

**CAROLINE LEONE**

**Risco de contaminação por príons e desenvolvimento da doença de  
Creutzfeldt-Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino:  
uma revisão sistemática**

São Paulo

2022



**CAROLINE LEONE**

**Risco de contaminação por príons e desenvolvimento da doença de  
Creutzfeldt-Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino:  
uma revisão sistemática**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia para obter o título de Mestre em Diagnóstico Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Junior

São Paulo

2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo da Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

---

Leone, Caroline.

Risco de contaminação por príons e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino: uma revisão sistemática / Caroline Leone; orientador Celso Augusto Lemos Júnior. -- São Paulo, 2022.

45 p: fig; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Bovinos. 2. Osso e ossos. 3. Enxerto ósseo. I. Lemos Júnior, Celso Augusto. II. Título.

---

Fábio Jastwebski – Bibliotecário - CRB8/5280

Leone C. Risco de contaminação por príon e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt- Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino: uma revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Diagnóstico Bucal.

Aprovado em: 05 / 07 /2022

### **Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a) Cláudio Mendes Panutti

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Camila de Barros Gallo

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Camilla Vieira Esteves

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado



**Dedico esse trabalho a todas as pessoas que amo**





## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que estiveram envolvidos de maneira direta e indireta na conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, **Maria Cristina Fabretti Leone e Nilson Roberto Leone**, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem em mim, e não medirem esforços para a concretização dos meus sonhos. Sem vocês, nada seria possível. Amo vocês com amor eterno.

A minha irmã, **Camila Leone**, pelo constante apoio em todos os momentos, pela amizade e parceria de vida, além de sempre incentivar meu crescimento e desenvolvimento profissional e pessoal. Minha companheira inseparável.

Ao meu tio, **Wellington Jorge Leone**, pelo carinho, dedicação, amor e constante motivação que sempre me transmitiu, além de todos os incentivos e comemorações a cada vitória.

Ao meu amado esposo **Marcelo Puppo Bigarella**, por todo amor, carinho e dedicação. Obrigada por permanecer ao meu lado por todos esses anos juntos e por todo apoio e incentivos demonstrados, iluminando meu caminho e me permitindo chegar até aqui.

Ao meu querido orientador, **Professor Doutor Celso Augusto Lemos Junior**, por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho e em todos aqueles que realizei durante o curso. Muito obrigada por me ter corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar.

Ao meu amigo, **Wladimir Gushiken de Campos**, pela amizade e por todo empenho em sempre me ensinar e incentivar na produção de trabalhos científicos.

Ao meu amigo, **Vinicius Teixeira Silva**, pela parceria e pela amizade nesses anos de mestrado juntos e pelo incentivo mútuo nas conquistas e dificuldades profissionais e pessoais.

A todos os professores do Departamento de Estomatologia da USP, **Prof. Dr. Celso A. L. Junior, Prof Dr. Norberto Sugaya, Profa. Dra. Camila de Barros Gallo, Prof. Dr. Fabio Alves, Profa. Dra. Andrea Witzel**, pelos ensinamentos, aprendizagem e dedicação nesses anos de formação profissional.

Ao **Laerte**, técnico da clínica de Estomatologia da USP, por sempre nos ajudar todos os dias durante a clínica.

A **Faculdade de Odontologia da USP**, por me proporcionar essa experiência incrível, dividir conhecimentos e aprendizados com profissionais de alto nível.

A **Universidade de São Paulo**, por ser minha segunda casa e me dar tantas oportunidades.

A todos os professores envolvidos na minha formação.

“Quem elegeu a busca  
Não pode recusar a travessia”

Guimarães Rosa



## RESUMO

Leone C. Risco de contaminação por príon e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt- Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2022. Versão Corrigida.

A Doença Creutzfeldt- Jakob (DCJ) é caracterizada por alterações neurodegenerativas através do acúmulo da proteína príon codificada (PrPC), nos órgãos linfoides, músculos esqueléticos e no SNC, sua forma vDCJ é a única que apresenta evidências de transmissão dos príons a partir da ingestão de alimentos de origem bovina contaminados. Há possibilidade de transmissão de príons por meio da utilização de enxertos ósseos bovinos em pacientes que necessitam de reconstrução e aumento de dimensão óssea resultantes de perdas dentárias e procedimentos reabilitadores da cavidade oral com implantes dentários, sendo esses pacientes aptos pelos bancos de sangue a doar sangue, surgindo o risco de transmissão, o que propagaria a disseminação da doença. Esta revisão teve como objetivo avaliar o risco de contaminação por príons e o desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jakob ao uso de enxerto ósseo xenógeno de origem bovina, utilizado em procedimento cirúrgico odontológico. As bases de dados Pubmed, Web of Science, Scopus, LILACS, EMBASE, Google Scholar e Open grey foram pesquisadas almejando trabalhos publicados na língua inglesa, até março de 2021. Dos 2518 artigos potencialmente relevantes, 6 foram selecionados, porém nenhum incluído para o trabalho final, pois avaliaram outras formas de abordagem, riscos através do processo de esterilização e uso de instrumentais contaminados. Portanto, conclui-se que atualmente não há evidências científicas na literatura sobre o risco de contaminação do uso de osso bovino em reabilitações odontológicas, existindo apenas uma plausibilidade biológica.

Palavras-chave: Bovino. Osso. Enxerto. Oral.



## ABSTRACT

Leone C. Risco de contaminação por prion e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt- Jakob em cirurgias orais quando se utiliza enxerto ósseo bovino: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2022. Versão Corrigida.

Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) is characterized by neurodegenerative changes through the accumulation of encoded prion protein (PrPC) in lymphoid organs, skeletal muscles and the CNS, its vCJD form is the only one that shows evidence of prion transmission from the ingestion of contaminated bovine foods. There is a possibility of prion transmission through the use of bovine bone grafts in patients who need reconstruction and increase in bone size resulting from tooth loss and oral cavity rehabilitation procedures with dental implants, and these patients are able to donate blood by blood banks, the risk of transmission arises, which would spread the spread of the disease. This review aimed to evaluate the risk of contamination by prions and the development of Creutzfeldt-Jacob disease when using xenogeneic bone graft of bovine origin, used in dental surgery. The Pubmed, Web of Science, Scopus, LILACS, EMBASE, Google Scholar and Open gray databases were searched aiming for works published in English, until March 2021. Of the 2518 potentially relevant articles, 6 were selected, but none included for the final work, as they evaluated other approaches, risks through the sterilization process and the use of contaminated instruments. Therefore, it is concluded that currently there is no scientific evidence in the literature about the risk of contamination from the use of bovine bone in dental rehabilitations, with only a biological plausibility.

Keywords: Bovine. Bone. Graft. Oral.





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP	Bone Morphogenetic Protein
CGDT	Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis
DCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob
eDCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica
gDCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob genética
iDCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica
vDCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob variante
DEVIT	Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
EEB	Encefalite Espongiforme Bovina
EET	Encefalite Espongiforme Transmissível
EUA	Estados Unidos da América
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	23
2.1	DOENÇAS PRIÔNICAS E A DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB	23
2.2	VARIANTES DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB	24
2.3	POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO	25
2.4	SEGURANÇA DE BANCOS DE SANGUE E FABRICANTES DE ENXERTOS ÓSSEOS	27
2.5	ENXERTOS ÓSSEOS	26
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO</b>	29
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b>	31
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	31
4.2	FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	32
4.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	33
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	35
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	35
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	37
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	42
	<b>REFERÊNCIAS</b>	43



## 1 INTRODUÇÃO

Enxertos ósseos são muito utilizados na clínica odontológica diariamente, tanto para reconstrução de defeitos ósseos ocasionados por patologias, correções de irregularidades em cirurgias ortognáticas, quanto cirurgias reabilitadoras como as pré-protéticas e pré-implantares. Antigamente, utilizava-se o osso autógeno como a principal fonte reabilitadora em cirurgias orais devido suas propriedades biológicas, seu potencial em induzir a neoformação óssea e a ausência de rejeição, por isso ainda é indiscutivelmente, considerado o “padrão ouro”, entretanto ele faz parte de uma fonte esgotável e de difícil utilização na reabilitação de áreas extensas(1,2).

O osso bovino foi introduzido pela primeira vez em cirurgia, na década de 1930(3), como uma alternativa ao osso autógeno, desde então, apresentou respostas semelhantes e foi considerado eficaz a diversas aplicações clínicas, e por isso tornou-se possível evitar cirurgias secundárias traumáticas e de alto custo para se obter osso autógeno(1), porém esse progresso teve como consequência um alto consumo e seu uso generalizado. Embora o interesse no uso de enxertos ósseos bovinos fosse reduzido pela possibilidade de transmissão de doenças do gado ao homem, ele tem sido associado a transmissão de Encefalite Espongiforme Bovina (EEB) presente no gado para os humanos desenvolvendo a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)(1).

A Doença Priônica é denominada como Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ). Sua origem é desconhecida, mas sabe-se que sua etiologia está relacionada com a ingestão de alimentos contaminados (vDCJ)(4) e é caracterizada por alterações neurodegenerativas através do acúmulo da proteína príon codificada (PrPC)(5), nos órgãos linfoides, músculos esqueléticos e no SNC(6). Sua evidência foi observada nos países europeus, na década de 1990, onde ocorreu uma epidemia com o surgimento de milhões de animais contaminados(5).

Apesar de órgãos reguladores como a OMS e as Diretrizes Europeias estabelecerem critérios de segurança no processo de fabricação, descontaminação e esterilização do enxerto ósseo(2), ainda assim, existe a possibilidade de transmissão de príons aos humanos a partir do enxerto ósseo bovino utilizado em cirurgias odontológicas obtidos de animais potencialmente doentes ou em fase pré-clínica da doença.

Este estudo iniciou-se a partir de uma discussão na área odontológica no ano de 2019, pois bancos de sangue não permitem que pacientes doem sangue tendo realizado enxerto ósseo bovino em um período menor ou igual a 12 meses, por riscos de desenvolver doenças.

A segurança do uso de enxertos ósseos, o contágio e a possibilidade de transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob são raramente abordados na literatura odontológica e desconhecidos pelos profissionais(1).

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é responder à pergunta: “Existe risco de contaminação por príons e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) em paciente submetidos a cirurgias orais onde o enxerto ósseo bovino tenha sido utilizado?”

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇAS PRIÔNICAS E A DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

As doenças causadas por príons (partícula de proteína infecciosa)(7), também são conhecidas como Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET)(8) dando origem a Doença de Creutzfeldt-Jakob em humanos, Encefalopatia Espongiforme Bovina, no gado, conhecida como EEB ou popularmente como Doença da “Vaca Louca” e a variante Scrapie em animais(7) O termo príon tem sido usado na literatura médica desde o ano de 1982 como uma forma de diferenciá-lo de outros agentes infecciosos como vírus, bactérias, pois os príons em sua estrutura não contêm ácidos nucleicos(9). Acredita-se que essas doenças provocam uma alteração na forma normal da proteína PrPc transformando-a na isoforma infecciosa PrPsc(7), quando na ausência de ácidos nucleicos(10)

Os príons são responsáveis por comprometer o sistema nervoso central(7,8) e os órgãos linforreticulares em humanos e animais(7), são doenças raras, porém altamente transmissíveis(11), infecciosas, mesmo não estimulando o sistema imunológico como em outras doenças infecciosas(11,12), causam danos cerebrais irreversíveis(7) e um longo período de incubação(8), alguns meses nos casos de inoculação central, e nos casos de inoculação periférica podendo variar de 4 até 40 anos (com uma média de 10 a 15 anos)(12).

Doenças priônicas humanas, são classificadas como a Doença de Creutzfeldt-Jakob, a Síndrome de Gerstmann-Straëssler-Scheinkere e Kuru, são subclassificadas em herdadas ou adquiridas.

#### Doenças Priônicas Hereditárias:

São responsáveis por 15% de todas as doenças priônicas humanas e correspondem a Síndrome de Gerstmann-Straëssler-Scheinkere e um grupo de doenças priônica humanas familiares, muitas mutações patogênicas já foram descritas na literatura e todas elas são herdadas de forma autossômica dominante, com características neurológicas semelhantes(10).

A Síndrome de Gerstmann-Straëssler-Scheinkere é uma doença priônica, autossômica dominante e transmitida de forma hereditária, afetando os membros subsequentes de uma família, deixando-os aflitos à medida que ela se manifesta. Seus sintomas são ataxia cerebelar, demência durante o decorrer do curso da doença, paraparesia e é observado a presença de placas amiloides multicêntricas disseminadas(13).

#### Doenças Priônicas Adquiridas:

Uma doença priônica adquirida é o Kuru, conhecida como um distúrbio neurológico irreversível e degenerativo em humanos. Ficou conhecida com a epidemia ocorrida na Papua Nova Guiné por volta dos anos de 1950. Essa doença apresenta longos períodos de incubação, mas quando manifestada, leva o paciente a óbito em aproximadamente 1 ano. Suas características se apresentam como ataxia cerebelar, precedida por cefaleias, algias articulares e espasmos musculares (10).

A Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é uma forma priônica que atinge os humanos, teve seu primeiro relato na literatura em 1920(11), sendo denominada forma Clássica. Até então eram conhecidas 3 variantes distintas de manifestação da doença: Esporádica (eDCJ); Genética ou Familiar (gDCJ) e a Iatrogênica (iDCJ).

## 2.2 VARIANTES DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

#### Esporádica (eDCJ):

Ocorre espontaneamente em pessoas sem fatores de risco conhecidos para se desenvolver a doença, acomete cerca de 85% dos casos se tornando a variante mais comum em todo o mundo, afeta igualmente homens e mulheres levando o paciente a morte em um curto período desde o aparecimento de seus primeiros sintomas(14), aproximadamente 1 ano(10).



### Genética ou Familiar (gDCJ):

Pacientes portadoras dessa variante tem histórico familiar ou teste positivo, resultando em alteração genética associada a doença, ou seja, apresentam uma patologia autossômica dominante. Essa forma é a mais rara comparada a forma esporádica acometendo 5 a 10% da população infectada(14).

### Iatrogênica (iDCJ):

É transmitida através da exposição de tecidos infecciosos do sistema nervoso central por meio de instrumentos contaminados em procedimentos cirúrgicos, representa menos de 1% de todos os casos de DCJ(14).

No ano de 1996, uma nova forma de CJD foi descoberta, intitulada de CJD Variante (CJDv).

### Variante (CJDv):

Essa nova forma apresenta sintomas semelhantes, sendo potencialmente fatais e levando o paciente a morte em 4 meses(7), mas a novidade desta variante é a possibilidade de estar relacionada ao consumo de alimentos contaminados com BSE(12), mas nenhuma evidência de príons foi encontrada em fluidos corporais incluindo a saliva(1).

## 2.3 POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO

Nos anos de 1990, com o aparecimento da DCJ no Reino Unido e a progressão rápida da doença, houve uma preocupação dos órgãos sanitários para evitar a sua disseminação e controlar suas formas de transmissão, além disso, chegou a se pensar que uma possibilidade de transmissão poderia ser semelhante a transmissão do HIV e da Hepatite C em ambientes de clínica odontológica (10).

Ainda hoje, a forma de transmissão da doença é desconhecida, e não há evidências na literatura que a doença seja transmitida através do ar, contato pessoal

(abraços, beijos e relações sexuais), compartilhamento de utensílios domésticos, ou vestimenta e acessórios, pisos e superfícies, desse modo ela não se torna um risco ao cidadão comum(15).

Na vDCJ, a transmissão pode ocorrer através do consumo de carne bovina ou derivados bovinos contaminados por príons, transfusões sanguíneas, produtos sanguíneos, instrumentais contaminados com EEB, hormônios da glândula pituitária e a através da enxertos ósseos bovinos e seus derivados. Esta variante apresenta o maior risco de transmissão em humanos comparado as outras formas da doença(16).

## 2.4 SEGURANÇA DE BANCOS DE SANGUE E FABRICANTES DE ENXERTOS ÓSSEOS

Conforme protocolos da OMS, das Diretrizes Européia, e a regulamentação internacional, bancos de sangue e tecidos e empresas produtoras de derivados bovinos realizam processos rigorosos de triagem visando o controle, segurança e proteção aos doadores, receptores e consumidores.

Afirmam que a segurança está no início do processo, durante a triagem do doador e dos animais de origem, e das várias etapas do processo de purificação e esterilização tendo como objetivo a eliminação e inativação dos príons, além disso, deve ser eliminado órgãos e tecidos bovinos originários de países com histórico de pandemia de EEB em seus produtos terapêuticos. Quanto aos doadores de sangue e tecidos, permanecem vedados da doação aqueles que apresentem encefalopatia espongiiforme transmissível, histórico de tratamentos com hormônios da glândula pituitária ou histórico familiar da Doença de Creutzfeldt-Jakob (16).

## 2.5 ENXERTOS ÓSSEOS

Existem vários tipos de enxerto ósseo disponíveis para aplicação clínica atualmente, como é muito utilizado(1), o enxerto ósseo é o segundo transplante de

tecido mais frequente em todo o mundo, logo após a transfusão de sangue(17). Dentre eles, destacam-se os enxertos autógenos, alógenos, xenógenos, sintéticos e os BMPs (provenientes de células tronco)(1).

O enxerto autógeno é considerado o “padrão ouro” dos enxertos(1):(17), pois envolve a utilização óssea obtida a partir do mesmo indivíduo que receberá o enxerto, além de apresentar todas as prioridades de biocompatibilidade e neoformação óssea. Os aloenxertos são aqueles doados por indivíduos de mesma espécie, apresentam-se disponíveis em maior quantidade, não alterando a morbidade do local cirúrgico do doador e dispendo relativamente de baixo custo(1):(18).

Um outro tipo de enxerto ósseo é o BMP, ele trabalha como um osteoindutor na célula tronco mesenquimal promovendo a neoformação e vascularização da região e seu papel tem sido equivalente ao osso autógeno. O último tipo de enxerto ósseo é o sintético e está disponível individual ou em composto de 4 tipos de biocerâmica (sulfato de cálcio, cálcio fosfato, fosfato de tricálcio e coralino hidroxiapatita), quando em composto, apresentam maior resistência e se apresentam em blocos sólidos e circunferências, além de composto injetável e moldável(18).

Além destes, existem também os xenoenxertos, os quais são uma fonte natural de substitutos ósseos de origem bovina, são considerados uma alternativa eficaz a diversas aplicações clínicas, além de apresentar resposta semelhante e menor morbidade, tendo como consequência o seu uso generalizado (1).



### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o risco de contaminação da doença de Creutzfeldt-Jakob com o uso de enxertos ósseos xenógenos de origem bovina utilizados em procedimentos cirúrgicos reabilitadores orais.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo de estudo desta RS foi registrado na base de registro PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) com o número CRD42021250123.

O texto da revisão sistemática foi estruturado de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). A estratégia utilizada será a estratégia PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design).

### 4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

#### **Participantes**

Foram selecionados estudos cujos pacientes fossem submetidos a cirurgias orais com a utilização de enxerto ósseo xenógeno de origem bovina.

#### **Intervenção e comparação**

Uso de enxertos xenógenos de origem bovina em cirurgias orais

#### **Comparação**

Não houve comparação

#### **Desfechos**

Risco de contaminação por príons após o uso de enxerto ósseo bovino em cirurgias odontológicas

#### **Estudos**

Todos os estudos em humanos

### **Crêterios de Inclusão:**

Publica es incluindo estudos que analisaram o risco de contamina o por pr ions em cirurgias odontológicas quando o enxerto ósseo bovino foi utilizado, sendo o enxerto ósseo bovino o transmissor dos pr ions causadores da doença. Foram includos nos estudos apenas os trabalhos cujo idioma   o inglês.

### **Crêterios de Exclusão:**

Foram excluídos trabalhos como revisões, editoriais, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros, resumos de conferências, além de estudos in vitro ou in vivo (animais), estudos no qual o enxerto ósseo fosse utilizado em cirurgias que não contemplam a odontologia e por último, também foram excluídos artigos relacionados ao uso de instrumentais contaminados resultando na transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob.

## **4.2 FONTES DE INFORMA O E ESTRATÉGIA DE BUSCA**

As estratégias de busca foram desenvolvidas para as seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS, EMBASE. Google Scholar e Open Gray. A Estratégia de busca utilizou termos MeSH, dispostos em várias combina es com a ajuda de operadores booleanos. Foram selecionados apenas os estudos no idioma inglês. A data da última busca foi de março de 2021. A seguinte estratégia de busca foi elaborada no PubMed:

Search: ORAL and BOVINE and BONE and GRAFT

```
#1 ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("bovin"[All Fields] OR "cattle"[MeSH Terms] OR "cattle"[All Fields] OR "bovine"[All Fields] OR "bovines"[All Fields]) AND ("graft s"[All Fields] OR "grafted"[All Fields] OR "graftings"[All Fields] OR
```



"transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation"[All Fields] OR "grafting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "grafts"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "graft"[All Fields])

#### 4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na primeira fase, dois revisores (CL e WGC) selecionaram títulos e resumos de forma independente. Discordâncias foram resolvidas por discussão com um terceiro revisor (CALJ). Os estudos que pareciam atender os critérios de inclusão, ou que precisaram de informações adicionais foram selecionados para avaliação completa em uma segunda fase. Os textos completos foram avaliados de forma independente pelos mesmos revisores, a fim de determinar a elegibilidade do estudo. Nenhum estudo foi incluído neste trabalho e os motivos para rejeição foram registrados.



## 5 RESULTADOS

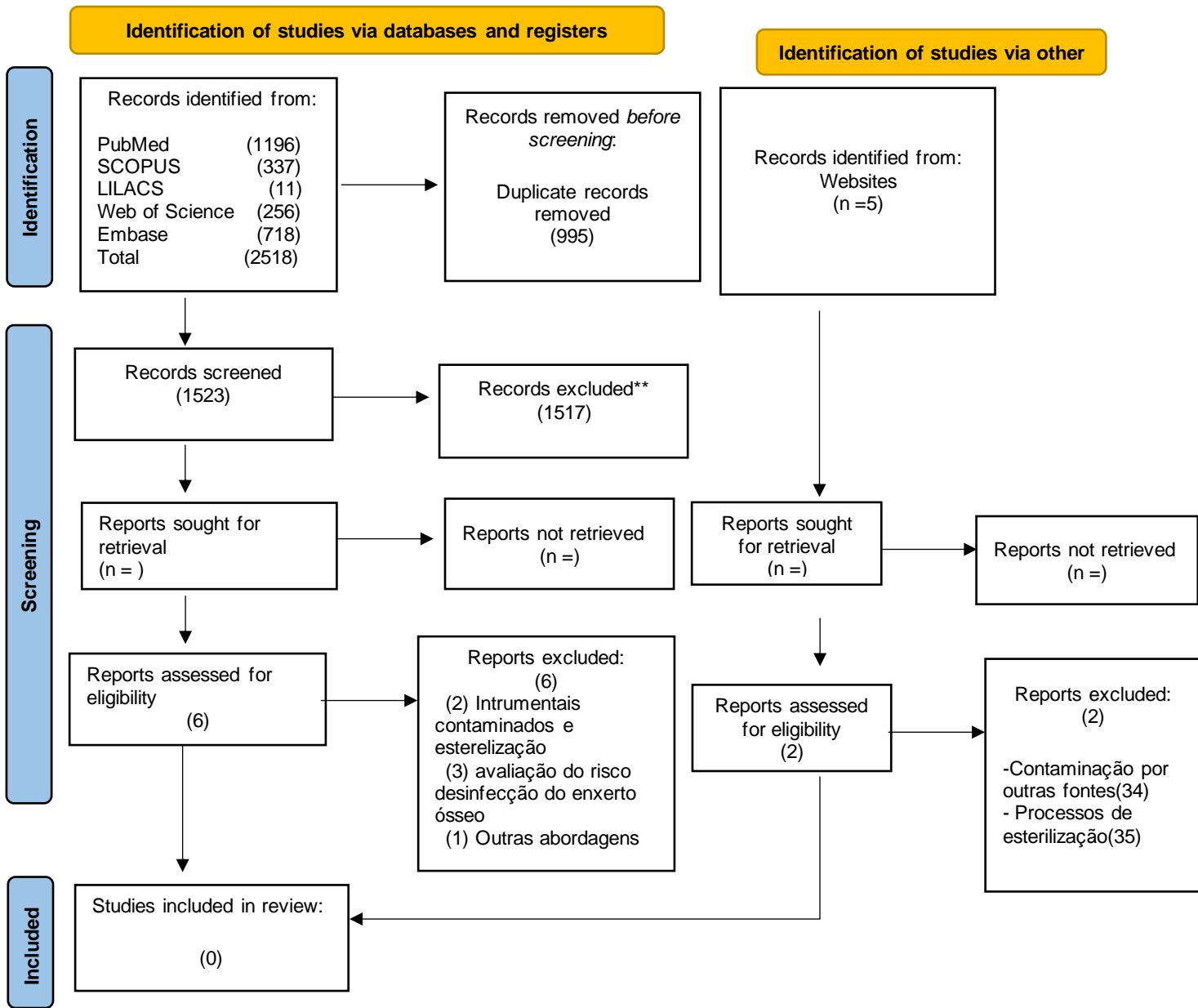
### 5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na primeira fase do processo de seleção dos estudos, 2518 artigos potencialmente relevantes foram encontrados nas bases de dados eletrônicas e 995 foram excluídos imediatamente, pois aprestavam-se duplicados. Após revisão de títulos e resumos, 1517 foram excluídos. Os textos completos das 6 publicações restantes foram revisados. Após a leitura completa desses artigos, todos foram excluídos, pelos seguintes motivos:

- Avaliação quanto instrumentais contaminados e cuidados de esterilização ((10), (7))
- Avaliação do risco no processo de desinfecção do enxerto ósseo bovino (1,4,19)
- Risco de contaminação por outras abordagens cirúrgicas odontológicas sem uso de enxerto ósseo, como instrumentais contaminados, endodontia e exodontias (12).

Não foi encontrado evidências científicas na literatura quanto ao risco de contaminação e transmissão de príons a partir de enxertos ósseos xenógenos de origem bovina, quando utilizados em cirurgias odontológicas, mesmo o enxerto ósseo bovino sendo amplamente usado na área da odontologia para reabilitações protéticas, cirurgias ortognáticas e implantes dentários para auxílio na estruturação da face.

Figura 5.1 - Diagrama de seleção dos estudos (Prisma)



\*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

\*\*If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools

## 6 DISCUSSÃO

Os príons são denominados como a alteração da glicoproteína celular normal (PrP<sup>c</sup>) para a proteína infecciosa (PrP<sup>sc</sup>), se tornando infecciosa na ausência de ácido nucleico, essa transformação origina resistência parcial à proteólise e conseqüentemente induz a insolubilidade ao detergente(10), o que pode ser preocupante durante os processos de desinfecção e esterilização dos instrumentais odontológicos por conter sangue e dos enxertos ósseos utilizados em procedimentos cirúrgicos por poder conter matéria orgânica. Estudos relatam que procedimento convencionais de esterilização como raios gama, radiação ultravioleta e até mesmo a autoclavagem a 121°C por um período de 20 minutos são ineficazes na eliminação dos príons(20). Entretanto, a DCJ variante é a única forma na qual há evidências onde a transmissão pode ocorrer através de exposições sanguíneas, produtos sanguíneos, ou instrumentos utilizados no processo, podendo se tornar crítico aos bancos de sangue, pois segundo o Ministério de Saúde da Grã-Bretanha houve a confirmação do primeiro caso relatado por meio da transfusão de sangue através de um portador assintomático. A DCJv apresenta maior risco de transmissão quando comparada a outras formas(16).

Todas as isoformas da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) são raras, porém altamente infecciosas, comprometendo o sistema nervoso central (SNC) e os órgãos linforreticulares, podendo permanecer inócuas por longos períodos (4 a 40 anos, região periférica) ou manifestar-se rapidamente (meses – região central) dependendo da área afetada(12). Presume-se que uma em cada 2 mil pessoas seja portadora da doença no Reino Unido, mas nem todos que se contaminam desenvolvem os sintomas(21). Segundo as equipes da Unidade de Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), um total de 2.617 casos foram relatados com 1.494 mortes até maio de 2010 no Reino Unido(10). mas dados mais atuais, de dezembro de 2021, do Governo do Reino Unido mostraram que 6077 pacientes apresentaram um risco aumentado quanto ao desenvolvimento da doença, sendo o maior risco observado em pacientes recebedores de plasma e um total de 5620 pacientes notificados (22). A doença pode ser transmitida mesmo não apresentando sintomas, ainda em sua fase pré-clínica(12). Estudos demonstraram a presença de imunorreatividade à PrP<sup>sc</sup>

(proteína anormal) no gânglio trigeminal e nervos periféricos em fase pré-clínica de animais contaminados com Encefalite Espongiforme Transmissível (EET)(23).

Tecidos infectados são preocupantes para o risco de transmissão, contágio e o desenvolvimento da doença e até então, não foi possível estabelecer se uma grande quantidade ou apenas uma única molécula é necessária para a evolução da patologia(12) Considera-se uma unidade infecciosa a quantidade aproximada de 10<sup>5</sup> moléculas PrPsc (12) Após 3 anos, um estudo citou que a dose infecciosa é definida por uma única unidade de sangue infectado por príons, se tornando responsável pela transmissão da vDCJ, entretanto a quantidade de príons necessários para provocar infecciosidade deve ser maior quando administrados em via endovenosa comparado ao contato através do SNC(5). Este achado enfatiza a preocupação dos bancos de sangue mundiais em não disseminar ainda mais a doença, enfatizando seus extensos questionamentos e rigorosos procedimentos clínicos de triagem.

3Bancos de sangue brasileiros seguem as normativas do Ministério da Saúde, Associação Americana e do Conselho Europeu de Bancos de Sangue com o objetivo de oferecer ao doador e receptor segurança e proteção(24). Seguindo esse conceito, protocolos foram criados para selecionar os doadores aptos, identificar procedimentos, além de garantir a reprodutibilidade das bolsas doadas. Apesar dos bancos de sangue seguirem as mesmas diretrizes, alguns divergem referente a liberação quanto ao tempo de doação, o tipo de procedimento realizado, doenças adquiridas e tipo de biomaterial utilizado em procedimentos cirúrgicos odontológicos(24,25).

O doador é considerado inapto a doar sangue no Brasil, quando houver a manipulação de biomateriais como enxerto ósseo xenógeno de origem bovina em procedimentos cirúrgicos odontológicos reabilitadores realizados em um período menor que 12 meses(24) (informações relatadas através de comunicação pessoal)(25), ainda alguns bancos de sangue exigem que o doador revele a marca/tipo de enxerto utilizado, pois isso pode resultar no seu impedimento definitivo (24). Quanto a procedimentos cirúrgicos com a utilização de enxerto autógenos, ficam vedadas doações por um mês e enxertos homólogos, por 4 meses, dados obtidos através de comunicação pessoal no ano de 2020 (25). Ambos concordam que outros procedimentos clínicos e cirúrgicos odontológicos devem ser avaliados individualmente durante a triagem ou canal/contato de dúvidas, na qual todos os hemocentros disponibilizam.

Por isso, é importante obter informações sobre o paciente e realizar anamnese minuciosa em caso de suspeita da doença pelo cirurgião dentista(26), assim, evita-se a disseminação e o contágio, mesmo não havendo evidências de transmissão por contato direto entre pessoas, por vias aéreas e saliva(7), bem como por aerossóis e contato de superfície(12), além do uso de enxertos ósseos de origem bovina em cirurgias orais como resultado obtido desta revisão, permitindo agilidade no tratamento, não sendo necessário o encaminhamento ao profissional especializado(7)

Uma forma de auxiliar o cirurgião dentista no reconhecimento dos sintomas da doença priônica humana seria a identificação das manifestações orais, embora sejam raras, devem se atentar em disfagia, disartria, paralisia pseudobulbar, parestesia ou disestesia orofacial e recentemente anosmia e disgeusia (relatado em um paciente) com diagnóstico de DCJ confirmado(27,28).

Os enxertos ósseos de origem bovina são hoje, amplamente comercializados devido sua excelente biocompatibilidade e abundância no mercado, substituindo o osso autógeno ainda considerado o “padrão ouro”. Este tipo de enxerto, sendo um suprimento animal, está susceptível ao risco de transmissão da doença priônica para humanos e para que se tenha controle, órgãos internacionais julgaram necessário que o fornecimento de matéria-prima na sua forma natural de osso cru deveria ser obtido de criadouros cujo gado vivesse e fosse abatido em países como os Estados Unidos da América (EUA), onde não houvesse casos de Encefalite Espongiforme Bovina (EEB), resultando em menor risco de infectividade(1). Entretanto, estudos posteriores relataram presença da doença em outros países Europeus como França e Itália, incluindo EUA e Canadá destacando sua propagação(12).

Para maior controle da doença a Autoridade Sanitária Alemã, utilizou para avaliação de seus produtos, uma técnica, cuja principal função é a identificação de proteínas, posteriormente desnaturando-as ou modificando-as, levando a perda de infectiosidade com o objetivo de avaliar a probabilidade de transmissão de príons ao homem por um produto derivado bovino durante sua produção/aplicação. Esta técnica de Western Blot, se tornou importante para a qualidade e segurança(29). Seguindo este raciocínio e a ausência de BSE nos EUA, este estudo avaliou que é improvável que Bio Oss e Osteograf /N (fabricados a partir do gado pertencente aos EUA) contenham príons, se tornando produtos ósseos bovinos seguros quando avaliados experimentalmente, para utilização em cirurgias odontológicas(4).

Segundo os fabricantes de substitutos ósseos bovinos, o responsável pela possível contaminação e desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jakob é a matéria orgânica contendo proteína priônica patológica (PrPsc), contudo, os fabricantes garantem segurança, pois são completamente desprovidos de matéria orgânica (30) no seu processo final de fabricação. Conforme a Organização Mundial da Saúde e as Diretrizes Europeias, a segurança depende da triagem do doador, triagem dos animais de origem, das várias etapas processo de purificação visando a inativação ou eliminação dos príons e a rota de administração do produto final. As mesmas regras devem ser aplicadas para os doadores de sangue e tecidos, aqueles que apresentam encefalopatia espongiforme transmissível, histórico de tratamentos com hormônios da glândula pituitária ou histórico familiar da Doença de Creutzfeldt-Jacob devem ser excluídos de bancos de doação de tecidos. A indústria farmacêutica também deve eliminar órgãos e tecido bovinos originários de países com epidemia de encefalopatia espongiforme bovina em seus produtos terapêuticos(31).

Afirmando a segurança, a Geistlich<sup>®1</sup> empresa produtora de biomateriais, assegura que seus produtos seguem rigorosos processos de esterilização com irradiação gama, sem perder a qualidade do osso envolvido. Utilizam material bovino australiano, livres de EEB e informam que o risco de transmissão de príons no país é negligenciável, bem como, provenientes de matadouros certificados com animais aptos para consumo humano. Em seus produtos à base de colágeno, a empresa utiliza biomateriais de origem suína. Contudo, todo o tecido ósseo obtido é processado e purificado por meio físico e químico inativando potenciais agentes infecciosos como vírus, bactérias e altamente eficaz contra príons, informam que o risco contra príons pode ser extremamente baixo (32).

Circunstância importante para enfatizar o histórico dessa doença na área odontológica é o fato da segurança do uso desses materiais raramente ser abordada na literatura odontológica brasileira e a inexistência de conhecimento do risco de transmissão de BSE através do xenoinxerto bovino pelos profissionais de odontologia (30). Embora ela seja bastante discutida no continente Europeu e nos EUA, devido

---

<sup>1</sup> Geistlich® - Geistlich Pharma do Brasil é umas das subsidiárias do Grupo Geistlich Pharma  
Geistlich Pharma Brasil – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 1461 – 13º andar conj.131/134 cep:01452-000 São Paulo - Brasil



sua grande preocupação com a disseminação da doença e sua epidemia no Reino Unido em 1990 (4).

No Brasil, a Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT), do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CGDT/DEVIT/SVS/MS) é responsável pelas vigilâncias da DCJ e DCJv desde 2005 quando integrou a lista de Doenças e Notificação Compulsória.

A partir desta data até 2014 houve notificação de 603 casos suspeitos de DCJ, onde destes, 55 foram confirmados, 92 indefinidos, 404 com a classificação final ignorada ou em branco, mas nenhum caso de DCJv foi confirmado no país após a vigilância da DCJ ter sido implementada<sup>16</sup>. Dados recentes, segundo a prefeitura de São Paulo, nos últimos 2 anos (2021 e 2022) foram confirmados 2 casos de DCJ com dois óbitos, sendo o ano de 2012 com o maior número de casos e maior mortalidade, 18 e 15 respectivamente (33).

## 7 CONCLUSÃO:

A revisão sistemática nos permitiu concluir que não há evidências sobre a contaminação de xenoinxertos bovinos, apesar da plausibilidade biológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sogal A, Tofe AJ. Risk Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy Transmission Through Bone Graft Material Derived From Bovine Bone Used for Dental Applications. *J Periodontol.* 1999;70(9):1053–63.
2. Disease J, Dormont D. How to Limit the Spread of Creutzfeldt. Vol. 17, Source: *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 1996.
3. Baadsgaard K. Kiel bone in the treatment of pseudarthrosis: An experimental study. *Acta Orthop.* 1969;40(6):696–707.
4. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials.* 2001;22(12):1599–606.
5. Aguzzi A, Glatzel M. Prion infections, blood and transfusions. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(6):321–9.
6. Bartlett JG. Extraneural pathologic prion protein in sporadic creutzfeldt-jakob disease. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2004;12(3):209–10.
7. Palacios-Sánchez B, Esparza-Gómez GC, Campo-Trapero J, Cerero-Lapiedra R. Implications of prion diseases for dentistry: an update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology.* 2008;105(3):316–20.
8. Belay ED, Schonberger LB. The public health impact of prion diseases. *Annu Rev Public Health.* 2005;26:191–212.
9. Wadsworth JDF, Collinge J. Update on human prion disease. Vol. 1772, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease.* 2007. p. 598–609.
10. Bali Z, Bali RK, Nagrath S. Prion diseases: risks, characteristics, and infection control considerations in dentistry. *J Investig Clin Dent.* 2011;2(4):236–40.
11. Vacca BVM. Understanding Creutzfeldt-Jakob disease. 46(3):36–42.
12. Smith AJ, Bagg J, Ironside JW, Will RG, Scully C. Prions and the oral cavity. *J Dent Res.* 2003;82(10):769–75.
13. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: A review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. Vol. 8, *Journal of Clinical Neuroscience.* Churchill Livingstone; 2001. p. 387–97.
14. Mahale RR, Javali M, Mehta A, Sharma S, Acharya P, Srinivasa R. A study of clinical profile, radiological and electroencephalographic characteristics of suspected creutzfeldt-jakob disease in a tertiary care centre in south India. *J Neurosci Rural Pract.* 2015 Jan 1;6(1):39–50.
15. Portaria n.º 141/2018 . Ministério da Saúde [Internet]. Vol. I, *Diário da República, 1.ª série — N.º 96 de 18 de maio de 2018.* 2018. 2211–2212 p. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/141/2018/05/18/p/dre/pt/htm>

16. Ministério da Saúde. Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dcj>
17. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(10):2445–61.
18. Jacobs JJ. BONE GRAFTS AND THEIR SUBSTITUTES: UNDERSTANDING THE THREE Os. *Orthopaedic Proceedings*. 2017;99(SUPP\_7):55.
19. Kim RW, Kim JH, Moon SY. Effect of hydroxyapatite on critical-sized defect. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016 Dec;38(1):26.
20. Sakudo A, Ano Y, Onodera T, Nitta K, Shintani H, Ikuta K, et al. Fundamentals of prions and their inactivation (Review). Vol. 27, *International Journal of Molecular Medicine*. 2011. p. 483–9.
21. BBC. Vaca louca: por que novos casos no Brasil são menos graves que epidemia letal dos anos 1990 - BBC News Brasil [Internet]. 2021 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-58466749>
22. Governo UK. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) update (data to end of December 2021) [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/creutzfeldt-jakob-disease-cjd-surveillance-biannual-updates/creutzfeldt-jakob-disease-cjd-update-data-to-end-of-december-2021>
23. Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M. Printed in Great Britain Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. Vol. 80, *Journal of General Virology*. 1999.
24. Banco de Sangue Einstein. Condições para doar sangue [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.einstein.br/estrutura/banco-sangue/condicoes-doar-sangue>
25. Fundação Pró-Sangue. Fundação Pró-Sangue [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: [http://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/quem\\_ao\\_pode\\_doar.html](http://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/quem_ao_pode_doar.html)
26. Bebermeyer RD, Powell DF, Hobdell MH, Durban EM. Dental practice implications of prion diseases.
27. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. 2000.
28. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features.
29. O. Schaller. Validation of a Western immunoblotting procedure for bovine PrPSc detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE).
30. Kim Y, Rodriguez AE, Nowzari H. The Risk of Prion Infection through Bovine Grafting Materials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(6):1095–102.
31. Dormont D. How to Limit the Spread of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(8):521–8.

32. Geistlich. Geistlich Pharma do Brasil - Produtos substitutos ósseos [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.geistlich.com.br/dentistas/areas-relacionadas/qualidade-e-seguranca/produtos-substitutos-osseos/>
33. Prefeitura de São Paulo. Doença Priônica - Creutzfeldt-Jakob [Internet]. SINAN NET / Fundação SEADE. 2022 [cited 2022 Aug 25]. Available from: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia\\_em\\_saude/index.php?p=244862](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=244862)