

APLICAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS EM CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES: AVALIAÇÃO DO SANGRAMENTO (PARTE I)

APPLICATION OF PLATELET-RICH FIBRIN ON THIRD MOLAR SURGERY: EVALUATION OF THE BLEEDING (PART I)

Rafael Mício Santos Gonçalves*

Verbênia Silva Conceição*

Rafael Macedo Bezerra*

Vildeman Rodrigues de Almeida Junior**

Maria Cristina Teixeira Cangussu***

Sandra de Cássia Santana Sardinha****

Unitermos

Fibrina rica em plaquetas, Hemorragia, Dente Serotino

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da aplicação do coágulo leucoplaquetário na redução do sangramento após exodontias de terceiros molares mandibulares. **Materiais e métodos:** Foram incluídos na pesquisa pacientes saudáveis, não gestantes, entre 18 e 60 anos com indicação de extração bilateral dos terceiros molares inferiores. Os pacientes foram conduzidos para a coleta de sangue, seguida da centrifugação e obtenção do coágulo leucoplaquetário. Na sequência, procedeu-se o sorteio do lado a ser operado. Em seguida, definiu-se o grupo teste onde, após a extração, houve a colocação do coágulo e posterior síntese cirúrgica. O grupo controle correspondeu ao lado contralateral e não se utilizou o referido coágulo, apenas a síntese cirúrgica. **Resultados:** Foram avaliados doze sítios cirúrgicos, em seis pacientes, três do sexo feminino e três do sexo masculino. Após análise estatística com o teste do Qui-quadrado, comparativamente, entre os grupos teste e controle, para os três períodos pós-operatórios, não houve relevância estatística ($p=0,65$) com relação ao efeito do coágulo leucoplaquetário na diminuição do sangramento. **Conclusão:** O coágulo leucoplaquetário não se mostrou estatisticamente relevante na diminuição do sangramento pós-operatório de cirurgias de terceiros molares mandibulares para os períodos avaliados.

* Cirurgião-Dentista graduado pela UFBA

** Professor da UNIME e Doutorando em Odontologia e Saúde (UFBA)

*** Professora Associada da UFBA e Doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo

**** Professora Associada I da UFBA e Doutora em Clínica Odontológica na Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facia

Uniterms:

Platelet-rich Fibrin,
Hemorrhage,
Molar, third

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of the application of the leucoplaquetary clot in the reduction of bleeding after mandibular third molar extractions. **Methods:** The patients included were healthy, non-pregnant patients, between 18 and 60 years old with indication of bilateral extraction of the lower third molars. The patients were taken to the blood harvesting, followed by the centrifugation and the obtainment of the leucoplaquetary clot. Subsequently, the lot was drawn on the side to be operated. Then, the test group was defined, on which, after the extraction, the clot was placed and surgical synthesis was performed. The control group, corresponded to the opposite site and in the referred site the clot was not placed, therefor it was only sutured. **Results:** Twelve surgical sites, in six patients were evaluated, three females and three males, and, after statistical analysis with the Chi-square test, comparatively, between the test and control groups, for the three post-operative periods evaluated, there was no statistical relevance ($p=0,65$) in relation to the effect of the leucoplaquetary clot in the reduction of bleeding. **Conclusions:** The leucoplaquetary clot was not statistically relevant in the reduction of postoperative bleeding from third molar mandibular surgeries for the periods evaluated.

INTRODUÇÃO

O estudo das complicações resultantes das cirurgias de terceiros molares torna-se um campo que tem sido utilizado por múltiplos pesquisadores para desenvolvimento de biomateriais promotores da reparação¹.

O estudo dos derivados sanguíneos para cicatrizar ferimentos e estimular a reparação começou com o uso das colas de fibrina que é a forma ativada da molécula plasmática fibrinogênio, possui papel determinante na agregação plaquetária durante a hemostasia, uma vez que é transformada em um tipo de cola biológica capaz de consolidar o aglomerado de plaquetas inicial, desta maneira constituindo uma parede protetora ao longo das soluções de continuidade vasculares durante a coagulação^{2,3}.

As plaquetas são formadas na medula óssea a partir dos megacariócitos, são estruturas discoidais e desprovidas de núcleo, que uma vez ativadas desempenham papel fundamental para o início e manutenção da hemostasia por

conta da sua agregação no local da injúria e interações com os mecanismos de coagulação⁴.

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos, desenvolvida em 2006 por Choukroun³, é umas das quatro principais famílias de concentrados plaquetários. Considerado um coágulo sanguíneo otimizado e possuindo técnica simples, onde o sangue é coletado sem anticoagulantes e imediatamente centrifugado com forças moderadas durante um tempo determinado, separando assim um coágulo de fibrina fortemente polimerizado e contendo a maioria das plaquetas e metade dos leucócitos (em sua maioria os linfócitos) da amostra, das células vermelhas do sangue e do plasma acelular. Este concentrado tem a capacidade de liberar durante mais de sete dias moléculas chave da coagulação e reparo, além de fatores de crescimento⁵.

Embora a compreensão do processo hemostático em nível celular esteja incompleta, sabe-se que as plaquetas desempenham um

papel importante não somente na hemostasia, mas também na reparação⁶. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos clínicos da aplicação da fibrina rica em plaquetas em exodontias de terceiros molares

mandibulares, analisando sua participação na redução do sangramento e melhora da cicatrização pós-cirúrgica, especificamente, avaliando o índice de sangramento espontâneo após o procedimento supracitado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia da UFBA, com aprovação sob número CAAE 86007018200005024.

O estudo foi realizado no Departamento de Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia. A amostra do estudo consistiu de doze alvéolos em seis pacientes saudáveis, não gestantes, entre 18 e 30 anos, com indicação clínica e radiográfica de extração dos terceiros molares inferiores bilaterais, verticais ou mesio-angulados.

Os pacientes foram examinados clinicamente e os seus terceiros molares inferiores foram avaliados radiograficamente, através de radiografias panorâmicas. Aos pacientes foram então dadas, verbalmente e através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), todas as informações acerca do procedimento em questão e do estudo realizado, onde foram pontuados os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa. Após os esclarecimentos de quaisquer dúvidas, aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE e foram adicionados à amostra. Todas as cirurgias foram realizadas por 2 cirurgiões-dentistas experientes, especialistas em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial. Inicialmente, em período pré-operatório imediato, foi realizada a venopunção, obtendo-se assim 2 tubos de ensaios com sangue coletados à vácuo, que foram colocados diametralmente opostos em centrífuga Montserrat[®] Digital (LC-04P, ZENITH LAB CO., LTD - CHINA)

a 2600 rotações por minuto, por um período de 12 minutos, obtendo-se força de centrifugação de 400G. Posteriormente, os pacientes foram submetidos à extração do terceiro molar inferior, sendo que cada lado foi operado em tempos distintos e com intervalo mínimo de 15 dias entre cada cirurgia. Dessa forma, os sítios operados em cada paciente foram divididos aleatoriamente em 2 grupos de estudo. Em um deles, após a extração, foi realizada a síntese cirúrgica, definindo-o como grupo controle. O outro lado, no entanto, após a extração, recebeu o coágulo da PRF e, após isso, foi realizada a sutura, o que caracterizou tal lado como grupo teste (Figura 1). Após receberem rígidas instruções pós-operatórias e padronizado protocolo medicamentoso (Ibuprofeno 400mg e Dipirona monohidratada 1g), os pacientes foram orientados a ter a sutura removida em 7 dias pós-operatório. A avaliação do sangramento foi realizada através do índice de sangramento, pontuado de 0 a 3, onde o número 0 corresponde a ausência de sangue no alvéolo, 1 corresponde a presença de sangue cobrindo o alvéolo, 2 corresponde a presença de sangue extravasando o alvéolo e 3 corresponde a hemorragia intensa. O índice de sangramento foi observado e registrado imediatamente após a sutura, no pós-operatório de 48 horas e pós-operatório de 7 dias. O registro dos índices de sangramento foram observados para ambos os lados. A escolha do lado que recebeu a fibrina rica em plaquetas, ou seja, o lado teste, foi feita através de

sorteio antes do início do procedimento por um segundo pesquisador.

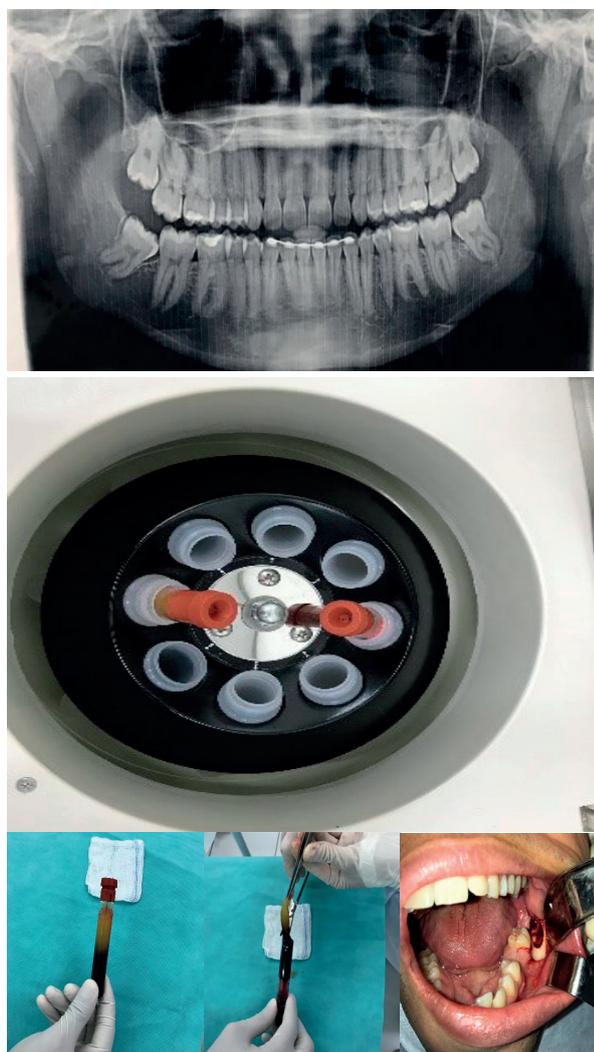


Figura 1. Utilização do coágulo leucoplaquetário. A, radiografia panorâmica demonstrando terceiros molares mesio-angulados. B, posicionamento dos tubos na centrífuga. C, Aspecto após a centrifugação e D, manipulação e corte da porção de interesse. E, aspecto do alvéolo pós-extração sem o coágulo.

O processo de obtenção do coágulo de fibrina rica em plaquetas ocorreu em local reservado imediatamente antes da cirurgia, com a coleta de sangue do paciente em condições de biossegurança asseguradas e com material descartável.

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo longitudinal, comparativo, *split-mouth* e descritivo que utilizou como instrumento o

uso de questionários com informações sobre o procedimento realizado, como o tempo de cirurgia, realização de osteotomia e material utilizado, odontossecação, acidentes cirúrgicos e infecção, além de notificação, em caso de necessidade, de medicação extra.

Todos os dados clínicos foram inseridos em uma planilha do Excel (Microsoft, Redmond, WA) e catalogados de acordo com a utilização do coágulo de leucoplaquetário relativo a cada paciente. Em um segundo momento, para determinar a relevância estatística da influência do coágulo na diminuição do sangramento através do índice de sangramento, foi utilizado o cálculo da frequência absoluta e relativa. Para testar as diferenças entre as proporções dos eventos foi utilizado o software Minitab® e aplicado o teste do Qui quadrado com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram avaliados 12 alvéolos de seis pacientes, sendo três do sexo feminino, com idade média de 23 anos (variando de 19 a 29 anos), com maior prevalência de terceiros molares mesio-angulados bilateralmente, onde observou-se os índices de sangramento com e sem o uso do coágulo de fibrina rica em plaquetas nos períodos de pós-operatório imediato, 48 horas e 07 dias pós-operatórios. Os pacientes 01 e 02 não compareceram à avaliação pós-operatória de 07 dias e o paciente 03 não compareceu ao pós-operatório de 48 horas. Os demais pacientes compareceram assiduamente às avaliações pós-operatórias.

Para o período pós-operatório imediato com o grupo teste o maior valor encontrado foi de 2 (presença de sangue extravasando o alvéolo), entretanto para o grupo controle o maior valor encontrado foi de 1 (presença de sangue cobrindo o alvéolo). Em ambos os grupos, teste e controle, para os períodos de 48 horas e 07 dias pós-operatórios, o único valor

encontrado foi de 0, que corresponde a ausência de sangue no alvéolo (Tabela 1).

Tabela 1 – Valores dos índice de sangramento nos períodos pós-operatórios, com e sem a utilização do coágulo leucoplaquetário.

UTILIZAÇÃO DO COÁGULO LEUCOPLAQUETÁRIO						
PA-CIEN-TE	SIM			NÃO		
	IME-DIATO	48H	7 DIAS	IME-DIATO	48H	7 DIAS
01	1	0	0	1	0	*
02	0	0	0	0	0	*
03	0	0	0	0	*	0
04	2	0	0	1	0	0
05	0	0	0	1	0	0
06	0	0	0	0	0	0

Os valores marcados com "*" correspondem aos momentos onde o paciente não retornou para avaliação.

Em termos percentuais, o índice 0 se expressou em 100% dos casos avaliados nos períodos de 48 horas e 07 dias pós-operatórios, tanto para o grupo teste quanto para o grupo controle. Entretanto, na avaliação pós-operatória imediata, o índice 0 se expressou em 66,67% para o grupo teste e 50% para o grupo controle. Para o índice 1, houve expressão em 16,67% dos casos do grupo teste e 50% dos casos do grupo controle em avaliação pós-operatória imediata, enquanto nas avaliações pós-operatórias de 48 horas e de 07 dias, para ambos os grupos, não foi expresso. Com relação ao índice 2, foi observado sua ocorrência em 16,66% dos casos em avaliação pós-operatória imediata no grupo teste, enquanto para o mesmo grupo teste nas demais avaliações pós-operatórias e para o grupo controle em todas as avaliações pós-operatórias o índice não foi expresso. Ainda, o índice 3 não ocorreu em nenhuma das avaliações, tanto para o grupo teste quanto para o grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores percentuais dos índices de sangramento avaliados para cada período pós-operatório para os grupos teste e controle.

ÍNDICE	SIM			NÃO		
	IME-DIATO	48H	7 DIAS	IMEDIATO	48H	7 DIAS
0	66,67	100	100	50	100	100
1	16,67	-	-	50	-	-
2	16,66	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-

Os locais onde não houve relevância percentual foram marcados com "-".

Comparativamente, entre os grupos teste e controle, para os três períodos pós-operatórios avaliados, não houve relevância estatística ($p=0,65$) com relação ao efeito do coágulo leucoplaquetário na diminuição do sangramento.

O paciente 02 cursou com infecção com 07 dias pós-operatórios no lado controle, sendo o único paciente que utilizou Amoxicilina 500mg como medicação. Também, os pacientes 04 e 05 cursaram com parestesia transitória do nervo alveolar inferior, sendo que, para o paciente 04 os sintomas ocorreram no lado controle e para o paciente 05 os sintomas ocorreram no lado teste, sem o coágulo leucoplaquetário e com o coágulo leucoplaquetário respectivamente.

DISCUSSÃO

A remoção dos terceiros molares tem se tornando cada vez mais importante para adolescentes e jovens adultos. Tendo como principais indicações pacientes com sintomatologia dolorosa presente associada às doenças dentais como cáries não restauráveis, patologias periapicais, pericoronarite e infecções odontogênicas, ou ainda pacientes com sintomatologia negativa e doenças ausentes, onde se emprega a remoção de modo profilático para pacientes esportistas ou militares,

com redução de destreza física, portadores de capacidade mental alterada, prévia à terapia medicamentosa (principalmente bisfosfonatos e anticoagulantes), antes de tratamentos (radioterapia e quimioterapia), e pacientes que serão submetidos à terapias imunomodificadoras⁷. Neste trabalho, o universo de participantes do estudo se constituiu de pacientes saudáveis, com indicação de extração dos terceiros molares inferiores bilateralmente, na maior parte dos casos por indicação ortodôntica e à maloclusão.

Sendo a hemorragia uma das complicações na cirurgia de terceiro molar mandibular⁸, constituindo o grupo das quatro mais comuns complicações da extração de terceiro molar, juntamente com a osteíte alveolar localizada, infecção e a parestesia⁹, torna-se importante a compreensão e análise dos fenômenos relacionados à tal situação em período pós-extração. Nesse contexto, a hemorragia pode ser categorizada, de acordo com o tempo em primária, onde o sangramento ocorre ao tempo da cirurgia; reacionária, que ocorre duas a três horas depois do procedimento; e secundária, até quatorze dias após a cirurgia¹¹. Para o estudo em questão, houve a observação do fenômeno da hemorragia primária, quanto a avaliação pós-operatória imediata, variando da presença de sangue cobrindo o alvéolo à presença de sangue extravasando o alvéolo. Contudo, não foram observados a presença de hemorragia reacionária e/ou secundária, uma vez que, nos períodos pós-operatórios de 48 horas e 07 dias não foi identificada a presença de sangramento. Nesta amostra, os resultados puderam ser observados até 48 horas pós-operatórias, visto que não se espera maiores sangramentos após tal período em pacientes como o da presente amostra (jovens, com boas condições gerais de saúde).

Assim, emerge o coágulo de fibrina rica em plaquetas (PRF) como um agente hemostático

ativo, de eficácia comprovada¹platelet-rich fibrin (PRF) e como nova geração entre os concentrados de plaquetas, cuja obtenção pode ser feita através de técnica simples, com coleta sanguínea na ausência de aditivos, tem se mostrado vantajoso em relação ao seu antecessor, o PRP (Plasma Rico em Plaquetas), uma vez que possui maior simplicidade de preparação e implementação. Também, por conta de sua estrutura fibrosa, pode reter um maior número de citocinas e fatores de crescimento em uma estrutura de fibrina tridimensional de apoio para a migração celular, que, nos tecidos, se dissolve mais lentamente que o PRP, formando posteriormente uma matriz sólida de fibrina, produtora, ao passo de sua degradação, de estimulantes diretos da migração dos neutrófilos^{12,13}. Os neutrófilos, por sua vez, no sítio da lesão, destroem as bactérias contaminantes através da fagocitose, combinada com a geração de radicais de oxigênio tóxicos e digestão enzimática¹⁴. No presente estudo, foi observado apenas um caso de infecção pós-operatória na avaliação de 07 dias em paciente com tempo operatório de 58 minutos e uso de alta rotação, onde não havia sido colocado o coágulo de fibrina rica em plaquetas. Para tratar a infecção, foi feita a prescrição de Amoxicilina 500mg, durante 07 dias.

As plaquetas desempenham grande papel não somente na hemostasia como também na regeneração do tecido lesado¹⁵. Após o dano tecidual, o sangue extravasa dos vasos e o processo de coagulação é ativado com as plaquetas, que são as primeiras células recrutadas no local de injúria e está envolvida na prevenção da perda de sangue e no engate do processo de reparação¹⁵. O citoplasma plaquetário contém muitos grânulos, cujo conteúdo é secretado ao tempo de sua ativação e implica concomitantemente na liberação de citocinas capazes de estimular a migração celular, a proliferação dentro da matriz de fibrina, além

dos primeiros estágios da reparação. Entre as citocinas liberadas das plaquetas destacam-se o fator de crescimento transformante beta (TGF β -1), fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGFs), fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF)⁴¹platelet-rich fibrin (PRF). Durante a avaliação dos grupos teste e controle não foram observados a presença de hemorragia intensa, o que corrobora para atestar a eficiência plaquetária dos pacientes avaliados. Assim, neste estudo, para a avaliação da diminuição do sangramento entre os grupos teste e controle, a análise estatística demonstrou não haver significância.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos através do índice de sangramento e mediante análise estatística, o coágulo leucoplaquetário não se mostrou relevante na diminuição do sangramento pós-operatório de cirurgias de terceiros molares mandibulares para os períodos avaliados. Tal desfecho deve ser observado sob o prisma da limitação em número da amostra e deve apontar para o desenvolvimento de mais estudos a respeito do tema de modo a agregar em embasamento científico no que concerne à ação hemostática da fibrina rica em plaquetas e leucócitos.

REFERÊNCIAS

1. Meehan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(6):360-5.
2. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
3. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part I : Technological concepts and evolution. 2006; 101(3): e37-44. [Acesso em: 10/06/2018. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(05\)00586-X/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(05)00586-X/fulltext)
4. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part II : Platelet-related biologic features. 2006;101(3): e45-50. [Acesso em: 10/06/2018. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(05\)00587-1/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(05)00587-1/fulltext)
5. Ehrenfest DMD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H, Zou D, Bernard J. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP , or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. *POSEIDO J*. 2013;1(1):17-27.
6. Varghese MP, Manuel S, Kumar L K S. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017 Jul;75(7):1322-9. [Acesso em: 01/02/2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.035>
7. Hyam DM. The contemporary management of third molars. *Aust Dent J*. 2018;63:S19-26.
8. Canellas JV do, S, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(9):1138-46. [Acesso em: 01/02/2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.04.006>
9. Bouloux GF, Oms F, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. 2007;19:117-28. [Acesso em: 15/05/2019.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088870>

10. McCormick NJ, Moore UJ, Meechan JG. Haemostasis Part 1: The management of post-extraction haemorrhage. Dent Update [Internet]. 2014;41(4):290–6. [Acesso em: 13/07/2018. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84902345067&partnerID=tZOtx3y1>
11. de Almeida Barros Mourão CF, Calasans-Maia MD, de Mello Machado RC, de Brito Resende RF, Alves GG. The use of platelet-rich fibrin as a hemostatic material in oral soft tissues. Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2018 Jun 26; [Acesso em: 03/07/2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29946892>
12. Nishimoto S, Fujita K, Sotsuka Y, Kinoshita M, Fujiwara T, Kawai K, et al. Growth Factor Measurement and Histological Analysis in Platelet Rich Fibrin: A Pilot Study. J Maxillofac Oral Surg [Internet]. 2015;14(4):907–13. [Acesso em: 02/07/2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12663-015-0768-3>
13. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. Clin Oral Investig. 2017;21(6):1913–27.
14. CLARK RAF. Fibrin and Wound Healing. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2006;936(1):355–67. [Acesso em: 03/07/2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x>
15. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczkowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2012;13(7):1153–62. [Acesso em: 03/07/2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740376>

Endereço para correspondência:

Rafael Mício Santos Gonçalves
Rua Pacífico Pereira, 457, Garcia, 40100170,
Salvador- BA.
E-mail: rafamicio@gmail.com