADECIMENTOS

Sou profundamente grato à Professora Doutora Marli Gerenutti, minha orientadora, por sua inestimável contribuição neste trabalho. Sua expertise e orientação me proporcionaram um crescimento acadêmico significativo. Agradeço também por sua confiança e incentivo durante todos os desafios enfrentados. Agradeço a todos os professores e funcionários da Pós Graduação em Medicina Regenerativa e Biomateriais da PUC Sorocaba. Ao Núcleo de Diagnóstico Avançado CROP Sorocaba. E a minha estimada esposa Carla, por toda ajuda e paciência.

RESUMO

BARBOSA, Renato Zacura. Reparação óssea com membrana de poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) associada ao iodofórmio

Introdução: As lesões periapicais inflamatórias estão entre as mais frequentes do complexo buco-maxilo-facial, sendo que os cistos e os granulomas periapicais compõem dois terços dessas lesões em região de mandíbula, onde são mais frequentes. Dependendo do tipo de cronicidade e da lesão presente e nos casos em que a cicatrização não for possível, pode ser necessária uma enucleação cirúrgica da lesão. A reabilitação dentária através da colocação de implantes osseointegrados melhora significativamente a qualidade de vida, restaurando as funções maxilofaciais, incluindo mastigação e fala. Esta dissertação propõem a associação inédita do PLGA [Poli(ácido lático-co-ácido glicólico)], que é um biomaterial aloplástico com fármaco iodofórmio. **Objetivo:** Desenvolver e avaliar a ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio piloto, aberto e autocontrolado de procedimento cirúrgico ambulatorial com 04 pacientes odontológicos com indicação de reparação óssea de lesões de maxilar superior e mandíbula. O estudo foi realizado por intervenção de técnica cirúrgica de reparação, empregando-se o biomaterial de PLGA associado ao iodofórmio na proporção de 50%. **Resultados:** As partículas de PLGA + iodofórmio desenvolvidas apresentaram características mecânicas estáveis e o iodofórmio se dispersou de maneira uniforme por toda a membrana de PLGA indicando a homogeneidade desse sistema. As partículas de PLGA + iodofórmio apresentaram características mecânicas estáveis, o iodofórmio se dispersou de maneira uniforme por toda a membrana de PLGA indicando, a homogeneidade desse sistema. Após 6 meses da cirurgia de curetagem da lesão e implantação do enxerto os pacientes apresentaram entre 52 e 100% de regeneração óssea. **Conclusão:** A associação PLGA + iodofórmio apresenta ação osteoindutora, antisséptica e regenerativa podendo ser empregado na reparação óssea de lesões de maxilar superior e mandíbula.

Palavras-chave: Membranas de PLGA, iodofórmio, enxerto ósseo, osteoindução, reparo ósseo.

ABSTRACT

BARBOSA, Renato Zacura. **Bone repair with poly(lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) membrane associated with iodoform.**

Introduction: Inflammatory periapical lesions are among the most frequent in the oral and maxillofacial complex, with periapical cysts and granulomas accounting for two-thirds of these lesions in the mandible region, where they are most frequent. Depending on the type of chronicity and the lesion present, and in cases where healing is not possible, surgical enucleation of the lesion may be necessary. Dental rehabilitation through the placement of osseointegrated implants significantly improves quality of life, restoring maxillofacial functions, including chewing and speech. This project proposes the unprecedented association of PLGA [Poly(lactic acid-co-glycolic acid)], which is an alloplastic biomaterial with iodoform drug. **Objective:** To evaluate the osteoinductive action of PLGA membranes associated with iodoform in bone repair of upper maxillary and mandibular lesions. **Methodology:** This is an open, self-controlled pilot trial of a surgical procedure with 04 dental patients with indication for bone repair of upper maxillary and mandibular lesions. The study was carried out by intervention of surgical repair technique, using the PLGA biomaterial associated with iodoform in the proportion of 50%. **Results:** The PLGA + iodoform particles developed presented stable mechanical characteristics and the iodoform was dispersed uniformly throughout the PLGA membrane indicating the homogeneity of this system. The PLGA + iodoform particles presented stable mechanical characteristics, Iodoform was dispersed evenly throughout the PLGA membrane, indicating the homogeneity of this system. Six months after the lesion curettage surgery and graft implantation, patients presented between 52% and 100% bone regeneration. **Conclusion:** The PLGA + iodoform combination presents osteoinductive, antiseptic and regenerative action and can be used for various bone lesions.

Key words: PLGA membranes, iodoform, bone graft, osteoinduction, bone repair.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 01. Fórmula estrutural (a) e aspecto físico (b) do composto orgânico Iodofórmio (CHI_3).	15
Figura 02. Desenho esquemático mostrando o passo a passo do tratamento do cisto através do canal radicular com composição à base de iodofórmio.	16
Figura 03. Estrutura química (a) e aspecto físico (b) do PLGA [Poli(ácido lático-co-ácido glicólico)].	18
Figura 04. Aspecto físico da membrana da associação de PLGA-Iodofórmio.	21
Figura 05. Associação de membranas de PLGA nas diferentes porcentagens de iodofórmio.	25
Figura 06. Perfil de liberação sustentada da membrana de PLGA-Iodofórmio. (a) curva de calibração; (b) comparação entre as concentrações de iodofórmio	26

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 01. Características clínicas para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes.	28
Tabela 02. Evolução clínica dos pacientes aos 60 dias após o enxerto de PLGA-Iodofórmio _{50%}	32
Tabela 03. Evolução clínica dos pacientes após 6 meses da intervenção com PLGA-Iodofórmio _{50%}	36
Tabela 04. Avaliação quantitativa das lesões	40

	Página
SUMÁRIO	
1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Avanços das técnicas para reparação óssea maxilar e mandibular	13
1.2 Iodofórmio para uso odontológico	15
1.3 Emprego de PLGA [Poli (ácido lático-co-ácido glicólico)] na reparação óssea	17
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E HIPÓTESE DO PROBLEMA	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivo Específico	20
Desfecho primário	20
Desfecho secundário	20
4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	20
5 MATERIAL E MÉTODOS	21
5.1 Obtenção e avaliação das membranas de PLGA-Iodofórmio	21
5.1.1 Perfil de liberação de iodofórmio	22
5.2 Ensaio clínico piloto	22
5.2.1 População	22
5.2.2 Procedimento cirúrgico para exérese de lesões maxilares com posteriores enxertos de membrana de PLGA enriquecida com iodofórmio.	20
5.2.3 Acompanhamento da reparação maxila/mandibular por Tomografia Computadorizada	23
5.2.4 Exames clínicos e laboratoriais	24
5.2.5 Aspectos éticos	24
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
7 RESULTADOS	25
7.1 Obtenção e avaliação das membranas de PLGA-Iodofórmio	25
7.2 Avaliação da reparação óssea com PLGA-Iodofórmio	27
7.2.1 Triagem dos pacientes, tratamento endodôntico prévio e intervenção cirúrgica	27
7.2.2 Acompanhamento clínico pós-cirúrgico	32
7.2.3 Avaliação da reparação maxila/mandibular com PLGA-Iodofórmio por tomografia computadorizada	35
8 DISCUSSÃO	40
9 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A	52
ANEXO I	56

1 INTRODUÇÃO

As lesões periapicais inflamatórias estão entre as lesões mais frequentes do complexo bucomaxilofacial, sendo que os cistos e os granulomas periapicais compõem dois terços em região de mandíbula (Natanasabapathy, et al., 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 1995) classifica as lesões odontológicas, incluindo abscesso periapical, cisto radicular e granuloma periapical, de acordo com os sinais clínicos ou diferenças histopatológicas das lesões periapicais.

Os abscessos periapicais são lesões infecciosas dos ossos alveolares, que ocorrem dentro e ao redor do ápice de uma raiz, na membrana periodontal de um dente e no osso alveolar adjacente (Altaie, et al., 2021).

A lesão periapical é o resultado de uma resposta inflamatória grave e, a presença de microorganismos ao redor da raiz do dente e do canal radicular, pode induzir ao que chamamos de osteomielite, com perfuração da cavidade oral, afetando o tecido duro ou seio maxilar, induzindo à reabsorção óssea. A inflação de tecidos moles promove inchaço, sintoma comum na osteomielite do maxilar. Por outro lado, as lesões traumáticas dos dentes também podem causar granuloma ou cistos associados a lesões periapicais (Dhillon, et al., 2014) (Al Khasawnah, et al., 2018).

De acordo com Associação Americana de Endodontia (AAE) o granuloma periapical se diferencia do cisto radicular em que o primeiro é caracterizado por células inflamatórias crônicas, como macrófagos, plasmócitos e linfócitos e, às vezes, um aglomerado de células gigantes multinucleadas, capilares, fibroblastos e fibras de colágeno também estão presentes; por outro lado, o cisto radicular (CR) representa o cisto odontogênico de maior relevância clínica para o cirurgião-dentista, pois é a lesão cística mais frequente dos maxilares e, consequentemente, também é a lesão mais tratada. E o segundo, o cisto radicular origina-se da proliferação de remanescentes epiteliais odontogênicos do ligamento periodontal em resposta ao processo inflamatório desencadeado pela necrose pulpar. Assim, o cisto radicular consiste

em uma cavidade patológica completamente revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado e preenchida por conteúdo líquido ou pastoso (Tjioe, Imada, Pardo, Consolaro, & Gonçales, 2015) (Marino, Luong, Yao, & Citardi, 2018) (Saijeva & Juodzbalys, 2020) (Mello, Melo, Kammer, Speight, & Rivero, 2019).

Dependendo do tipo de cronicidade e da lesão presente, e nos casos em que a cicatrização não for possível, pode ser necessária uma enucleação cirúrgica da lesão periapical. Esta enucleação determinará a verdadeira natureza da lesão periapical (cisto ou granuloma) permitindo que os dentistas optem por realizar tratamento não cirúrgico, adotando um “espere e observe” ou intervindo cirurgicamente. Contudo, é essencial que os dentistas alertem os pacientes sobre a possibilidade de intervenção cirúrgica ser necessária no futuro para alguns desses casos (Natanasabapathy, et al., 2021).

Um diagnóstico provisório de lesão periapical em caso de cisto periapical ou de granuloma periapical é comumente realizado por exames clínicos e radiográficos bidimensionais, mas nas últimas décadas vem se empregado a tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT), para avaliar a extensão das lesões (Juerchott, et al., 2018) (Lizio, et al., 2018). Entretanto, a análise histopatológica, embora seja um procedimento invasivo, ainda é considerada o padrão ouro para diferenciação entre um cisto periapical e um granuloma periapical (Mupparapu, Shi, & Ko, 2020).

A opção de tratamento convencional para um cisto periapical requer a remoção cirúrgica para cicatrização, embora mais recentemente existam hipóteses de que, alguns cistos periapicais podem se curar mesmo após o tratamento do canal radicular (Ricucci, Rôcas, Hernandez, & Siqueira, 2020).

As lesões odontogênicas são uma das mais comuns entidades patológicas na região da mandíbula e podem ser divididas discretamente em cistos (uma cavidade patológica revestida de epitélio) e tumores (uma massa de tecido sólido, não necessariamente neoplásica). Os cistos e os tumores odontogênicos são amplamente relatados como as lesões mais destrutivas e com grande incidência epidemiológica na odontologia (Johnson, Gannon, Savag, & Batstone, 2014). Ocassionalmente, lesões na

região periapical também podem se desenvolver devido a causas não odontogênicas (Jakovljevic, et al., 2020).

Cistos odontogênicos surgem de diferentes tipos de células epiteliais odontogênicas e o mais comum é o cisto dentígero, que representa 20% de todos os cistos epiteliais mandibulares, os cistos radiculares são cistos inflamatórios localizados na região perirradicular de um dente despolpado, caracterizado pela formação de uma cavidade patológica, circundada por epitélio e uma cápsula constituída por tecido conjuntivo, encerrando em seu interior um material fluido ou semissólido (Modi, Chalishazar, & Kumar, 2018). Por outro lado, os queratocistos odontogênicos possuem uma origem, curso de progressão e comportamento biológico que diferem de outros cistos odontogênicos dentígeros ou radiculares. Estes queratocistos possuem alta atividade mitótica e altas taxas de renovação celular epitelial, sendo que sua classificação ainda é debatida, sobre ser um tumor benigno ou um cisto odontogênico (Jakovljevic, et al., 2020).

O diagnóstico adequado de cistos odontogênicos e granulomas periapicais é fundamental, uma vez que, o comportamento biológico dos diversos tipos de cistos e granulomas apresenta riscos significativamente diferentes para os pacientes e requer diferentes planos de tratamento. O processamento de imagens computadorizadas vem sendo empregado para realizar o diagnóstico de cistos e odontogênicos e granulomas em comparação com o diagnóstico previamente determinado no exame histopatológico empregando-se informações histológicas e clínicas dos pacientes (Bittencourt, et al., 2021).

1.1 Avanços das técnicas para reparação óssea maxilar e mandibular

Os cirurgiões bucomaxilofaciais tentam reconstruir maxilares por mais de um século. Apesar do enorme progresso feito particularmente nos últimos 40 anos, a solução ideal que implica na reconstrução anatômica com altura suficiente dos maxilares e inserções musculares adequadas para permitir a função normal, é um desafio que ainda depende principalmente do emprego de modalidades de tratamentos aditivos através da aplicação

de grandes enxertos autógenos, aloenxertos, xenoenxertos sintéticos e materiais aloplásticos (Goh, Lee, Tideman, & Stoelinga, 2008) (Varshney , Dwivedi, & Pandey, 2020).

Os avanços recentes em técnicas cirúrgicas e biomateriais vem melhorando o tratamento de lesões maxilares nas situações complexas quando a regeneração intrínseca não é possível. O osso maxilar saudável é bem vascularizado e tem alta capacidade de regeneração após uma lesão, contudo existem lesões categorizadas onde a quantidade de osso necessária é maior do que a capacidade intrínseca de regenerá-lo, e aqueles em que a capacidade de regeneração do tecido foi comprometida. Certas condições podem fazer com que insultos aparentemente pequenos progridam em grandes lesões que não cicatrizam (Basyuni, Ferro, Santhanam, Birch, & McCaskie, 2020).

Por outro lado, a reabilitação protética de atrofia parcialmente edêntula da mandíbula posterior com implantes é frequentemente comprometida ou impossível devido à altura inadequada do rebordo alveolar vertical acima do nervo alveolar inferior. Várias técnicas de aumento ósseo têm sido propostas para aumentar a altura vertical do rebordo alveolar antes da colocação previsível de implantes com um comprimento suficiente, entretanto, algumas técnicas mais empregadas, envolvem risco de deiscência da ferida, exposição do enxerto, reabsorção de material de enxerto, distúrbios neurosensoriais transitórios ou permanentes, aumento da morbidade e tempo de tratamento prolongado (Starch-Jensen & Nielsen, 2020).

A reabilitação dentária através da colocação de implantes osseointegrados melhora significativamente a qualidade de vida, restaurando as funções maxilofaciais, incluindo mastigação e fala. Nas últimas décadas, os implantes dentários osseointegrados tornaram-se a base de seu potencial para restaurar a continuidade dentária em um único procedimento (Panchal, et al., 2020).

O conceito de medicina regenerativa pode ser aplicado à regeneração óssea e à regeneração periodontal (Ripamonti & Renton, 2006). O osso danificado pode se reparar, desde que não seja de “tamanho crítico”. Substâncias específicas de formação óssea são necessárias para ativar o tecido mesenquimal inespecífico com o auxílio de um andaime e os fatores de crescimento, como as citocinas ou metabólitos os quais desempenham um papel crucial na regulação da indução e manutenção óssea. Essas

proteínas pertencem à superfamília de genes do fator de crescimento transformador com uma propriedade única. Elas estimulam a formação de novos vasos sanguíneos e auxiliam na migração, proliferação e diferenciação das células do mesênquima em condroblastos e osteoblastos (Medikeri, Meharwade, & Sinha, 2019) (Tatullo, et al., 2015)

A integração de múltiplos fatores pró-osteogênicos vem substituindo os enxertos numa abordagem mais eficaz para melhorar a regeneração óssea (Tarallo, et al., 2020). (Camps-Font, Caro-Bonfill , Sánchez-Garcés, & Gay-Escoda , 2018).

1.2 Iodofórmio para uso odontológico

O iodofórmio é utilizado como antisséptico que há várias décadas vem sendo empregado em ambientes médicos e odontológicos (figura 1).



Figura 01. Fórmula estrutural (a) e aspecto físico (b) do composto orgânico Iodofórmio (CHI_3).

Apresenta-se sob forma de cristais de coloração amarelo pálido e brilhante. Iodofórmio tem por características promover uma ação local, diminuindo a secreção e o

exsudato, estimulando a proliferação celular. Possui ação antisséptica prolongada e anti-inflamatória, e se decompõem lentamente ativando a fagocitose de resíduo irritante ao tecido (Porkaew, Retief, Barfield, Lacefield, & Soong, 1990) (Mendoza, Reina, & Garcia-Godoy, 2010). Este composto tem propriedade bacteriostática por liberar iodo livre. O iodo livre elimina a infecção do canal radicular e tecido periapical por precipitar proteínas e oxidar enzimas essenciais. O iodofórmio também aumenta a radiopacidade para melhor visualização (Estrela, Estrela, Hollanda, Decurcio, & Pécora, 2006) (Alaçam, Odabaş, Tüzüner, Sillelioğlu, & Baygin, 2009) (Thomas, Dhanapal, & Simon, 2012).

Pastas com o iodofórmio estão comercialmente disponíveis para o tratamento do canal radicular, sendo considerado um produto não tóxico, podendo ser empregado em pacientes de qualquer idade. Os produtos à base de iodofórmio para uso odontológico geralmente são constituídos por uma mistura viscosa (pasta) de iodofórmio (40,4%), hidróxido de cálcio (30%), e óleo de silicone (22,4%) (Porkaew, Retief, Barfield, Lacefield, & Soong, 1990) (Mortazavi & Mesbahi, 2004) (Nakornchai, Banditsing, & Visetratana, 2010). Esta pasta é administrada através de uma seringa com pontas descartáveis (Al Khasawnah , et al., 2018) (Figura 2).

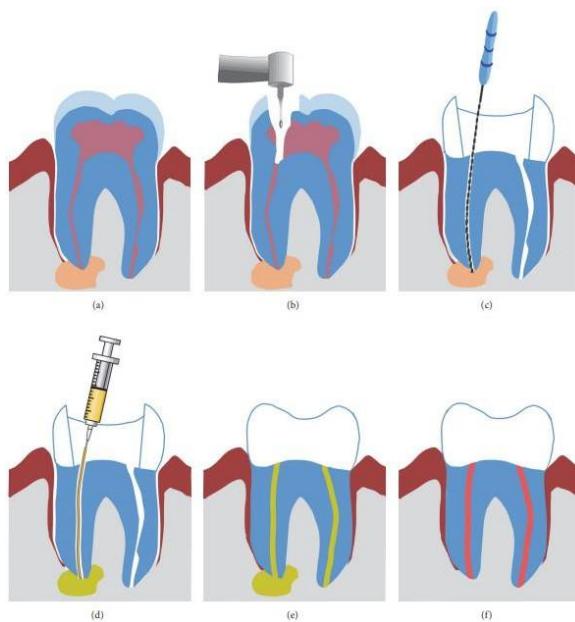


Figura 02. Desenho esquemático mostrando o passo a passo do tratamento do cisto através do canal radicular com composição à base de iodofórmio. (Al Khasawnah , et al., 2018)

1.3. Emprego de PLGA [Poli (ácido lático-co-ácido glicólico)] na reparação óssea

A regeneração de tecidos periodontais danificados é o objetivo do tratamento periodontal e os sinais locais, de acordo com a dinâmica da cura, são capazes de facilitar o processo de regeneração da ferida. Esta regeneração envolve uma cascata de eventos com a liberação de múltiplos ~~como~~ fatores de proliferação celular (Chang, Chung, Lei, Chong, & Wang, 2012).

Os enxertos ósseos autólogos representaram hoje excelente padrão para suas capacidades osteoindutivas e osteocondutoras. Entretanto, a quantidade limitada de osso autólogo intraoral e as diferenças estruturais do osso extraoral, juntamente com os dois procedimentos cirúrgicos necessários, combinados à morbidade e à dor, ao longo período de cicatrização, motivou o desenvolvimento para o emprego de biomateriais de aloenxertos. Neste sentido, pesquisas vêm sendo realizadas usando-se diferentes materiais alternativos ao osso autólogo (Mastrangelo, et al., 2019).

Os recentes avanços na área de biomateriais têm contribuído para o desenvolvimento e revolução dos sistemas de liberação de drogas no campo da medicina. Em particular, o direcionamento de partículas baseadas em polímeros biodegradáveis de PLGA - poli(ácido lático-co-ácido glicólico), ganhou muito interesse.

O PLGA é um copolímero hidrofóbico ~~é~~ composto principalmente por dois monômeros: ácido lático e ácido glicólico (Figura 3) (Chiu, Samad, Fang, & Lim, 2021).

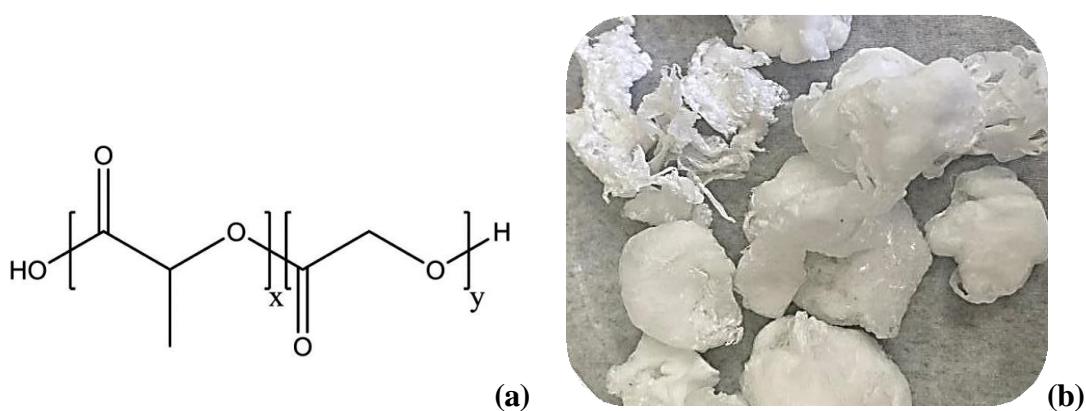


Figura 03. Estrutura química (a) e aspecto físico (b) do PLGA [Poli (ácido lático-co-ácido glicólico)].

O uso do PLGA foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos, pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como um material ideal para projetar um sistema de entrega de medicamentos devido à sua biocompatibilidade e biodegradabilidade (Schoubben, Ricci, & Giovagnoli, 2019). No Brasil, a ANVISA já aprovou registros de membranas de PLGA e este produto já se encontra disponível no mercado de biomateriais para área médica.

O PLGA é um material aloplástico, atualmente usado em muitos dispositivos terapêuticos, principalmente em periodontia para fins regenerativos, devido suas altas taxas de biodegradabilidade e de biocompatibilidade, além de estimular a regeneração no tecido ósseo (Rodriguez Y Baena , et al., 2017).

Além disto, ressalte-se que este copolímero associado ao fosfato de cálcio bifásico, pode ser empregado como *scaffolds* devido sua dureza, estabilidade e porosidade, quando exposto a fluidos corporais, o que torna este material estável para enxerto ósseo trazendo benefícios para facilitar a regeneração óssea guiada em torno de implantes dentários, especialmente para defeitos com ausência de parede óssea. (Takechi, et al., 2012) (Levin & Clark-Perry, 2022).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E HIPÓTESE DO PROBLEMA

O osso é um tipo de tecido conjuntivo especializado, formado por células, matriz extracelular calcificada chamada matriz óssea, vascularizado e dinâmico e, uma vez lesado, dependendo do tamanho da lesão, pode não se regenerar por completo. A busca por materiais que possam substituir o osso nas lesões permanentes, permeia pesquisas com substâncias naturais ou sintéticas. Traumatismos alveolares, extrações dentárias traumáticas, ausência dentária congênita, patologias que envolvam maxila e mandíbula, infecções, doença periodontal, cirurgias traumáticas, e outras distúrbios fisiológicos têm sido um grande problema na recuperação estético-funcional de pacientes com perda óssea.

Além disto, o reparo do defeito ósseo é um problema clínico desafiador para o sistema musculoesquelético. O substituto ósseo ideal não deve apenas estimular a nova formação óssea e promover a neovascularização, mas também deve ter baixa taxa de substituição para manter a estabilidade do volume durante a remodelação em curso ao longo do tempo.

As propriedades desejáveis dos biomateriais, quando utilizados em procedimentos de regeneração óssea associado à colocação de implantes, sujeitos as cargas estáticas e dinâmicas são: biocompatibilidade, condutividade e/ou indutividade na cicatrização da região cirúrgica, homeostasia dos tecidos perimplantes, e ausência de antigenicidade. O biomaterial deve servir como um arcabouço para crescimento tecidual e substituição por tecido ósseo neoformado.

Neste contexto, estamos propondo a associação do PLGA, um copolímero que apresenta as características descritas acima e que, já reconhecido por seu emprego na medicina regenerativa, em associação com fármaco iodofórmio, fármaco sabidamente empregado como antisséptico odontológico, que também apresenta registro na ANVISA. Esta associação é inédita e ainda não exitem estudos sobre a regeneração óssea.

A realização deste projeto justifica-se, pois visa a reparação dos tecidos ósseos maxilares, por meio arcabouço de liberação lenta, alvo desse trabalho, uma vez que a osteoindução ainda é um grande desafio nas estratégias regenerativas.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares.

3.2 Objetivo Específico

- Obter membranas de PLGA associadas ao iodofórmio.
- Analisar o perfil de liberação *in vitro* das membranas PLGA contendo iodofórmio.
- Avaliar os benefícios da reparação óssea com membranas de PLGA associadas ao iodofórmio nas técnicas de cirurgia odontológicas de reparação de maxilar.

Desfecho primário

Minimizar do tempo de recuperação do paciente e atingir maior êxito na reparação óssea pela diminuição do tempo de osteogênese.

Desfecho secundário

Minimizar as imperfeições da doença na ausência de enxerto.

4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico piloto de tratamento ambulatorial, aberto, autocontrolado, quantitativo e qualitativo de pacientes odontológicos com indicação de reparação óssea de lesões de maxilar superior e mandíbula. O estudo foi aprovado para ser executado com 05 (cinco) voluntários, por ser um número viável para o atendimento no consultório, devendo ser realizado por intervenção de técnica cirúrgica de reparação, onde foi empregado o biomaterial de PLGA associado ao iodofórmio na proporção de 50%. Essa intervenção foi acompanhada clinicamente e radiograficamente, com auxílio de Tomografia Computadorizada, pelo pesquisador e especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Dr. Renato Zacura

Barbosa, desde o início do tratamento, ou seja, antes da intervenção cirúrgica, no momento do enxerto e 8 semanas após a intervenção. Para verificar a ação osteoindutora dessa associação, ao final de 6 meses os pacientes foram novamente avaliados, clinicamente e radiograficamente.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Obtenção e avaliação das membranas de PLGA-Iodofórmio

As membranas de PLGA-Iodofórmio foram obtidas a partir de uma solução de PLGA/clorofórmio na proporção de 10% (massa de PLGA/volume de clorofórmio). Inicialmente 3,0 g de PLGA (sintetizados no Laboratório de Biomateriais da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – FCMS-PUC/SP) foram solubilizados em 30 mL de clorofórmio. Em seguida, a esta solução foi adicionado o iodofórmio (K-Dent Odontologia LTDA, Registro ANVISA 10165590015, Lote: 79739) na proporção de 30, 40 e 50% (massa de iodofórmio/massa de PLGA). Após essa etapa as soluções foram vertidas em um molde de vidro e as membranas foram secas à 40° C até a total evaporação do solvente (~96 h). O aspecto físico do composto formado pela associação de PLGA e iodofórmio está ilustrado na figura 04.

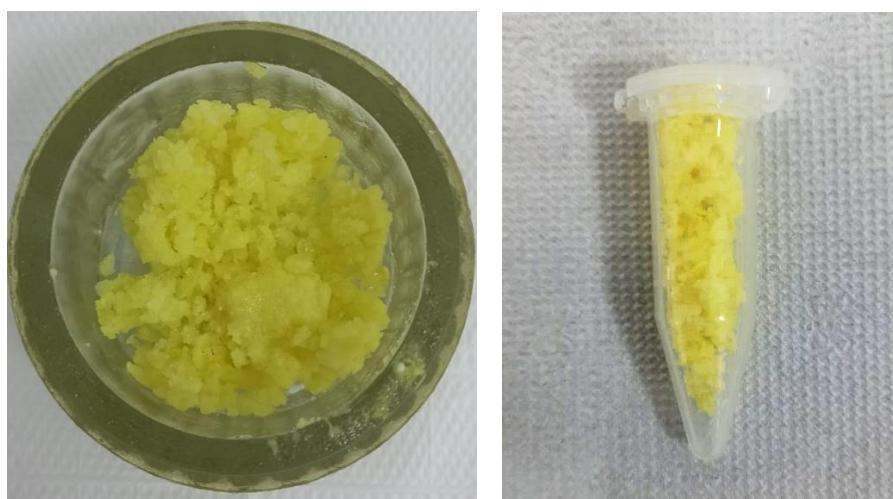


Figura 04. Aspecto físico da membrana da associação de PLGA-Iodofórmio.

5.1.1 Perfil de liberação de iodofórmio

O perfil de liberação *in vitro* das membranas contendo iodofórmio foi dado pela porcentagem de fármaco lixiviado no meio de liberação. O ensaio foi realizado em duplícata usando amostras das membranas (área de 1 cm²) com 30, 40 e 50% de iodofórmio, que foram imersas em tubos Falcon com 6 ml de solução tampão fosfato-salino (PBS) 0,01 M e mantidas a 37° C em banho termostático. Em seguida, as alíquotas de 3 ml foram coletadas inicialmente após 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutos, seguidas por coletas em 2, 3, 4 e 5 horas. Após essa etapa inicial, as alíquotas foram colhidas a cada 24 horas até completar 275 horas de ensaio. A quantidade retirada em cada alíquota foi reposta com solução de PBS após cada coleta. As amostras coletadas foram analisadas em um espectrofotômetro da marca Femto (modelo 800 XI), no comprimento de onda de 274 nm. A partir da absorbância obtida para cada amostra, foi calculada a porcentagem de iodofórmio liberado em cada intervalo de tempo. Para este cálculo, foi utilizada a curva de calibração obtida através da diluição seriada de uma solução a 10% de iodofórmio.

5.2 Ensaio Clínico Piloto

5.2.1 População

Homens e mulheres na faixa etária entre 20 e 60 anos, com diagnóstico de lesões e/ou tumores benignos de mandíbula e maxila que se consultarem no Consultório Odontológico, localizado na Rua Saldanha da Gama nº 15, Centro, CEP 18035-040, no Município de Sorocaba, São Paulo, Brasil. Foram tratados 04 pacientes que tiverem indicação para reparação óssea com membrana de PLGA associada ao iodofórmio

Critérios de Inclusão: Paciente com lesões benignas de maxila e mandíbula.

Critérios de Exclusão: Pacientes com alergia à iodo, crustáceos e gestantes.

Pacientes com tumores malignos.

Riscos: Embora trate-se de biomaterial composto por materiais sabidamente reconhecidos e empregados em reparações ósseas na odontologia, poderá ocorrer

alguma sensibilização, por alguma alergia a algum componente da formulação.

Benefícios: Maior êxito na reparação óssea, menor tempo para a evolução da reparação e menores imperfeições no processo cirúrgico.

5.2.2 Procedimento cirúrgico para exérese de lesões maxilares com posteriores enxertos de membrana de PLGA enriquecida com iodofórmio.

A técnica cirúrgica de reparação com a membrana de PLGA + Iodofórmio (50%) obedeceu ao protocolo padrão do consultório odontológico. Neste protocolo não houve necessidade de alterações para adequação às necessidades e às características físicas particulares de cada paciente, especialmente quanto à sensibilidade à dor, estágio da patologia, entre outros.

Para evitar intercorrências da cirurgia, o protocolo padrão para a técnica cirúrgica de reparação foi composto por: (a) assepsia e antisepsia da região a ser manipulada; (b) instalação de campos cirúrgicos; (c) anestesia local e troncular à base de lidocaína e fenilefrina; (d) incisão da área da lesão; (e) descolamento e divisão dos tecidos moles, musculares e periosteal; (f) curetagem e exérese da lesão; (g) irrigação e limpeza das bordas, (h) aplicação do enxerto de PLGA + Iodofórmio (50%: p/p); (i) sutura com fio de seda 4.0; (j) orientações pós-operatórias.

5.2.3 Acompanhamento da reparação maxila/mandibular por tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada por feixe cônico, é um dos exames mais solicitados pelos cirurgiões-dentistas. É um método tridimensional cuja técnica consiste em obtenção de imagens através de raios-X, onde elas são reconstruídas por um software, resultando em um volume.

Este procedimento de acompanhamento ocorreu no CROP-Núcleo de Diagnósticos Avançados – (CNPJ 01.701.969/0001-52) antes da intervenção cirúrgica e, após 6 meses desta intervenção.

5.2.4 Exames Clínicos e Laboratoriais

Todos os pacientes convidados a participar desta pesquisa foram orientados a permanecer em sua rotina habitual de exames clínicos e laboratoriais.

5.2.5 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEP-PUC/SP sob o registro CAAE: 65640322.6.0000.5373 (ANEXO I). Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos, procedimentos da pesquisa e confidencialidade dos dados e, estando de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE (ANEXO II), em três vias, ficando uma via com o paciente, outra via no prontuário físico no consultório odontológico e outra via com o pesquisador. A inclusão do paciente no estudo e a coleta dos dados somente foram realizadas mediante a assinatura do TCLE, obedecendo os preceitos éticos e legais da pesquisa.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo que tem como planejamento o acompanhamento e a avaliação de 04 pacientes, e deve ter o poder estatístico de detectar em 90% uma melhora na evolução clínica das lesões em 40% a 80%, com um $\alpha < 0,05$. Portanto, a hipótese de nulidade poderá ser rejeitada se pelo menos 02 pacientes demonstrarem benefício clínico. Para a análise de distribuição normal foi empregado de teste Shapiro-Wilk, para análises paramétricas foi aplicado o teste-t *de Student* para amostras pareadas.

7 RESULTADOS

7.1 Obtenção e avaliação das membranas de PLGA-Iodofórmio

A figura 05 ilustra o aspecto físico das partículas de PLGA-Iodofórmio que foram obtidas após o processo de maceração da membrana final, descrita anteriormente na metodologia no item 5.1 (Obtenção e avaliação das membranas de PLGA-Iodofórmio).

As partículas apresentaram características mecânicas e de formato estáveis e, de coloração amarela. Além disso, foi possível observar que o iodofórmio se dispersou e se distribuiu, de maneira uniforme, por toda a membrana de PLGA, não havendo diferença de coloração, indicando, assim, a homogeneidade desse sistema. As membranas de PLGA com 30 e 40% de iodofórmio apresentaram as mesmas características físicas e visuais das membranas com 50% de iodofórmio.



Figura 05. Associação de membranas de PLGA nas diferentes porcentagens (30, 40 e 50%) de iodofórmio.

A análise espectrofotométrica da liberação *in vitro* das partículas de PLGA contendo iodofórmio, indicou um perfil de liberação sustentada semelhante para as três concentrações empregadas (30%, 40% e 50%), conforme indicado na figura 2b. Nesta figura é possível observar duas regiões distintas. A primeira região, até 24 horas de ensaio, apresenta uma rápida liberação de iodofórmio para o meio, sendo importante, pois

disponibiliza de maneira rápida o fármaco na área de interesse. A segunda região, após 24 horas de ensaio, apresenta uma liberação do fármaco de maneira sustentada, a qual acontece por até 10 dias de análise.

Na figura 6b é possível observar, também, que as partículas de PLGA com 30% de iodofórmio apresentaram maior liberação quando comparadas às partículas com 40 e 50% de iodofórmio.

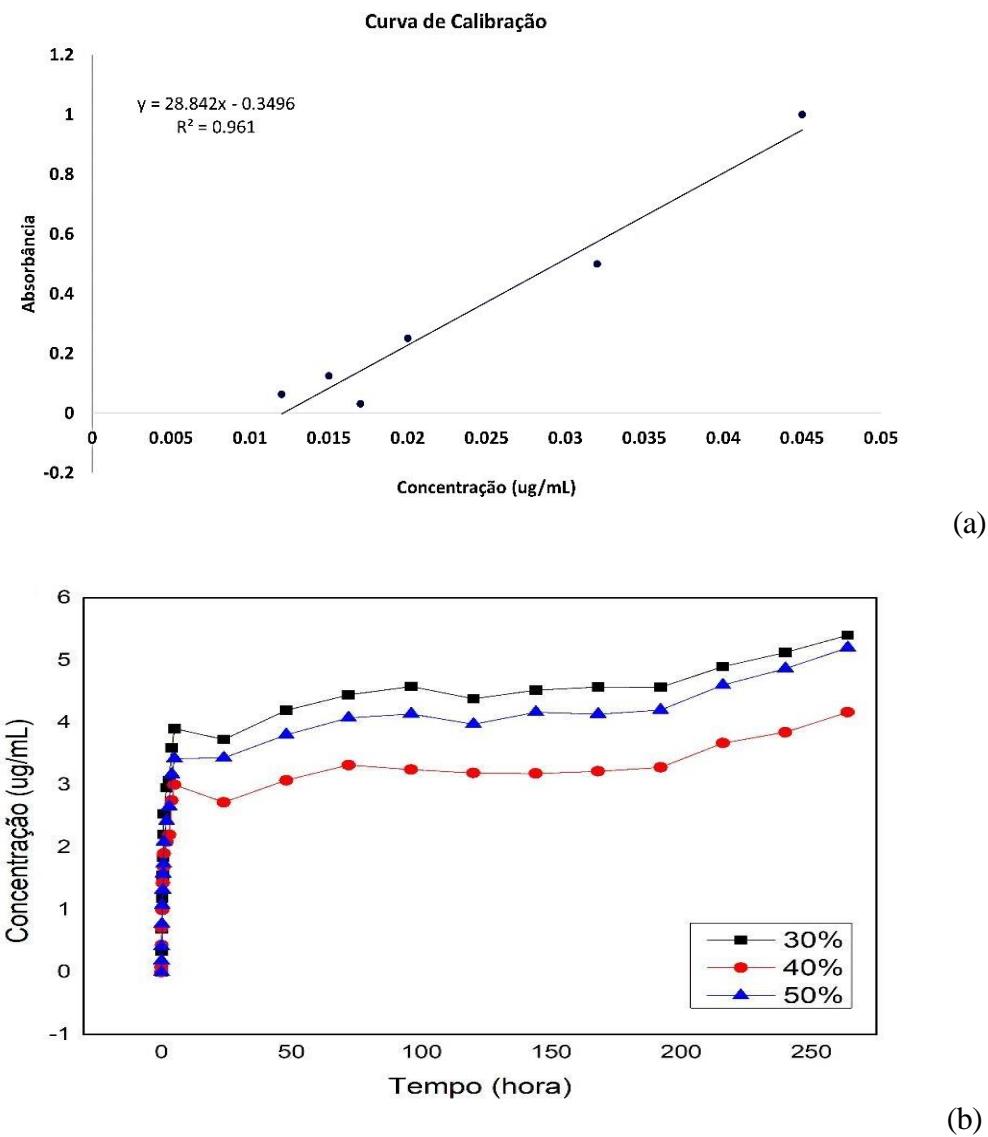


Figura 06. Perfil de liberação sustentada da membrana de PLGA-Iodofórmio.
(a) curva de calibração; (b) comparação entre as concentrações de iodofórmio.

7.2 Avaliação da reparação óssea com PLGA-Iodofórmio

7.2.1 Triagem dos pacientes, tratamento endodôntico prévio e intervenção cirúrgica

Os pacientes foram incluídos no estudo entre dezembro de 2022 e setembro de 2023. Entretanto, alguns pacientes atendidos no consultório odontológico não foram elegíveis para o estudo por se encaixarem nos critérios de exclusão e/ou por motivos pessoais. Portanto, embora o projeto tenha sido aprovado no CEP-PUC para ser realizado com 05 pacientes, 04 voluntários participaram do estudo.

Em todos os pacientes foram realizados tratamentos endodônticos nos elementos dentários envolvidos nas lesões ósseas, evitando-se assim, a contaminação da loja cirúrgica via canal radicular após a realização do enxerto.

Para o procedimento cirúrgico para exérese de lesões maxilares com posteriores enxertos de membrana de PLGA-Iodofórmio_{50%}, todos os pacientes foram operados de acordo com o protocolo clínico.

Após realização da cirurgia de exéreses da lesão e implantação do enxerto, nenhum paciente apresentou qualquer intercorrência, tais como edema, infecções ou parestesias, no pós-operatório.

As características empregadas para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes estão resumidas na tabela 01. Pode-se observar que todos os pacientes apresentavam lesões maxilares, dor e edema, lesão endopério e cisto periapical, destruição de osso medular e cortical da região a ser enxertada.

Tabela 01. Características para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes.

(continua)

Paciente 01	Sexo: Feminino	Idade: 39 anos	Escolaridade – Nível Superior
Anamnese	Elemento 37 com sintomatologia dolorosa		
Patologia diagnosticada	Lesão endopério, cisto periapical		
Estágio da patologia	Cisto abrangendo raízes mesial e distal		
Lesões maxilares	Cisto em região de mandíbula esquerda		
Estágio da ossificação	Destrução de osso medular e cortical da região do elemento 37		
Posição do enxerto	Região circunscrita em osso alveolar entre raízes do elemento 37		

Tomografia antes intervenção cirúrgica



Intervenção cirúrgica



Raio-X para observação do enxerto imediatamente após a intervenção cirúrgica

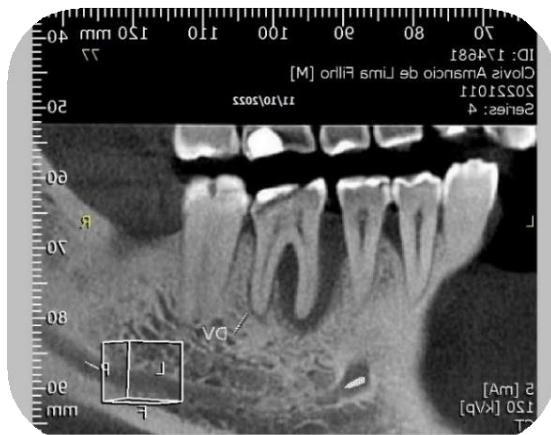


Tabela 01. Características para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes

(continua)

Paciente 02	Sexo: Masculino	Idade: 38 anos	Escolaridade – Segundo Grau
Anamnese	Dor e edema no elemento 46		
Patologia diagnosticada	Lesão endopério, cisto periapical		
Estágio da patologia	Cisto abrangendo osso de raiz mesial e região de furca		
Lesões maxilares	Lesão em mandíbula direita		
Estágio da ossificação	Destrução de osso medular e cortical da região do elemento 46		
Posição do enxerto	Região circunscrita em osso alveolar do elemento 46		

Tomografia antes intervenção cirúrgica



Intervenção cirúrgica



**Raio-X para observação do enxerto
imediatamente após a intervenção cirúrgica**

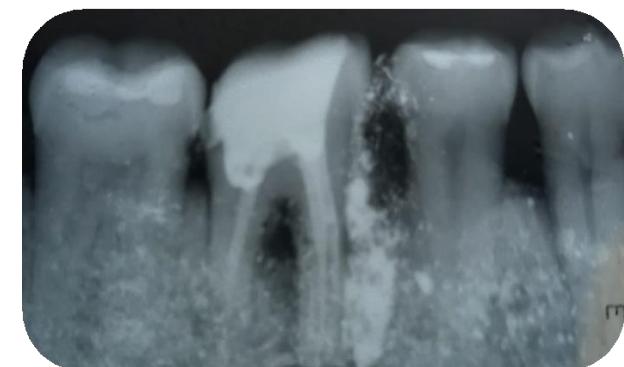


Tabela 01. Características para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes

(continua)

Paciente 03	Sexo: Masculino	Idade: 43 anos	Escolaridade – Nível Superior
Anamnese	Dor nos elementos 11 e 12 e edema em região de palato.		
Patologia diagnosticada	Lesão endopério, cisto periapical		
Estágio da patologia	Cisto abrangendo cortical do osso nasal, do osso maxilar e com destruição da cortical do osso palatino.		
Lesões maxilares	Lesão em maxilar superior		
Estágio da ossificação	Destrução do osso medular em torno das raízes dos elementos 11 e 21 e destruição da cortical óssea do osso palatino.		
Posição do enxerto	Enxerto entre as raízes do elemento 11 e 12, abrangendo osso maxilar, osso palatino e osso nasal.		

Tomografia antes intervenção cirúrgica



Intervenção cirúrgica



Raio-X para observação do enxerto imediatamente após a intervenção cirúrgica



Tabela 01. Características para a triagem e intervenção cirúrgica dos pacientes

(conclusão)

Paciente 04	Sexo: Masculino	Idade: 47 anos	Escolaridade – Nível Superior
Anamnese	Dor e edema na região de elemento 46		
Patologia diagnosticada	Lesão endopério, cisto periapical		
Estágio da patologia	Cisto abrangendo osso alveolar em região de raiz dista e furca do elemento 46		
Lesões maxilares	Lesões mandibulares		
Estágio da ossificação	Destrução de osso medular e cortical da região do elemento 46		
Posição do enxerto	Enxerto em região de osso alveolar do elemento 46		

Tomografia antes intervenção cirúrgica



Intervenção cirúrgica



**Raio-X para observação do enxerto
imediatamente após a intervenção cirúrgica**



7.2.2 Acompanhamento clínico pós-cirúrgico

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente a cada trinta dias, até completar 06 (seis) meses da intervenção cirúrgica. O acompanhamento radiológico foi realizado aos 60 dias após o enxerto. A evolução clínica e radiológica dos pacientes, aos 60 dias após o enxerto, está descrita na tabela 02.

Como desfecho primário do estudo, no acompanhamento pós-cirúrgico, foi observada a evolução clínica satisfatória, pela diminuição do processo infeccioso e de infiltrado inflamatório em todos os pacientes, redução do tempo de recuperação.

As imagens de raio-X apresentadas na tabela 02 indicam a presença de iodofórmio em 02 (dois) dos 04 (quatro) pacientes avaliados e proliferação de osso sadio, evoluindo para a regeneração do tecido ósseo e cura da doença.

Tabela 02. Evolução clínica dos pacientes aos 60 dias após o enxerto de PLGA-Iodofórmio_{50%}.

(continua)

Paciente 01	
Iodofórmio	Observou-se a ausência de iodofórmio
Desfecho primário observado	Diminuição do processo infeccioso e de infiltrado inflamatório, remodelação óssea e regeneração do tecido ósseo envolvido.

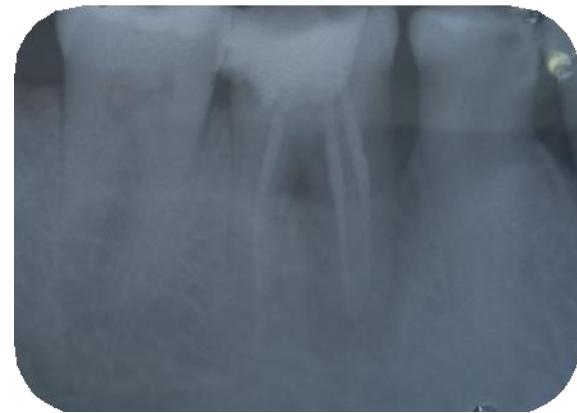
Raio-X para observação do enxerto



Tabela 02. Evolução clínica dos pacientes aos 60 dias após o enxerto de PLGA-Iodofórmio_{50%}.
 (continua)

Paciente 02	
Iodofórmio	Observou-se a ausência de iodofórmio
Desfecho primário observado	Diminuição do processo infeccioso e de infiltrado inflamatório, remodelação óssea e regeneração do tecido ósseo envolvido

Raio-X para observação do enxerto



Paciente 03

Iodofórmio	Observou-se a presença de iodofórmio
Desfecho primário observado	Diminuição do processo infeccioso e de infiltrado inflamatório, remodelação óssea e regeneração do tecido ósseo envolvido

Raio-X para observação do enxerto



Tabela 02. Evolução clínica dos pacientes aos 60 dias após o enxerto de PLGA-Iodofórmio_{50%}.
(conclusão)

Paciente 04	
Iodofórmio	Observou-se a presença de iodofórmio
Desfecho primário observado	Diminuição do processo infecioso e de infiltrado inflamatório, remodelação óssea e regeneração do tecido ósseo envolvido

Raio-X para observação do enxerto



7.2.3 Avaliação da reparação maxila/mandibular com PLGA-Iodofórmio por tomografia computadorizada

A tabela 03 mostra a evolução por meio de tomografia computadorizada dos pacientes com cistos periapicais antes da intervenção cirúrgica e, 24 semanas após o enxerto com PLGA-Iodofórmio_{50%}.

Na tomografia antes intervenção cirúrgica, pode-se observar que todos os pacientes apresentavam lesões endopério e cistos periapicais, presença de infiltrado inflamatório, processo infeccioso e a destruição de osso cortical e medular.

Na tomografia após os 6 meses da cirurgia de curetagem da lesão e implantação do enxerto de PLGA-Iodofórmio_{50%}., pode-se observar em todos os pacientes, a evolução da regeneração óssea, ausência de processo infeccioso e infiltrado inflamatório. Sendo assim:

- Paciente 1: no início do tratamento o defeito ósseo apresentava a extensão de 15 mm e após 6 meses, teve um ganho ósseo de 11 mm, representando 73,33% de regeneração óssea.
- Paciente 2: no início do tratamento o defeito ósseo apresentava a extensão de 19 mm e após 6 meses teve um ganho ósseo de 10 mm, representando 52,63% de regeneração óssea.
- Paciente 3: no início do tratamento o defeito ósseo apresentava a extensão de 9,18 mm e após 6 meses teve um ganho ósseo de 9,18 mm, representando 100% de regeneração óssea.
- Paciente 4: no início do tratamento o defeito ósseo apresentava a extensão de 18 mm e após 6 meses teve um ganho ósseo de 13 mm, representando 72,22% de regeneração óssea.

Como desfecho secundário do estudo, na avaliação qualitativa, também elucidada na tabela 03, observou-se a minimização das imperfeições da doença na ausência de enxerto indicando a cura da doença.

Tabela 03. Evolução clínica dos pacientes após 6 meses da intervenção com PLGA-Iodofórmio50%.

(continua)

Paciente 01		
<p>Tomografia antes intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da ossificação: Destrução de osso medular e cortical da região do elemento</p> <p>37</p> 	<p>Tomografia após 24 semanas da intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da regeneração: Osso alveolar apresentou uma regeneração evidente nas imagens da tomografia, após 6 meses.</p>  	<p>Desfecho secundário observado</p> <p>Resultado Clínico: Minimização do tempo de recuperação do paciente e das imperfeições da doença na ausência de enxerto.</p> 

Tabela 03. Evolução clínica dos pacientes após 6 meses da intervenção com PLGA-Iodofórmio.

(continua)

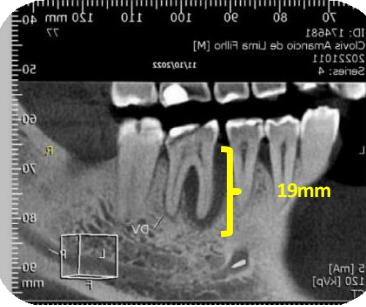
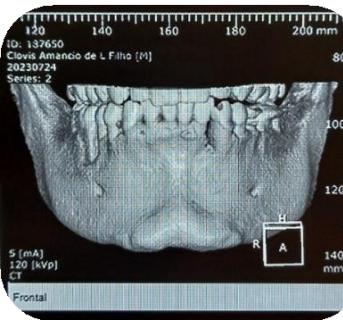
Paciente 02		
<p>Tomografia antes intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da ossificação: Destrução de osso medular e cortical da região do elemento 46</p> 	<p>Tomografia após 24 semanas da intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da regeneração: Osso alveolar apresentou uma regeneração evidente nas imagens da tomografia, após 6 meses.</p>  	<p>Desfecho secundário observado</p> <p>Resultado Clínico: Minimização do tempo de recuperação do paciente e das imperfeições da doença na ausência de enxerto.</p> 

Tabela 03. Evolução clínica dos pacientes após 6 meses da intervenção com PLGA-Iodofórmio.

(continua)

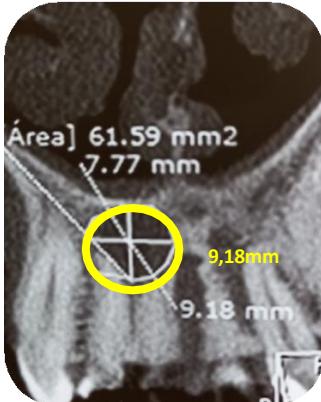
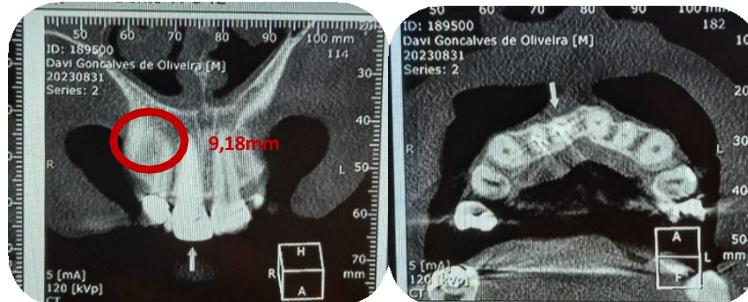
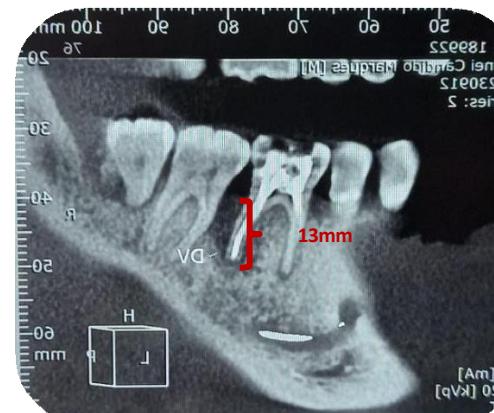
Paciente 03		
<p>Tomografia antes intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da ossificação: Destrução do osso medular em torno das raízes dos elementos 11 e 21 e destruição da cortical óssea do osso palatino.</p> 	<p>Tomografia após 24 semanas da intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da regeneração: Osso alveolar apresentou uma regeneração evidente nas imagens da tomografia, após 6 meses</p> 	<p>Desfecho secundário observado</p> <p>Resultado Clínico: Minimização do tempo de recuperação do paciente e das imperfeições da doença na ausência de enxerto.</p> 

Tabela 03. Evolução clínica dos pacientes após 6 meses da intervenção com PLGA-Iodofórmio.

(conclusão)

Paciente 04		
<p>Tomografia antes intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da ossificação: Destrução de osso medular e cortical da região do elemento 46.</p> 	<p>Tomografia após 24 semanas da intervenção cirúrgica</p> <p>Estágio da regeneração: Osso alveolar apresentou uma regeneração evidente nas imagens da tomografia, após 6 meses</p> 	<p>Desfecho secundário observado</p> <p>Resultado Clínico: Minimização do tempo de recuperação do paciente e das imperfeições da doença na ausência de enxerto.</p> 

Portanto, a avaliação da extensão das lesões antes e após a intervenção, por meio de tomografia computadorizada, indicou uma redução significativa das mesmas ($p<0.001$, teste-t de *Student* para amostras pareadas) e os resultados apresentaram distribuição normal ($p>0,05$, teste *Shapiro-Wilk*). A mediana de regeneração óssea foi de 72%, observou-se a minimização das imperfeições indicando a cura da doença, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 04. Avaliação quantitativa das lesões (n=4)

Extensão da lesão (mm)	Média ± DP	Mediana (mín - máx)	t de Student	Shapiro-Wilk
Antes da intervenção	15.25±4.5	16.5(19-9)	p<0,001 est=12.6/gl : 3.00	p=0,850 W=0,971
Seis meses após a intervenção	4.5±3.7*	4.5(0-9)	-	-
Regeneração óssea (%)	-	72.5 (52-100)	-	-

* $p<0,001$, teste-t de *Student* para amostras pareadas; $p>0,05$, teste de normalidade *Shapiro-Wilk*. DP: desvio padrão.

8 DISCUSSÃO

No desenvolvimento e na avaliação clínica das membranas de PLGA-Iodofórmio procurou-se atender o “Technology Readiness Level (TRL)” ou Níveis de Prontidão de Tecnologia, modelo criado em 1970 para avaliar a maturidade técnica de uma determinada tecnologia (Kedia, et al., 2022) (Pertegal, et al., 2023). Por meio do TRL, analisá-se a progressão da tecnologia em etapas de pesquisa, desenvolvimento e implementação. Ao utilizar-se a escala TRL, buscou-se entender a evolução da tecnologia da ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio com liberação lenta, na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares.

Este estudo foi considerado como um ensaio clínico piloto, devido à limitação do tamanho da amostra. Por outro lado, a amostra foi suficiente para demonstrar a efetividade da associação proposta.

O tratamento de defeitos ósseos representa um grande desafio em cirurgia ortopédica e craniomaxilofacial. Embora existam vários métodos de reconstrução óssea, todos eles apresentam indicações e limitações específicas. O conceito de utilização de membranas de barreira para restauração de defeitos ósseos foi desenvolvido num esforço

para simplificar o seu tratamento, considerando a biocompatibilidade do material, sua integração nos tecidos, a facilidade de manuseamento pelos clínicos, oferecendo um procedimento de estágio único (Dimitriou, Mataliotakis, Calori, & Giannoudi, 2012).

O emprego de biomateriais como as membranas de barreira para a restauração óssea vem sendo uma escolha em várias áreas médicas e, especialmente, na cirurgia periodontal quando se faz necessária uma absorção pontual e eficaz. Estes biomateriais podem ser classificados em reabsorvíveis se apresentando na forma de filmes, fibras, géis, implantes, micropartículas e nanopartículas; e não-reabsorvíveis na forma de filmes e fibras, sendo necessário realizar a sua remoção após término da terapia (Bruschi, Panzeri, Freitas, Lara, & Gremião, 2006) (Daghrery & Bottino, 2022).

Pode-se referir dois principais tipos de membranas reabsorvíveis de acordo com a sua constituição. As membranas sintéticas de poliésteres alifáticos, que incluem as membranas de co-polímeros de ácido Poli-L-láctico (PLLA), as de Poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) e as de poliglactina; e, as membranas naturais de colágeno (Dimitriou, Mataliotakis, Calori, & Giannoudi, 2012).

As membranas naturais de colágeno são comumente empregadas em associação ao osso bovino liofilizado. O colágeno do tipo-I é de origem bovina ou porcina, possui características hemostáticas que favorecem a cicatrização pela capacidade de agregação plaquetária e ligação da fibrina, permitindo a fixação dos osteoblastos e fibroblastos devido à sua estrutura reticulada e sua associação com osso liofilizado, permite a regeneração óssea (Daghrery & Bottino, 2022).

Estas membranas de origem animal, devido sua rápida absorção, que não permitia a manutenção da integridade necessária para a regeneração óssea, levou à utilização de técnicas onerosas com ligações cruzadas para aumentar este tempo de reabsorção, que deve ser no mínimo entre 4 e 6 semanas, permitindo a estabilidade dos tecidos. Além disto, a grande variabilidade destas características de síntese, alterando algumas propriedades, muitas vezes, dificultam a ação do clínico, em especial quando estas membranas sofrem alterações provocadas pelo humedecimento do colágeno (Dimitriou, Mataliotakis, Calori, & Giannoudi, 2012).

O emprego de enxerto ósseo bovino liofilizado associado ou não a membrana de colágeno, embora seja o mais comumente empregado na odontologia, possui certas desvantagens como a incompatibilidade do hospedeiro, potencial de contaminação de espécies, resultando na infecção do sítio receptor, e o potencial de transmissão de doenças do doador para o receptor do enxerto (Claudino & Alves, 2019).

Considerando suas características físicas e de biocompatibilidade, as membranas de PLGA se apresentam com um promissor biomaterial para emprego em enxertos ósseos na odontologia (Levin & Clark-Perry, 2022). Por ser um material implantável reabsorvível, o PLGA, também possui a característica necessária para a liberação sustentada de fármacos veiculados, por longos períodos (Sadat, et al., 2014).

Para tratamentos crônicos, a manutenção da dose de um fármaco quando veiculado a um biomaterial reabsorvível, dentro dos limites da dose terapêutica, por um período prolongado, é importante para o sucesso do tratamento, evitando-se o uso de dosagens múltiplas. Os fármacos de liberação lenta, quando usados localmente, podem ser empregados no tratamento de diversas patologias orais, e têm como principal função prolongar o tempo de liberação da droga (Chidambaram & Srivatsava, 1995) (Gonzales, et al., 2011).

O iodofórmio foi o fármaco escolhido para a associação com PLGA para tratamento das lesões periapicais, pois acredita-se que tenha alto poder de opsonização das células de defesa, levando a uma resposta inflamatória específica e a consequente atração de macrófagos. Esta resposta inflamatória resulta em reabsorção e remoção de osso necrosado, potencializando o reparo ósseo (Toledo, Britto, Pallotta, & Nabeshima, 2010).

Devemos ressaltar que a toxicidade do iodofórmio, quando empregado no tratamento de lesões mandibulares é pouco relatada na literatura, o que torna este fármaco relativamente seguro podendo ser usado no tratamento de lesões extensas na mandíbula, nas quais se espera cicatrização secundária (Arangaraju, et al., 2023). Neste ensaio piloto, embora nenhum paciente tenha realizado exames laboratoriais durante os 6 meses do estudo, não foi observada qualquer intercorrência clínica.

Os testes para análise do perfil de liberação sustentada do iodofórmio, indicaram perfis semelhantes para as três concentrações empregadas. Embora as partículas de PLGA

com 30% de iodofórmio tenham apresentado maior liberação comprada às outras concentrações, isto pode ter acontecido devido ao processo de maceração, que por ser manual, pode ter produzido partículas com diferentes tamanhos. Neste caso, as partículas com 30% podem ter ficado menores e consequentemente, com maior área superficial quando comparadas as outras partículas. Assim, durante o ensaio de liberação, a quantidade de fármaco liberado pelas partículas com 30% de iodofórmio é maior, mesmo apresentando menor quantidade de iodofórmio.

A curva de liberação da amostra de PLGA com 50% de iodofórmio é próxima à da amostra com 30%, porém com maior concentração de iodofórmio. Sendo assim, a formulação de escolha para o estudo piloto foi a associação de PLGA-Iodofórmio na concentração de 50%, uma vez que, pretendeu-se que essa associação permanecesse no local da cirurgia durante todo o período de recuperação do paciente, considerando-se as características do biomaterial empregado, maior ação antisséptica das partículas, estimulando a regeneração óssea e assim diminuindo a recidiva das lesões.

O iodofórmio como medicação de eleição, na reparação óssea de pacientes que sofreram traumatismo dento alveolar, promoveu excelentes resultados na reparação do osso alveolar e manutenção do elemento dentário na área traumatizada (Al Khasawnah et al., 2018).

A avaliação histopatológica da presença de pasta de iodofórmio na ação osteoindutora em próteses sobre implantes osseointegráveis mostrou que o uso desta pasta diminuiu e inibiu a formação de micro-fístulas no tecido mucoso superficial e não influenciou a maturação celular (Silva Junior, Wassal, Ramalho, & Brito Junior, 2006).

Na amostra avaliada em nosso estudo, quando no início do tratamento, os pacientes apresentavam condições clínicas desfavoráveis à manutenção dos elementos dentários, devido à situação clínica local, pois possuíam um grau elevado de destruição óssea, inflamação dos tecidos periapicais, gengivais e infecção localizada.

Aos 60 (sessenta) dias, após o enxerto com PLGA-Iodofórmio_{50%}, as avaliações clínicas e radiográficas (RX), indicaram que todos os pacientes apresentaram um grau

satisfatório de evolução, porém nos pacientes 01 e 04, o grau de regeneração não foi tão evidente quanto nos pacientes 02 e 03, podendo ser considerada uma melhora da evolução clínica de aproximadamente 40%. Os pacientes 02 e 03 apresentaram uma melhora de 80%, pois nota-se um grau de regeneração maior dos tecidos ósseo e periodontal que envolvem a lesão.

Após 6 meses do enxerto, observou-se por tomografia computadorizada, a evidente melhora da doença e regeneração óssea nos quatro pacientes. As medidas de regeneração óssea mostram que esta melhora foi de 52 e 100%.

A diferença da evolução de regeneração óssea entre os quatro pacientes pode estar relacionada à exposição a microbiota oral. A microbiota oral representa uma parte importante da microbiota humana e inclui centenas a vários milhares de espécies diversas. É uma parte normal da cavidade oral e tem uma importante função de proteção contra a colonização de bactérias extrínsecas que podem afetar a saúde sistémica. Entretanto, esta microbiota pode interferir no processo de cura em lesões cirúrgicas (Arweiler & Netuschil, 2016).

Observamos que o paciente 03 apresentou 100% de regeneração enquanto os pacientes 01, 02 e 04, apresentaram 73,33%, 52,62%, e 72,22%, respectivamente. Isto se deve ao fato de que no paciente 01, a ferida cirúrgica no maxilar apresentou um processo de cicatrização de primeira intensão, ou seja, as bordas ficaram unidas, isolando o enxerto do meio bucal. Já nos outros três pacientes, as feridas cirúrgicas, por estarem localizadas na mandíbula, tiveram a cicatrização por segunda intensão expondo os enxertos ao meio bucal. O processo de cura ainda deve evoluir nos meses seguintes. Portanto, até o presente momento, pode-se considerar que todos os pacientes demonstraram benefício clínico.

9 CONCLUSÃO

O desenvolvimento das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio se mostrou um material promissor quanto a liberação sustentada do fármaco e quanto à ação osteoindutora na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares, minimizando o tempo de recuperação do paciente, as imperfeições e a recidiva da doença na ausência de enxerto.

REFERÊNCIAS

- AL KHASAWNAH , Q., HASSAN , F., MALHAN , D., ENGELHARDT , M., DAGHMA , D., OBIDAT , D., . . . Heiss , C. (2018). Nonsurgical Clinical Management of Periapical Lesions Using Calcium Hydroxide-Iodoform-Silicon-Oil Paste. *Biomed Res Int*, 2018, 8198795. doi:10.1155/2018/8198795
- Al Khasawnah, Q., Hassan , F., Malhan, D., Engelhardt, M., Daghma, D., Obidat, D., . . . Heiss, C. (2018). Nonsurgical Clinical Management of Periapical Lesions Using Calcium Hydroxide-Iodoform-Silicon-Oil Paste. . *Biomed Res Int.*, 2018, p. 8198795. doi:10.1155/2018/8198795
- Alaçam, A., Odabaş, M., Tüzüner, T., Sillelioğlu, H., & Baygin, O. (2009). Clinical and radiographic outcomes of calcium hydroxide and formocresol pulpotomies performed by dental students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 108(5), pp. e127-133. doi:10.1016/j.tripleo.2009.07.017
- Altaie, A., Saddik, B., Alsaegh, M., Soliman SSM, H. S., Hamoudi, R., & Samaranayake, L. (2021). Prevalence of unculturable bacteria in the periapical abscess: A systematic review and meta-analysis. *16(8)*, p. e0255485. doi: 10.1371/journal.pone.0255485. PMID: 34351963; PMCID: PMC8341601
- Arangaraju, R., Alagarsamy, R., Roychoudhury, A., Lal, B., Bhutia, O., & John, B. (2023). Role of iodoform in jaw lesions: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 61(6), pp. 385-393.. doi:doi: 10.1016/j.bjoms.2023.05.001.
- Arweiler , N., & Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. . doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_4. *Adv Exp Med Biol.*, 902, pp. 45-60. doi:10.1007/978-3-319-31248-4_4
- Basyuni, S., Ferro, A., Santhanam, V., Birch, M., & McCaskie, A. (2020). Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 58(6), pp. 632-642. doi:10.1016/j.bjoms.2020.03.016.
- Bittencourt, M., Sá Mafra, P., Travençolo, B., Silva, P., Blumenberg, C., Silva, V., & Paranhos, L. (2021). Accuracy of computer-aided image analysis in the diagnosis of odontogenic cysts: A systematic review. *1;26(3)*, pp. e368-e378. doi:10.4317/medoral.24238. PMID: 33247568; PMCID: PMC8141318
- Bruschi, M., Panzeri, H., Freitas, O., Lara, E., & Gremião, M. (2006). sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. *Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas*, 42(1), pp. 29-47. doi:<https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100004>
- Camps-Font, O., Caro-Bonfill , C., Sánchez-Garcés, M., & Gay-Escoda , C. (2018). eriodontal Regenerative Therapy for Preventing Bone Defects Distal to Mandibular Second Molars After Surgical Removal of Impacted Third Molars:

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Oral Maxillofac Surg*, 76(12), pp. 2482-2514. doi:10.1016/j.joms.2018.07.025

Chang, P., Chung, M., Lei, C., Chong, L., & Wang, C. (2012). Biocompatibility of PDGF-simvastatin double-walled PLGA (PDLLA) microspheres for dentoalveolar regeneration: a preliminary study. *J Biomed Mater Res A.*, 100(11), pp. 2970-2978. doi:10.1002/jbm.a.34244

Chidambaram, N., & Srivatsava, A. (1995). Buccal drugdelivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, pp. 1009-1036.

Chiou, H., Samad, N., Fang, L., & Lim, V. (2021). Cytotoxicity of targeted PLGA nanoparticles: a systematic review. *RSC Adv*, 11(16), pp. 9433-9449. doi:10.1039/d1ra00074h

Claudino, J., & Alves, L. (2019). Biomateriais: uma realidade para as cirurgias de enxerto em Odontologia - revisão da literatura. *J Health Sci Inst*, 37(2), pp. 174-177.

Crespi , R., Capparé, P., Crespi , G., Lo Giudice , G., Gastaldi , G., & Gherlone, E. (2017 Feb). Dental Implants Placed in Periodontally Infected Sites in Humans. *Clin Implant Dent Relat Res*, 19(1), 131-139. doi:10.1111/cid.12425. Epub 2016 May 16. PMID: 27183325

Daghryery, A., & Bottino, M. (2022). Advanced biomaterials for periodontal tissue regeneration. *Genesis*, 60, p. e23501. doi:<https://doi.org/10.1002/dvg.23501>

de França , G., Felipe Junior , J., de Freitas , C., de Lucena , H., de Andrade , A., & Galvão , H. (2021 Sep 1). Langerhans Cells Correlate With Macrophages for Defense Mechanisms in the Atrophic Epithelium of Radicular Cysts. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 29(8), 606-612. doi:10.1097/PAI.0000000000000919. PMID: 33958525

Dhillon, J., Amita, Saini, S., Bedi, H., Ratol, S., & Gill, B. (2014). Healing of a large periapical lesion using triple antibiotic paste and intracanal aspiration in nonsurgical endodontic retreatment. I. *ndian J Dent.*, 3(5), pp. 161-165. doi:10.4103/0975-962X.140843

Dimitriou, R., Mataliotakis, G., Calori, G., & Giannoudi, P. (2012). The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Med*, 10, p. 81. doi:doi: 10.1186/1741-7015-10-81.

Estrela, C., Estrela, C., Hollanda, A., Decurcio, D., & Pécora, J. (2006). Influence of iodoform on antimicrobial potential of calcium hydroxide. *J Appl Oral Sci*, 14(1), pp. 33-37. doi:10.1590/s1678-77572006000100007

Garg , R., O'Connor , M., Sterling , D., Jacob , L., Hammoudeh , J., & Andrews , B. (2022 May). Pediatric Odontogenic and Maxillofacial Bone Pathology: A Global Analysis. *J Craniofac Surg*, 1;33(3), 870-874. doi:10.1097/SCS.0000000000008201. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34560739

- Goh, B., Lee, S., Tideman, H., & Stoelinga, P. (2008). Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37(7), pp. 597-605. doi:10.1016/j.ijom.2008.03.002
- Gonzales, J., Harnack , L., Schmitt-Corsitto, G., Boedeker, R., Chakraborty, T., Domann, E., & Meyle, J. (2011). A novel approach to the use of subgingival controlled-release chlorhexidine delivery in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.*, 82((8), pp. 1131-1139. doi:doi: 10.1902/jop.2011.100287.
- Jabbarzadeh, M., Hamblin, M., Pournaghi-Azar , F., Vakili Saatloo, M., Kouhsoltani, M., & Vahed , N. (2021 Winter). Ki-67 expression as a diagnostic biomarker in odontogenic cysts and tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 15(1), 66-75. doi:10.34172/joddd.2021.012. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33927844; PMCID: PMC8058158
- Jakovljevic, A., Nikolic, N., Jacimovic, J., Pavlovic, O., Beljic-Ivanovic, K., Miletic, M., . . . Milasin, J. (2020). prevalence of Apical Periodontitis and Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment in General Adult Population: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Cross-sectional Studies Published between 2012 and 2020. *J Endod.* 2020 Oct;46(10):1371-1386.e8., 10, pp. 1371-1386.e8. doi:10.1016/j.joen.2020.07.007.
- Johnson, N., Gannon, O., Savag, N., & Batstone, M. (2014). Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. 5(1), pp. 9-14. doi:10.1111/jicd.12044. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23766099
- Juerchott, A., Pfefferle, T., Flechtenmacher, C., Mente, J., Bendszus, M., Heiland, S., & Hilgenfeld, T. (2018). Differentiation of periapical granulomas and cysts by using dental MRI: a pilot study. *Int J Oral Sci*, 10(2), p. 17. doi:10.1038/s41368-018-0017-y
- Kattimani , V., Chakravarthi , S., Neelima Devi , K., Sridhar , M., & Prasad , L. (2014 Sep-Oct). Comparative evaluation of bovine derived hydroxyapatite and synthetic hydroxyapatite graft in bone regeneration of human maxillary cystic defects: a clinico-radiological study. *Indian J Dent Res*, 25(5), 594-601. doi:10.4103/0970-9290.147100. PMID: 25511058
- Kattimani , V., Bajantai, N., Sriram , S., Sriram , R., Rao , V., & Desai , P. (2013 Mar 1). Observer strategy and radiographic classification of healing after grafting of cystic defects in maxilla: a radiological appraisal. *J Contemp Dent Pract*, 14(2), 227-32. doi:10.5005/jp-journals-10024-1304. PMID: 23811650
- Kattimani, V., Lingamaneni , K., Chakravarthi , P., Kumar , T., & Siddharthan , A. (2016 Jan). Eggshell-Derived Hydroxyapatite: A New Era in Bone Regeneration. *J Craniofac Surg*, 27(1), 112-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000002288. PMID: 26674907
- Kawai , T., Echigo , S., Matsui , K., Tanuma , Y., Takahashi , T., Suzuki , O., & Kamakura , S. (2014 Apr). First clinical application of octacalcium phosphate collagen composite in human bone defect. *Tissue Eng Part A*, 20(7-8), 1336-41.

doi:10.1089/ten.TEA.2013.0508. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24294829; PMCID: PMC3993018

Kedia, S., Baker, J., Carbonell, R., Lee KH, K., Roberts, C., Erickson, J., . . . Rogers, K. (2022). Biomanufacturing readiness levels [BRL]-A shared vocabulary for biopharmaceutical technology development and commercialization. *Biotechnol Bio. Biotechnol Bioeng*, 12, pp. 3526-3536. doi:doi: 10.1002/bit.28227

Kocyigit , I., Atil , F., Alp , Y., Tekin, U., & Tuz, H. (2012 Nov). Piezosurgery versus conventional surgery in radicular cyst enucleation. *J Craniofac Surg*, 23(6), 1805-8. doi:10.1097/SCS.0b013e318271014c. PMID: 23147343

Levin, L., & Clark-Perry, D. (2022). Use of a Novel In Situ Hardening Biphasic Alloplastic Bone Grafting Material for Guided Bone Regeneration Around Dental Implants: A Prospective Case Series. *Clin Adv Periodontics*, 12(1), pp. 12-16. doi:10.1002/cap.10141

Lizio, G., Salizzoni, E., Coe, M., Gatto, M., Asioli, S., Balbi, T., & Pelliccioni, G. (2018). Differential diagnosis between a granuloma and radicular cyst: effectiveness of magnetic resonance imaging. *Int Endod J*, 51(10), pp. 1077-1087. doi:10.1111/iej.12933

Marino, M., Luong, A., Yao, W., & Citardi, M. (2018). Management of odontogenic cysts by endonasal endoscopic techniques: A systematic review and case series. 1;32(1), pp. 40-45. doi:10.2500/ajra.2018.32.4492. PMID: 29336289

Marshall , G., Canullo , L., Logan , R., & Rossi-Fedele , G. (2019 Nov). Histopathological and microbiological findings associated with retrograde peri-implantitis of extra-radicular endodontic origin: a systematic and critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 48(11), 1475-1484. doi:10.1016/j.ijom.2019.04.012. Epub 2019 May 11. PMID: 31088705

Mastrangelo, F., Quaresima, R., Sebastianelli, I., Dedola, A., Kuperman, S., Azzi, L., . . . Mijiritsky , E. (2019). Poly D,L-Lactide-Co-Glycolic Acid Grafting Material in Sinus Lift. *J Craniofac Surg*, 30(4), pp. 1073-1077. doi:10.1097/SCS.0000000000005067

Medikeri, R., Meharwade, V., & Sinha, K. (2019). Effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 compared to other biomaterials in the treatment of intrabony defects in periodontitis patients: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol*, 23(4), pp. 311-315. doi:10.4103/jisp.jisp_748_18

Mello, F., Melo, G., Kammer, P., Speight, P., & Rivero, E. (2019). Prevalence of odontogenic cysts and tumors associated with impacted third molars: A systematic review and meta-analysis. 47(6), pp. 996-1002. doi:10.1016/j.jcms.2019.03.026. Epub 2019 Mar 30. PMID: 31005378

Mendoza, A., Reina, J., & Garcia-Godoy, F. (2010). Evolution and prognosis of necrotic primary teeth after pulpectomy. *Am J Dent*, 23(5), pp. 265-268.

Modi, T., Chalishazar, M., & Kumar, M. (2018). Expression of Ki-67 in odontogenic cysts: a comparative study between odontogenic keratocysts, radicular cysts and

- dentigerous cysts. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018, 1, p. 146. doi:146. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_146_18
- Mortazavi, M., & Mesbahi, M. (2004). Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth. *Int J Paediatr Dent,* 14(6), pp. 417-424. doi:10.1111/j.1365-263X.2004.00544.x
- Mupparapu, M., Shi, K., & Ko, E. (2020). Differential Diagnosis of Periapical Radiopacities and Radiolucencies. *Dent Clin North Am,* 64(1), pp. 163-189. doi:10.1016/j.cden.2019.08.010
- Nakornchai, S., Banditsing, P., & Visetratana, N. (2010). Clinical evaluation of 3Mix and Vitapex as treatment options for pulpal involved primary molars. *Int J Paediatr Dent,* 20(3), pp. 214-221. doi:10.1111/j.1365-263X.2010.01044.x
- Natanasabapathy, V., Arul, B., Mishra, A., Varghese, A., Padmanaban, S., Elango, S., & Arockiam, S. (2021). Ultrasound imaging for the differential diagnosis of periapical lesions of endodontic origin in comparison with histopathology - a systematic review and meta-analysis. *54(5)*, pp. 693-711. doi:10.1111/iej.13465. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33368404
- Panchal, H., Shamsunder, M., Petrovic, I., Rosen, E., Allen, R., Hernandez, M., . . . Nelson, J. (2020). Dental Implant Survival in Vascularized Bone Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg,* 146(3), pp. 637-648. . doi:10.1097/PRS.0000000000007077
- Pertegal, V., Riquelme , E., Lozano-Serra , J., Cañizares, P., Rodrigo, M., Sáez, C., & Lacasa, E. (2023). Cleaning technologies integrated in duct flows for the inactivation of pathogenic microorganisms in indoor environments: A critical review of recent innovations and future challenges. *J Environ Manage ,* 354, p. 118798. doi:doi: 10.1016/j.jenvman.2023.118798.
- Porkaew, P., Retief, D., Barfield, R., Lacefield, W., & Soong, S. (1990). Effects of calcium hydroxide paste as an intracanal medicament on apical seal. . *J Endod,* 16(8), pp. 369-374. doi:10.1016/S0099-2399(06)81908-4
- Ricucci, D., Rócas, I., Hernandez, S., & Siqueira, J. (2020). "True" versus "bay" apical cysts: clinical, radiographic, histopathologic, and histobacteriologic features. *Journal of Endodontics,* 46, pp. 1217–1222.
- Ripamonti, U., & Renton, L. (2006). Bone morphogenetic proteins and the induction of periodontal tissue regeneration. *Periodontol 2000,* 41, pp. 73-87. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00155.x
- Rodriguez Y Baena , R., D'Aquino, R., Graziano, A., Trovato, L., Aloise, A., Ceccarelli, G., . . . Lupi, S. (2017). Autologous Periosteum-Derived Micrografts and PLGA/HA Enhance the Bone Formation in Sinus Lift Augmentation. *ront Cell Dev Biol,* 5, p. 87. doi:10.3389/fcell.2017.00087
- Sadat, T., Nejati-Koshki, K., Akbarzadeh, A., Yamchi, M., Milani, M., Zarghami, N., . . . Joo, S. (2014). PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems.

Asian Pac J Cancer Prev., 15(2), pp. 517-535. doi:doi:
10.7314/apjcp.2014.15.2.517

Saijeva, A., & Juodzbalys, G. (2020). Immediate Implant Placement in Non-Infected Sockets versus Infected Sockets: a Systematic Review and Meta-Analysis. *JOMR*, 11(2), p. e1. doi:10.5037/jomr.2020.11201. PMID: 32760474; PMCID: PMC7393932

Şakir Ekşi, M., Ece Özcan-Ekşi, E., Orhun, O., Akkaş, A., Zarbızada, M., Canbolat, Ç., ... Benzel, E. (2021 Nov). Could gas-filled pseudocyst mimick extruded disc herniation? *J Clin Neurosci*(93), 147-154. doi:10.1016/j.jocn.2021.09.023

Schoubben, A., Ricci, M., & Giovagnoli, S. (2019). Meeting the unmet: from traditional to cutting-edge techniques for poly lactide and poly lactide-co-glycolide microparticle manufacturing. *J. Pharm. Investig.*, 49, pp. 381–404
<https://doi.org/10.1007/s40005-019-00446-y>
doi:<https://doi.org/10.1007/s40005-019-00446-y>

Shi , J., Zhou , J., Liu , C., Liu , Y., & Si , M. (2022 Aug). Radiographic bone volume alteration after jaw cyst enucleation with or without simultaneous bone grafts: A prospective randomized study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 24(4), 468-474.
doi:10.1111/cid.13099. Epub 2022 May 16. PMID: 35576245

Silva , V., Vieira , W., Bernardino , Í., Travençolo, B., Bittencourt, M., Blumenberg, C., ... Galvão, H. (2020 Mar). Accuracy of computer-assisted image analysis in the diagnosis of maxillofacial radiolucent lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol*, 49(3), 20190204.
doi:10.1259/dmfr.20190204. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31709811; PMCID: PMC7068083

Silva Junior, J., Wassal, T., Ramalho, S., & Brito Junior, R. (2006). Aplicação da pasta de iodofórmio em implantes: avaliação da resposta tecidual na câmara interna de fixações osséointegráveis (in vivo). *RGO (Porto Alegre)*, 54(1), pp. 21-26.

Starch-Jensen, T., & Nielsen, H. (2020). andwich osteotomy of the atrophic posterior mandible with interpositional autogenous bone block graft compared with bone substitute material: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 58(10), pp. :e237-e247. doi:10.1016/j.bjoms.2020.07.040

Takechi, M., Ohta, K., Ninomiya, Y., Tada, M., Minami, M., Takamoto, M., ... Kamata, N. (2012). 3-dimensional composite scaffolds consisting of apatite-PLGA-atelocollagen for bone tissue engineering. *Dent Mater J*, 31(3), pp. 465-71. doi:10.4012/dmj.2011-182

Tarallo, F., Mancini, L., Pitzurra, L., Bizzarro, S., Tepedino, M., & Marchetti, E. (2020). Use of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Grade 2 Furcation Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.*, 9(7), p. 2104.
doi:10.3390/jcm9072104

Tatullo, M., Falisi, G., Amantea, M., Rastelli, C., Paduano, F., & Marrelli, M. (2015). Dental pulp stem cells and human periapical cyst mesenchymal stem cells in

bone tissue regeneration: comparison of basal and osteogenic differentiated gene expression of a newly discovered mesenchymal stem cell lineage. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29(3), 713-718. doi: PMID: 26403412

Thomas, k., Dhanapal, P., & Simon, E. (2012). Management of large periapical cystic lesion by aspiration and nonsurgical endodontic therapy using calcium hydroxide paste. 3(6):897-901. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1249. *J Contemp Dent Pract*, 13(6), pp. 897-901. doi:10.5005/jp-journals-10024-1249

Tjioe, K., Imada, T., Pardo, M., Consolaro, A., & Gonçales, E. (2015). Cisto radicular inflamatório extenso envolvendo seio maxilar. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 69(4), pp. 383-386.

Toledo, R., Britto, M., Pallotta, R., & Nabeshima, C. (2010). Calcium hydroxide and Iodoform on endodontic treatment of immature teeth. *International Journal of Dentistry*, 9(1), pp. 28-37.

Varshney , S., Dwivedi, A., & Pandey, V. (2020). Efficacy of autologous stem cells for bone regeneration during endosseous dental implants insertion - A systematic review of human studies. *J Oral Biol Craniofac Res*, 10(4), pp. 347-355. doi:10.1016/j.jobcr.2020.06.007

World Health Organization. (1995). *Application of the international classification of diseases to dentistry and stomatology: ICD-DA*. Geneva: ICD-DA .

APÊNDICE A – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012/Resolução 510/2016)

Título do Projeto de Pesquisa: REPARAÇÃO ÓSSEA COM MEMBRANA DE PLGA ASSOCIADA AO IODOFÓRMIO.

Pesquisadora Responsável: Profa. Dra. Marli Gerenutti

Local onde será realizada a pesquisa: Consultório Odontológico, localizado na Rua Saldanha da Gama nº 15, Centro, CEP 18035-040, no Município de Sorocaba, São Paulo, Brasil.

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque o biomaterial empregado nesta técnica tem mostrado benefícios em auxiliar a reparação óssea. Este biomaterial é seguro, pois foi produzido com materiais já que já vem sendo empregados na odontologia. Queremos pesquisar e acompanhar a evolução e os benefícios que esta técnica poderá trazer na reparação óssea. Sua contribuição é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda por que esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma. Caso esteja em tratamento, ele continuará da mesma forma mesmo que não queira participar da pesquisa.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Marli Gerenutti (marli.gerenutti@gmail.com) pelo telefone (15)99155-015, Renato Zacura Barbosa (drzacura@hotmail.com) pelo telefone (15)99619-7232, ou diretamente com o Comitê de Ética do Campus Sorocaba, localizado na Rua Joubert Wey, 290, Bairro Vergueiro, Sorocaba- SP – CEP 18030-070, sala 506, 5º andar do Prédio da Faculdade, telefone (15) 3212-9896, e-mail: cepfcms@pucsp.br.

Este estudo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (CEP-PUC/SP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP- PUC/SP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com Profa. Dra. Eliana Aparecida de Rezende Duek (eliduek@pucsp.br) pelo telefone (15)98135-4419, na Coordenação do Curso de Mestrado em Biomateriais e Medicina Regenerativa - FCMS/PUC-SP – Sorocaba.

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

Página 1 de 4

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa
------------------------	--

- ✓ **Justificativa para realização da pesquisa:** Estender os benefícios da reparação óssea com membranas de PLGA associadas ao iodofórmio, nas técnicas de cirurgia odontológica.
- ✓ **Objetivos da pesquisa:** Avaliar a ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao Iodofórmio, um fármaco de ação prolongada.
- ✓ **População da pesquisa:** Homens e mulheres na faixa etária entre 20 e 60 anos, com diagnóstico de lesões e/ou tumores benignos de mandíbula e maxila que se consultarem no Consultório Odontológico, localizado na Rua Saldanha da Gama nº 15, Centro, CEP 18035-040, no Município de Sorocaba, São Paulo, Brasil.
- ✓ **Procedimentos aos quais será submetido(a):** Trata-se de um procedimento cirúrgico para exérese de lesões maxilares com posteriores enxertos de membrana de PLGA enriquecida com iodofórmio, a ser realizado pelo pesquisador Renato Zacura Barbosa, cirurgião dentista - Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, Endodontia, Implantodontia. Os dados serão totalmente sigilosos e só serão utilizados tecnicamente para avaliar a osteoindução.
- ✓ **Riscos em participar da pesquisa:** Embora trate-se de biomaterial compostos por materiais sabidamente reconhecidos e empregados em reparações ósseas na odontologia, poderá ocorrer alguma sensibilização, por algum alergia a outro componente da fórmula.
- ✓ **Benefícios em participar da pesquisa:** Maior êxito na reparação óssea, menor tempo para a evolução da reparação e menores imperfeições no processo cirúrgico.
- ✓ **Forma de acompanhamento do tratamento:** Acompanhamento de dentista, através consultas periódicas e das tomografias computadorizadas.
- ✓ **Métodos alternativos de tratamento e/ou tratamento padrão:** A pesquisa é muito importante porque busca minimizar o tempo de recuperação do paciente e as imperfeições da cirurgia.
- ✓ **Privacidade e confidencialidade:** Os pesquisadores se comprometem a tratar seus dados de forma totalmente anonimizada, com privacidade e confidencialidade, respeitando a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais – LGPD (Lei n. 13.709/2018) e, em conformidade com a atuação dos profissionais da área médica (LGPD: a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais e a atuação do profissional de medicina / Conselho Federal de Medicina. Brasília: CFM, 2022)
- ✓ **Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa:** Você tem direito de solicitar, a qualquer tempo, os resultados da pesquisa ou, quando for o caso, resultados de exames realizados.
- ✓ **Custos envolvidos pela participação da pesquisa:** A participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras. Se houver gastos, como de transporte e alimentação, eles serão resarcidos.

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa
------------------------	--

Danos e indenizações: Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais você será submetida, lhe será garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição, não excluindo a possibilidade de indenização determinada por lei, se o dano for decorrente da pesquisa.

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a) de pesquisa. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável. Nós pesquisadores solicitamos sua permissão para consultar os prontuários, registros de imagens e, em caso de sucesso em proteger sua pele, solicitamos uma gravação sonora de como foi ter participado duma pesquisa tão importante.

Nome do(a) participante: _____

Endereço: _____

RG: _____; **CPF:** _____

Assinatura: _____ **local e data:** _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome da Pesquisadora Responsável: Marli Gerenutti

Assinatura: _____ **Local/data:** _____

Nome do Pesquisador Auxiliar: Renato Zacura Barbosa

Assinatura: _____ **Local/data:** _____

	<p>Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.</p> <p>NOME:</p> <p>ASSINATURA</p> <p>DATA:/..../....</p>
Assinatura Datiloscópica (se não alfabetizado)	

Página 4 de 4

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa
------------------------	--

ANEXO I - AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA



PUC-SP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE SÃO PAULO -
FCMS-PUC/SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REPARAÇÃO ÓSSEA COM MEMBRANA DE PLGA ASSOCIADA AO IODOFÓRMIO

Pesquisador: Marli Gerenutti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65640322.6.0000.5373

Instituição Proponente: Fundação São Paulo - Campus Sorocaba da PUC-SP Fac Ciencias Med e da

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.812.017

Apresentação do Projeto:

Introdução: As lesões periapicais inflamatórias estão entre as mais frequentes do complexo buco-maxilofacial, sendo que cistos e granulomas periapicais compõem dois terços dessas lesões em região de mandíbula, onde são mais frequentes). Dependendo do tipo de cronicidade e da lesão presente, e nos casos em que a cicatrização não for possível, pode ser necessária uma enucleação cirúrgica da lesão periapical. Esta enucleação determinará a verdadeira natureza da lesão periapical (cisto ou granuloma) permitindo que os dentistas optem por realizar tratamento não cirúrgico. A reabilitação dentária através da colocação de implantes osseointegrados melhora significativamente a qualidade de vida, restaurando as funções maxilofaciais, incluindo mastigação e fala. **Justificativa:** Este projeto propõem a associação inédita do PLGA, que é um biomaterial alopástico, usado em muitos dispositivos terapêuticos, principalmente em periodontologia para fins regenerativos, devido suas altas taxas de biodegradabilidade e de biocompatibilidade, além de estimular a regeneração no tecido ósseo, já reconhecido por seu emprego na medicina regenerativa, em associação com fármaco iodofórmio, fármaco sabidamente empregado como antisséptico odontológico, e ambos apresentam registro na ANVISA. **Objetivo:** Avaliar a ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares. **Desenho do estudo:** Trata-se de um ensaio piloto aberto e de braço único de procedimento cirúrgico ambulatorial de pacientes odontológicos com indicação

Endereço: Rua Joubert Wey, 290 - sala 506 - 5º andar do prédio da Faculdade

Bairro: Vergueiro

CEP: 18.030-070

UF: SP

Município: SOROCABA

Telefone: (15)3212-9896

Fax: (15)3212-9896

E-mail: cepfcms@pucsp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE SÃO PAULO -
FCMS-PUC/SP



Continuação do Parecer: 5.812.017

de reparação óssea de lesões de maxilar superior e mandíbula. O estudo será realizado por intervenção de técnica cirúrgica de reparação, onde será empregado o biomaterial de PLGA associado ao iodoformio na proporção de 50%. Riscos aos participantes: Embora trate-se de biomaterial composto por materiais sabidamente reconhecidos e empregados em reparações ósseas na odontologia, poderá ocorrer alguma sensibilização, por alguma alergia a algum componente da formulação. Resultados esperados: Maior êxito na reparação óssea pela diminuição do tempo de osteogênese e minimização do tempo de recuperação do paciente e das imperfeições da doença na ausência de enxerto.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a ação osteoindutora das membranas de PLGA associadas ao iodofórmio na reparação óssea de lesões maxilares superiores e mandibulares. Objetivo Secundário: Avaliar os benefícios da reparação óssea com membranas de PLGA associadas ao iodofórmio nas técnicas de cirurgia odontológicas de reparação de maxilar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Embora trate-se de biomaterial composto por materiais sabidamente reconhecidos e empregados em reparações ósseas na odontologia, poderá ocorrer alguma sensibilização, por alguma alergia a algum componente da formulação. Benefícios: Menor tempo para a evolução da reparação e menores imperfeições no processo cirúrgico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é bastante pertinente e atual, o projeto é adequado, bem fundamentado e com apresentação dos cuidados éticos pertinentes. Os procedimentos metodológicos apresentados são coerentes com os objetivos e com a fundamentação teórica de apoio, na medida que atende a necessidade para investigação a fim de contribuir para o avanço desta área de conhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários foram apresentados e estão de acordo com os critérios éticos.

Recomendações:

Nenhuma

Endereço: Rua Joubert Wey, 290 - sala 506 - 5º andar do prédio da Faculdade
Bairro: Vergueiro **CEP:** 18.030-070
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)3212-9896 **Fax:** (15)3212-9896 **E-mail:** cepfcmcs@pucsp.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 5.812.017

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, sem pendências.

Com a recomendação de fazer uma consulta à CONEP sobre a condição do orientador assumir a responsabilidade pela pesquisa de um aluno de mestrado.

Considerações Finais a critério do CEP:

ACATAR

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_2045471.pdf	30/11/2022 16:15:06		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_encaminhamento.pdf	30/11/2022 16:14:24	Marli Gerenutti	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	30/11/2022 16:13:18	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Termo_de_protecao_de_dados.pdf	30/11/2022 16:10:34	Marli Gerenutti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_consultorio.pdf	30/11/2022 16:09:11	Marli Gerenutti	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_patrocinador_TC_docx.pdf	30/11/2022 16:07:57	Marli Gerenutti	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	29/11/2022 11:03:11	Marli Gerenutti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Integra.pdf	25/11/2022 10:42:30	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Justificativa_e_hipótese_do_problema.pdf	25/11/2022 10:40:56	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Curriculo_sistema_lattes_Marli_Gerenutti.pdf	25/11/2022 10:28:56	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Curriculo_sistema_lattes_Renato_Zacur_a_Barbosa.pdf	25/11/2022 10:28:21	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Curriculo_sistema_lattes_Daniel_Komat_su.pdf	25/11/2022 10:27:52	Marli Gerenutti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	25/11/2022 10:24:52	Marli Gerenutti	Aceito

Endereço: Rua Joubert Wey, 290 - sala 506 - 5º andar do prédio da Faculdade

Bairro: Vergueiro

CEP: 18.030-070

UF: SP

Município: SOROCABA

Telefone: (15)3212-9896

Fax: (15)3212-9896

E-mail: cepfcms@pucsp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE SÃO PAULO -
FCMS-PUC/SP



Continuação do Parecer: 5.812.017

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/11/2022 10:24:52	Marli Gerenutti	Aceito
Outros	Declaracao_de_responsabilidade.pdf	25/11/2022 10:22:46	Marli Gerenutti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_dos_pesquisadores.pdf	25/11/2022 10:21:04	Marli Gerenutti	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/11/2022 10:19:56	Marli Gerenutti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SOROCABA, 13 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Dirce Setsuko Takahashi
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Joubert Wey, 290 - sala 506 - 5º andar do prédio da Faculdade
Bairro: Vergueiro **CEP:** 18.030-070
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)3212-9896 **Fax:** (15)3212-9896 **E-mail:** cepfcms@pucsp.br

Página 04 de 04