

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

ÉWERTON DANIEL ROCHA RODRIGUES

**Avaliação da reparação óssea após exodontias de terceiros molares inclusos com a
utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF)**

Camagibe-PE

2020

Éwerton Daniel Rocha Rodrigues

Avaliação da reparação óssea após exodontias de terceiros molares inclusos com a utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Universidade de Pernambuco, *Campus* Camaragibe como requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia com área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientador: Prof. Dr. Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos

Equipe de Pesquisa: Prof. Dr. Belmiro Vasconcelos, Profa. Dra. Andréia Pontual e Éwerton Daniel Rocha Rodrigues.

Camaragibe-PE

2020

Aos meus avós, a quem eu amo incondicionalmente e por quem tenho uma gratidão eterna.

AGRADECIMENTOS

Ab Initio, direciono meus agradecimentos ao Divino Ser Criador do céu e da terra, por tudo que me foi permitido realizar em tão exíguo tempo de vida;

Aos meus pais, especialmente à minha Mãe, Elizabeth, pelo amor dado, pela dedicação na minha criação e por ser um exemplo a ser seguido.

Aos meus avós Maria de Nazaré, Maria Rodrigues (*in memorian*) e Edmilson Francisco pelo amor dedicado a mim e por me ensinarem muito mais do que podem imaginar.

À Marília, minha namorada, pelos anos de companheirismo e de amor, pelo zelo e cumplicidade responsáveis pelo aperfeiçoamento da nossa essência que nos tornaram pessoas melhores. Por me apoiar em todas as minhas escolhas e por fazer menos amarga a saudade que vive em mim.

À minha família. Não poderia deixar de citar nominalmente o meu padrinho Edílson, a minha madrinha Eliane, as minhas tias Nalda e Nine (*in memorian*), a meus irmãos, primos, tios, que sempre torceram pelo meu sucesso.

Aos meus poucos e bons amigos. Vocês tornam o fardo da vida menos pesado.

Aos professores do programa de pós-graduação da FOP/UPE Carlos Lago, Emanuel Dias, Laureano Filho, Ana Cláudia, Emanuel Sávio e Ricardo Holanda.

Ao meu orientador, prof. Belmiro, pela oportunidade que me foi dada e pelos ensinamentos ao longo destes dois anos. Ao senhor, o meu respeito e minha gratidão.

Aos meus companheiros de pós-graduação, pelos momentos de convivência não apenas na universidade, mas principalmente fora do ambiente acadêmico. Obrigado pelo companheirismo e pela paciência.

Aos funcionários da Universidade de Pernambuco, em especial à equipe do bloco cirúrgico, sem vocês a minha pesquisa não seria possível.

Aos colaboradores dessa Pesquisa: Amanda Vasconcelos, Caroline Brigida, Rômulo Macedo e à profa. Andréia Pontual.

À Universidade Federal do Piauí, instituição na qual me formei e fiz residência.

A todos os pacientes que confiaram a mim o tratamento de sua doença, me possibilitando crescer não apenas profissionalmente, mas também como ser humano. Eu prometo utilizar todos os conhecimentos adquiridos através desta experiência com dignidade e consciente de que a

saúde do meu próximo é o meu objetivo principal. Essa aprendizagem não seria possível sem vocês.

A CAPES, sem a concessão das bolsas dessa instituição não seria possível a realização dessa pesquisa e a conclusão do mestrado.

À Universidade de Pernambuco, por fornecer as condições necessárias à realização desse estudo.

“em mim
eu vejo o outro
e outro
e outro
enfim dezenas
trens passando
vagões cheios de gente
centenas

o outro
que há em mim
é você
você
e você

assim como
eu estou em você
eu estou nele
em nós
e só quando
estamos em nós
estamos em paz
mesmo que estejamos a sós”

Contranarciso – Paulo Leminski

Resumo

Esse estudo avaliou a ação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) no processo de reparação de defeitos alveolares após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego e de boca dividida onde foram realizadas 44 exodontias em 22 pacientes. No lado experimental o alvéolo dentário foi preenchido com L-PRF antes da sutura, já no lado controle o alvéolo foi suturado sem nenhum tipo de preenchimento. Foram realizadas duas tomografias, uma imediatamente após a cirurgia e outra 90 dias após a exodontia. A reparação óssea foi avaliada através do software ImageJ / Fiji e utilizou-se o plugin BoneJ para avaliar os seguintes parâmetros morfométricos ósseos: volume ósseo, espessura trabecular (ET) e escala de cinza. No tocante a dor pós-operatória os pacientes foram avaliados através de uma escalada visual analógica (EVA) nos tempos de 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 e 72h no pós-operatório. Foram realizadas também 3 medidas faciais antes da cirurgia, no pós-operatório imediato, com 72h e com 7 dias para avaliação do edema. A cicatrização do tecido mole foi avaliada de acordo com o índice de Landry *et al.* Os resultados mostraram que na tomografia de 90 dias o alvéolo em que foi preenchido com L-PRF apresentou as maiores médias de espessura das trabéculas ($p < 0,001$), maior média de volume ósseo neoformado ($p < 0,001$) e maior média na escala de cinza ($p = 0,951$) quando comparados ao grupo controle. No tocante à variável dor, o grupo experimental demonstrou menores escores, com diferença estatisticamente significativa nos tempos de 6h ($p = 0.001$), 8h ($p = 0.001$), 16h ($p = 0.025$), 24h ($p < 0.001$), 48h ($p < 0.001$) e 72h ($p < 0.001$). Para a variável edema, no tempo de 72h observou-se uma média menor no lado que recebeu L-PRF ($p < 0,001$). O padrão de cicatrização dos tecidos moles foi melhor no lado que foi preenchido com L-PRF na avaliação de 3 dias ($p = 0.001$) e 7 dias ($p = 0.001$). Pode-se concluir que a utilização de L-PRF para o preenchimento de defeitos alveolares após a exodontia de terceiros molares mandibulares melhora a regeneração alveolar, a cicatrização dos tecidos moles e diminui os índices de dor e edema no pós-operatório.

Palavras-chave: terceiro molar, fibrina rica em plaquetas, regeneração óssea, dor.

Este trabalho foi escrito de acordo com as normativas Vancouver.

Abstract

This study evaluated the action of fibrin rich in platelets and leukocytes (L-PRF) in the process of repairing alveolar defects after extraction of lower third molars included. This is a prospective, double-blind, divided-mouth clinical trial in which 44 extractions were performed in 22 patients. On the experimental side, the dental socket was filled with L-PRF before suturing, on the control side, the socket was sutured without any type of filling. Two tomography were performed, one immediately after surgery and the other 90 days after extraction. Bone repair was assessed using the ImageJ / Fiji software and the BoneJ plugin was used to assess the following bone morphometric parameters: bone volume, trabecular thickness (ET) and gray scale. Regarding postoperative pain, patients were assessed using a visual analogue scale (VAS) at 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 and 72 hours in the postoperative period. 3 facial measurements were also performed before surgery, in the immediate postoperative period, with 72 hours and with 7 days for the evaluation of edema. Soft tissue healing was assessed according to the Landry et al. The results showed that in the 90-day tomography, the alveolus in which it was filled with L-PRF had the highest mean thickness of the trabeculae ($p < 0.001$), the highest mean new bone volume ($p < 0.001$) and the highest mean on the gray ($p = 0.951$) when compared to the control group. Regarding the pain variable, the experimental group showed lower scores, with a statistically significant difference in the times of 6h ($p = 0.001$), 8h ($p = 0.001$), 16h ($p = 0.025$), 24h ($p < 0.001$), 48h ($p < 0.001$) and 72h ($p < 0.001$). For the edema variable, at 72h there was a lower mean on the side that received L-PRF ($p < 0.001$). The soft tissue healing pattern was better on the side that was filled with L-PRF in the 3-day ($p = 0.001$) and 7-day ($p = 0.001$) evaluation. It can be concluded that the use of L-PRF to fill alveolar defects after extraction of mandibular third molars improves alveolar regeneration, soft tissue healing and decreases postoperative pain and edema.

Key-words: third molar, platelet-rich fibrin, bone regeneration, pain.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	100
2 REVISÃO DE LITERATURA	Erro! Indicador não definido.2
2.1 Reparo alveolar	122
2.2 Preservação pós-exodontia do rebordo alveolar	133
2.3 Concentrados plaquetários	144
2.3.1 Plasma Rico em Plaquetas (PRP).....	144
2.3.2 Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF).....	144
2.3.3 Fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF)	155
2.3.4 Fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável (i-PRF)	166
3 PROPOSIÇÃO	177
3.1 Objetivo Primário	177
3.2 Objetivo Secundário	177
4 MATERIAIS E MÉTODOS	188
4.1 Considerações bioéticas	188
4.2 Desenho e amostra do estudo	188
4.3 Estudo piloto e determinação da amostra	1919
4.4 Cegamento	2020
4.5 Preparo do L-PRF	20
4.6 Procedimento cirúrgico	23
4.7 Avaliação tomográfica	24
4.8 Avaliação clínica	25
4.9 Análise estatística	266
5 RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.7
5.1 Características demográficas e padrão de classificação dos terceiros molares	277
5.2. Análise descritiva e inferencial das variáveis estudadas	277
6 DISCUSSÃO	322
7 CONCLUSÃO	377
8 REFERÊNCIAS	388
APÊNDICES	455
ANEXO	499

1 INTRODUÇÃO

Os terceiros molares são os últimos dentes a erupcionarem e, por esta razão, possuem uma alta prevalência de impacção, variando entre 33 e 58,7%.^{1,2} É bem documentado na literatura que terceiros molares com impacção completa ou parcial estão associados a uma série de complicações, incluindo cistos, tumores, abscesso odontogênico, cáries, pericoronarite, dor, trismo, entre outros.²⁻⁴ Por estas razões, os terceiros molares impactados, sintomáticos ou não, são frequentemente indicados para exodontia. Fazendo com que este procedimento seja o mais comum na prática clínica do cirurgião buco-maxilo-facial.⁵⁻⁷

O período pós-operatório de uma exodontia de terceiro molar inferior incluso é frequentemente acompanhado por dor, edema, trismo e, menos frequentemente, osteíte alveolar, danos nervosos e sangramentos.^{2,8} Além de uma técnica cirúrgica bem planejada, outras estratégias têm sido adotadas para minimizar a resposta inflamatória e as complicações após a exodontia, como a utilização de métodos farmacológicos (corticoesteróides e anti-inflamatórios não-esteroidais) e concentrados sanguíneos.^{2,5,7}

Concentrados plaquetários têm sido utilizados para melhorar a cicatrização e potencializar a reparação óssea através da liberação de fatores de crescimento.² As plaquetas contêm altas quantidades de fatores de crescimento, como: PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) e TGFβ1 e β2 (fator de crescimento transformador β1 e β2).⁹ Estes fatores de crescimento são capazes de estimular a proliferação celular e promover a angiogênese.^{2,9}

Uma variedade de concentrado plaquetários foram descritos ao longo dos anos. Em 1998, Marx *et al.*¹⁰ introduziram na Odontologia PRP, obtido através da centrifugação dupla de sangue autógeno com a adição de anticoagulantes. Em 2001, Choukroun *et al.*¹¹ introduziram a segunda geração de concentrados plaquetários (L-PRF), produzido sem adição de anticoagulante. O L-PRF é obtido por um processo de centrifugação do sangue colhido do próprio paciente, sem a adição de quaisquer anticoagulantes ou ativadores de coagulação. Este é caracterizado pela presença de plaquetas, e seus fatores de crescimento, pela presença de leucócitos e suas citocinas, além de matriz de fibrina densa e complexa.^{2,6,8,9,11} Muitos estudos têm mostrado a aplicação do L-PRF em alvéolos pós-exodontia, no levantamento de seio maxilar e em defeitos periodontais.^{2,4-7,12,13}

Modificações nos protocolos de centrifugação foram realizadas no intuito de melhorar as propriedades dos concentrados sanguíneos e, conseqüentemente, a reparação tecidual. Nesse contexto, pode-se citar a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos Avançada (A-PRF) e a Fibrina

Rica em Plaquetas e Leucócitos Injetável (I-PRF). Enquanto o PRF é centrifugado a 2700 rotações por minuto (RPM) durante 12 minutos, o A-PRF é centrifugado a 1500 RPM por 14 minutos e o I-PRF a 700 RPM por 3 minutos.⁷⁻⁹

A liberação de fatores de crescimento, moléculas de adesão e citocinas pró e anti-inflamatórias, por até 7 dias atua na modulação da resposta inflamatória reparadora, aumentando a eficácia da regeneração tecidual, da angiogênese e da neovascularização e diminuindo a dor pós-operatória e o edema.^{5,6,8} Essas características fazem possível o uso deste biomaterial em procedimentos cirúrgicos bucais, como: cirurgia de terceiro molar, preservação do rebordo alveolar após exodontia, procedimento de levantamento do seio maxilar, reparo da fenda alveolar, tratamento cirúrgico da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação e tratamento de comunicações buco-sinusais.⁶

Apesar da literatura atual sugerir que o L-PRF pode melhorar a reparação quando utilizado em procedimentos cirúrgicos bucais, a efetividade clínica deste biomaterial em induzir a neoformação óssea em alvéolos pós-exodontia não está claramente estabelecida, o que justificou a necessidade da realização desta pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Reparo alveolar

Frente a uma lesão tecidual é iniciada uma resposta inflamatória com o objetivo de restaurar a homeostase. O processo de reparação depende de fatores como: magnitude da lesão, tipo de tecido lesado e da manutenção da estrutura prévia do tecido. Esse reparo pode acontecer por cicatrização ou regeneração. Neste último ocorrerá a substituição do tecido lesado por componentes teciduais idênticos àqueles que foram destruídos.¹⁴ O osso é um dos tecidos que, mesmo na vida adulta, possui um alto potencial de regeneração.^{15,16} Portanto, fraturas e pequenos defeitos ósseos reparam-se com a formação de novo tecido ósseo que possui características morfofuncionais idênticas à do tecido ósseo original.¹⁷ O reparo ósseo alveolar, que ocorre após uma exodontia, é um processo complexo e bem regulado, que envolve diferentes tipos celulares e culmina na formação óssea onde, antes, havia o dente.¹⁵

Logo após a exodontia, o alvéolo é preenchido por coágulo sanguíneo, células inflamatórias e plaquetas, que são responsáveis pela liberação de diversos fatores de crescimento. A formação de uma rede de fibrina ocorre rapidamente e, em seguida, ocorre uma invasão gradual de fibroblastos. Estes últimos se originam, principalmente, da diferenciação de células mesenquimais e mitose de fibroblastos preexistentes.¹⁸ Simultaneamente a estes eventos, há uma proliferação de capilares sanguíneos e ocorre, também, o aparecimento transitório de focos de infiltrado inflamatório, formando um tecido de granulação. Outra característica desse processo é a neovascularização, os novos vasos sanguíneos podem ser identificados no tecido de granulação e incorporados ao tecido ósseo neoformado.¹⁹ A fase de maturação do tecido conjuntivo se caracteriza pelo aumento das fibras colágenas à medida em que ocorre a diminuição da população celular e de vasos sanguíneos. É possível observar um aumento gradativo de osteoblastos e matriz óssea, seguido pela presença de osteoclastos responsáveis pela remodelação do tecido neoformado paralelamente à regressão do tecido conjuntivo. Quando o alvéolo dentário estiver completamente preenchido por um trabeculado ósseo espesso com canais medulares bem definidos, além da crista óssea formada, o processo de reparação alveolar é considerado completo.^{18,19}

O osso alveolar necessita dos estímulos funcionais gerados pela presença do elemento dentário no alvéolo para sua manutenção. Com a perda do elemento dentário inicia-se o processo de reabsorção óssea. Após a exodontia dentária inicia-se a mesma sequência de

eventos inflamatórios, de epitelização, de fibroplasia e de remodelação observados nas feridas de mucosa ou da pele.²⁰

Amler, Johnson e Salman²¹, e Amler²² estudaram o reparo alveolar em humanos e a partir desses trabalhos foi possível definir detalhadamente o processo de reparação. A sequência de eventos da reparação alveolar, observada nesses estudos, foi a seguinte: mesmo dia – homeostase e formação do coágulo sanguíneo que preenche o alvéolo; 2º e 3º dias: formação do tecido de granulação; 4º dia: substituição do coágulo sanguíneo por tecido de granulação e início da formação de tecido conjuntivo e epitélio; 7º dia: substituição do tecido de granulação por tecido conjuntivo e início da formação da matriz óssea; 20º dia: presença de tecido conjuntivo e matriz óssea com alguma mineralização; 40º dia: presença do tecido conjuntivo, osso neoformado com mineralização parcial e epitelização do alvéolo completa.^{21,22}

Uma das principais diferenças da reparação óssea de outras regiões do corpo para o reparo alveolar é que, neste último, mesmo finalizado o processo de reparação, o rebordo residual sofre remodelação catabólica ao longo da vida.²³

2.2 Preservação pós-exodontia do rebordo alveolar

Várias técnicas e materiais têm sido desenvolvidos com o propósito de limitar a reabsorção óssea alveolar²⁴, o que permitiria minimizar os tratamentos subsequentes e otimizar os resultados, sobretudo quando implantes osseointegráveis são planejados.²⁵ Os principais procedimentos são a cirurgia atraumática²⁶, o uso de membranas reabsorvíveis²⁷, o uso de implantes imediatos²⁸ e a utilização de materiais para o preenchimento do alvéolo.^{29,30}

Em um estudo realizado em humanos²⁰, após cirurgia minimamente traumática, 3 grupos foram avaliados: grupo sem retalho muco-periosteal e preenchimento do alvéolo com fibrina rica em plaquetas (PRF), grupo com elevação de retalho e preenchimento do alvéolo com PRF e grupo controle com preenchimento do alvéolo com coágulo. Observou-se que no grupo onde o retalho muco-periosteal foi elevado, os benefícios do PRF foram minimizados quando comparados ao grupo onde o retalho não foi realizado. Isso pode ser explicado pela redução do suprimento sanguíneo devido à elevação do retalho, que pode levar à morte celular e à necrose óssea.²⁰

A justificativa para a utilização de membranas absorvíveis é que estas preveniriam defeitos por minimizar a perda óssea horizontal e vertical, além de permitir uma melhor reparação interna do alvéolo.²⁷ Porém, para adaptação da membrana, há a necessidade de

elevação de retalho de espessura total, o que pode comprometer a vascularização e aumentar o grau de reabsorção alveolar.

Embora seja sugerido que a instalação de implantes imediatamente após a cirurgia seja capaz de neutralizar a reabsorção do rebordo alveolar, alguns estudos^{31,32} demonstraram que mesmo após a instalação imediata do implante, o rebordo residual continua sendo reabsorvido de forma semelhante ao alvéolo que foi preenchido por coágulo.

Como principais características de um biomaterial para preenchimento alveolar podem ser citadas: a biocompatibilidade, a capacidade de prevenir a reabsorção do rebordo e a permanência no alvéolo até que a reparação ocorra.^{27,33}

2.3 Concentrados plaquetários

2.3.1 Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

Em 1998, Marx *et al.*³⁴ introduziram na Odontologia o plasma rico em plaquetas (PRP), após realizarem um experimento comparando a reparação de enxertos de crista ilíaca para reconstrução mandibular. Neste estudo foram realizadas 38 reconstruções e em 19 o PRP foi utilizado. Marx *et al.*³⁴ demonstraram que a maturação e a densidade óssea foram maiores nos enxertos com PRP.

2.3.2 Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF)

Desde a primeira descrição de Choukroun¹¹, em 2001, a fibrina rica em plaquetas (PRF) tornou-se um importante adjuvante cirúrgico em procedimentos cirúrgicos bucais. De fato, somente após a publicação de cinco artigos importantes em 2006³⁵⁻³⁹, esse biomaterial ganhou atenção no campo da pesquisa odontológica.⁴⁰ Algumas das possíveis recomendações para o uso deste biomaterial em procedimentos cirúrgicos bucais incluem cirurgia de terceiro molar, preservação do rebordo alveolar após exodontia, procedimento de levantamento do seio maxilar, reparo da fenda alveolar, tratamento cirúrgico da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação e tratamento de comunicações buco-sinusais.⁴¹

O PRF é um concentrado de plaquetas de segunda geração produzido sem manipulação bioquímica do sangue e é constituído por três parâmetros-chave: primeiro, a presença de plaquetas e seus fatores de crescimento ativados que estão substancialmente embutidos na matriz de fibrina durante o processo de polimerização natural; segundo, a presença de leucócitos

e suas citocinas que contribuem para a ação anti-infecciosa e regulação imunológica no processo de cicatrização; terceiro, a densidade e organização complexa da arquitetura matricial de fibrina produzida por uma polimerização natural, sem a adição de qualquer agente anticoagulante ou geleificante.⁹

A forte arquitetura da fibrina distingue-a de outros tipos de concentrados de plaquetas, como o plasma rico em plaquetas (PRP). Essa matriz de fibrina parece ser responsável pela liberação lenta de fatores de crescimento durante o estágio de proliferação da cicatrização de feridas, por um período de 7 a 14 dias, e é composta por fibras finas com microporos que podem servir como suporte para migração e diferenciação celular.^{36,38,39} O PRF é um importante reservatório de numerosos fatores de crescimento para promover a angiogênese, como o fator de crescimento transformador β (TGF- β) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Existem ainda grandes quantidades de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs) nos α -grânulos de plaquetas, que atuam como um regulador essencial para a produção de colágeno e migração e proliferação de células mesenquimais.^{9,40}

2.3.3 Fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF)

Modificações do protocolo de centrifugação utilizando o “conceito de centrifugação de baixa velocidade” demonstraram que preparações mais novas de PRF (denominadas A-PRF) podem fornecer um aumento de plaquetas e granulócitos neutrofílicos dentro do plug de A-PRF e prolongar a liberação de certos fatores de crescimento. Além disso, a redução das forças de centrifugação permitiu a formação de uma matriz de fibrina menos densa e mais porosa quando comparado à matriz do L-PRF, o que facilitaria a penetração celular e a neo-angiogênese.⁴²

Kobayashi *et al.*,⁴³ observaram que o L-PRF e A-PRF liberaram uma quantidade total maior de fatores de crescimento quando comparados ao PRP ao longo de um período de 10 dias. Em um estudo visando caracterizar precisamente a liberação de fatores de crescimento durante um período prolongado, observou-se que níveis significativamente mais altos de fator de crescimento derivados das plaquetas AA (PDGF-AA) foram liberados do PRP quando comparados ao L-PRF e ao A-PRF em um período precoce (15 minutos), entretanto o PRP apresentou liberação significativa menor até o décimo dia. Além disso, o total de proteínas PDGF-AA acumuladas ao longo do tempo demonstrou que o PRP apresentou níveis significativamente mais baixos de 8 horas até 10 dias, enquanto níveis significativamente mais altos foram detectados para A-PRF de 1 a 10 dias quando comparado com PRP e PRF.

2.3.4 Fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável (i-PRF)

Devido à natureza líquida do PRP, esta formulação foi originalmente proposta para ser utilizada combinado com biomateriais ósseos. Porém, uma das desvantagens relatadas do PRP é o uso adicional de anticoagulantes, conhecidos supressores da cicatrização de feridas.⁴² Com o desenvolvimento pioneiro do conceito de centrifugação a baixa velocidade, introduziu-se uma nova formulação de PRF, através da qual uma forma líquida de PRF poderia ser obtida para fins injetáveis (i-PRF) sem o uso de anticoagulantes. Este novo concentrado de plaquetas não contém quaisquer anticoagulantes, mantém uma viscosidade líquida durante cerca de 15 minutos após a centrifugação e pode ser utilizado de maneira semelhante ao PRP, e ainda tem a vantagem adicional de formar um coágulo de fibrina pouco depois de sua utilização.⁴⁴⁻⁴⁶

No estudo *in vitro* realizado por Miron *et al.*,⁴⁴ observou-se que o PRP e o i-PRF demonstraram a capacidade de induzir a migração de fibroblastos gengivais humanos. Porém, o i-PRF induziu uma migração significativamente maior.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo Primário

Avaliar a ação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) no processo de reparação alveolar após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos.

3.2 Objetivo Secundário

Verificar as características demográficas da população submetida à cirurgia de terceiros molares inclusos e sua classificação.

Avaliar e comparar a qualidade e quantidade óssea por meio de tomografia de feixe-cônico, em alvéolos para os grupos estudados.

Verificar o papel do L-PRF na modulação à dor e edema no pós-operatório.

Verificar se o preenchimento do alvéolo com L-PRF influencia o padrão de cicatrização de tecido mole da ferida cirúrgica, bem como a profundidade de sondagem na distal do segundo molar.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Considerações bioéticas

Esse estudo iniciou após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (CAAE: 08330919.0.0000.5207) (Anexo A) e está de acordo com a Declaração de Helsink. Após a leitura de um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), todos os pacientes concordaram em participar deste estudo e assinaram o documento.

4.2 Desenho e amostra do estudo

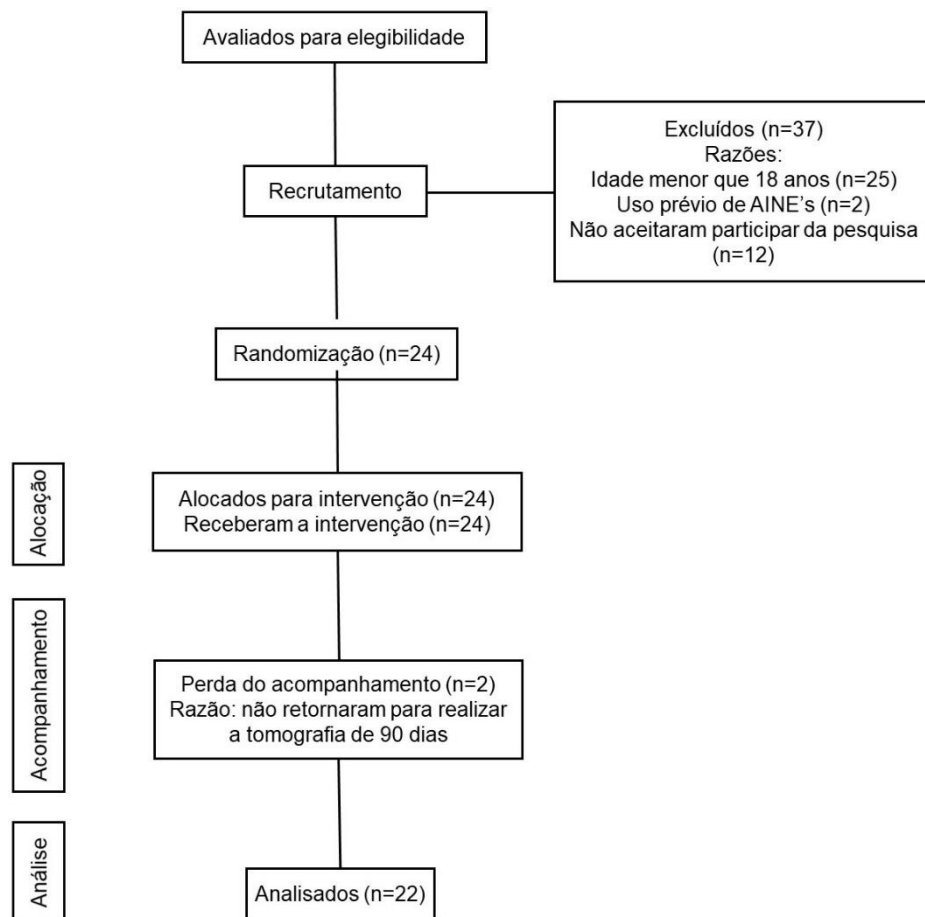
Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de boca dividida, conduzido entre março e outubro de 2019 no departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco. Os pesquisadores seguiram os requisitos para realização de ensaios clínicos de acordo com a declaração *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).⁴⁷ Um total de 61 pacientes foram inicialmente avaliados para esta pesquisa, trinta e sete não se adequaram aos critérios do estudo e quatro pacientes foram selecionados para intervenção como é possível observar no fluxograma (Figura 1). Dois pacientes não retornaram para as avaliações pós-operatórias e foram excluídos deste estudo, totalizando 22 pacientes na amostra final, tendo sido realizadas 44 exodontias.

Os critérios de inclusão: (1) ter idade entre 18 e 35 anos; (2) não apresentar nenhuma doença sistêmica; (3) não fazer uso de medicações que interferissem no procedimento no dia ou na semana prévia da pesquisa; (4) apresentar sítio cirúrgico sem sinais e sintomas de infecção; (5) aceitar participar do experimento; (6) apresentar os terceiros molares inferiores em posições semelhantes e (7) apresentar coagulograma com valores normais para a concentração plaquetária (150.000-4000.000/mm³). Grávidas ou lactantes, pacientes com histórico de alergia a qualquer medicamento utilizado no experimento, fumantes, pacientes que não participaram de todas as fases da pesquisa proposta e aqueles que não tivessem os segundos molares inferiores foram excluídos da amostra.

Um formulário de avaliação clínica pré-operatória foi elaborado e preenchido com informações como sexo, idade, condições gerais de saúde, contagem plaquetária e taxa de normalização internacional (INR) dos pacientes. Uma radiografia panorâmica foi usada para determinar a posição dentária de acordo com a classificação de Pell e Gregory⁴⁸ e Winter⁴⁹, além das características da forma radicular. Os terceiros molares inferiores foram extraídos no

mesmo tempo cirúrgico. Todos os pacientes receberam 4mg de dexametasona e 100mg de nimesulida⁵⁰ 1 hora antes do procedimento. O uso de antibióticos prévios à cirurgia não foi recomendado. Todos os pacientes receberam comprimidos de paracetamol 750mg para utilizar como medicação de resgate quando sentissem desconforto correspondente ao escore 3 da escala visual analógica.

Figura 1 – Fluxograma de recrutamento de pacientes para este estudo, de acordo com a declaração CONSORT.⁴⁷



Fonte: autor.

4.3 Estudo piloto e determinação da amostra

Dez pacientes (20 cirurgias) foram submetidos ao experimento com o objetivo de determinar o tamanho da amostra. Foi realizado o cálculo amostral considerando o desvio padrão das diferenças médias de edema em 72h e de dor em e 48h e 72h nos grupos experimental e controle. O tamanho do efeito foi obtido considerando um nível alfa de 0.05 e

um poder de 80%. Com base neste estudo inicial foi calculada uma amostra estimada de 16 pacientes. Foram adicionados 8 pacientes para evitar possíveis perdas amostrais.

4.4 Cegamento

A randomização acerca do lado experimental ou controle foi realizada através de um código de randomização gerado por computador (Microsoft Excel), de forma que o lado experimental foi preenchido com plugs de L-PRF e o lado controle não foi preenchido. Os dados da randomização foram mantidos em sigilo pelo cirurgião responsável. O paciente, o pesquisador responsável pelas avaliações clínicas e o radiologista responsável pelas análises tomográficas desconheciam os dados da randomização até a análise final do experimento. Um campo cirúrgico não transparente sobre os olhos foi utilizado para cobrir os olhos de todos os pacientes, permitindo assim o cegamento. Além disso, o cirurgião manipulou os alvéolos da mesma maneira, simulando a inserção do L-PRF em ambos os lados.

4.5 Preparo do L-PRF

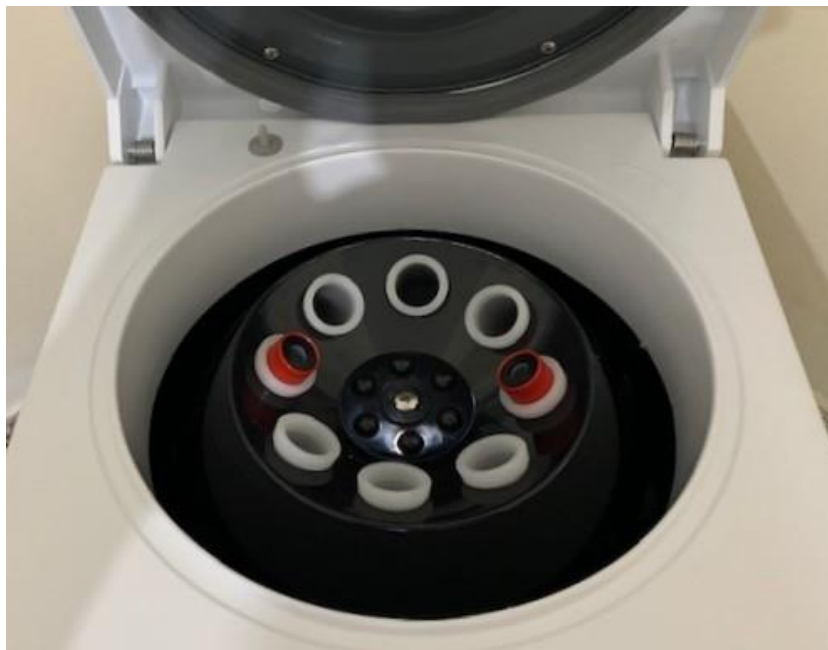
O L-PRF foi produzido de acordo com a técnica descrita por Dohan *et al.*³⁶ Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes de iniciar o procedimento cirúrgico (figura 2), em tubos de 10mL sem a utilização de anticoagulantes. Os tubos foram imediatamente centrifugados (figura 3) a 2700 rotações por minuto (RPM) (aproximadamente 400g) por 12 minutos em uma centrífuga Daiki DT4000 (figura 4). Para cada paciente foram produzidos 2 plugs de L-PRF, obtidos do meio do tubo (figura 5). A camada de plasma pobre em plaquetas que se acumula no topo do tubo foi descartada e a camada de células vermelhas foi cortada com o auxílio de uma tesoura íris reta.

Figura 2 – Coleta de sangue sendo realizada imediatamente antes do início da exodontia.



Fonte: autor

Figura 3 – Tubos posicionados na centrífuga.



Fonte: autor

Figura 4 – Centrífuga Daiki DT4000.



Fonte: autor

Figura 5 – Dois plugs de L-PRF obtidos por meio de centrifugação, conforme a descrição do processo por Dohanet *al.*³⁶



Fonte: autor.

4.6 Procedimento cirúrgico

Um único cirurgião operou todos os pacientes, sob anestesia local por bloqueio dos nervos alveolar inferior, bucal e lingual, bilateralmente. Todo o procedimento foi realizado em campo cirúrgico com um controle estrito da cadeia asséptica. Uma média de 2 tubetes de lidocaína 2% com epinefrina (1:100.000) foram utilizados. Uma incisão triangular da região do ramo mandibular até a região distal do segundo molar com uma incisão perpendicular no vestíbulo mandibular⁵¹ foi realizada, criando um retalho mucoperiosteal. Osteotomia e odontosseção foram realizados com instrumentos rotatórios e sob irrigação manual (soro fisiológico 0.9%). O dente foi extraído com o auxílio de elevadores e o sítio cirúrgico foi limpo através de irrigação com soro fisiológico.

O lado experimental foi preenchido com plugs de L-PRF antes da sutura final (figura 6) e o lado controle foi suturado com alvéolo preenchido com coágulo unicamente (figura 7). O retalho foi reposicionado e suturado com fio de seda 4-0 (Ethicon). A sutura foi removida 1 semana após a cirurgia. Todos os pacientes foram instruídos a manter uma dieta líquida e pastosa por 72h, realizar higiene oral e contactar o cirurgião em caso de qualquer complicação.

Figura 6 – Alvéolo preenchido com 2 plugs de L-PRF (grupo experimental).



Fonte: autor.

Figura 7 – Alvéolo preenchido com coágulo unicamente (grupo controle).



Fonte: autor.

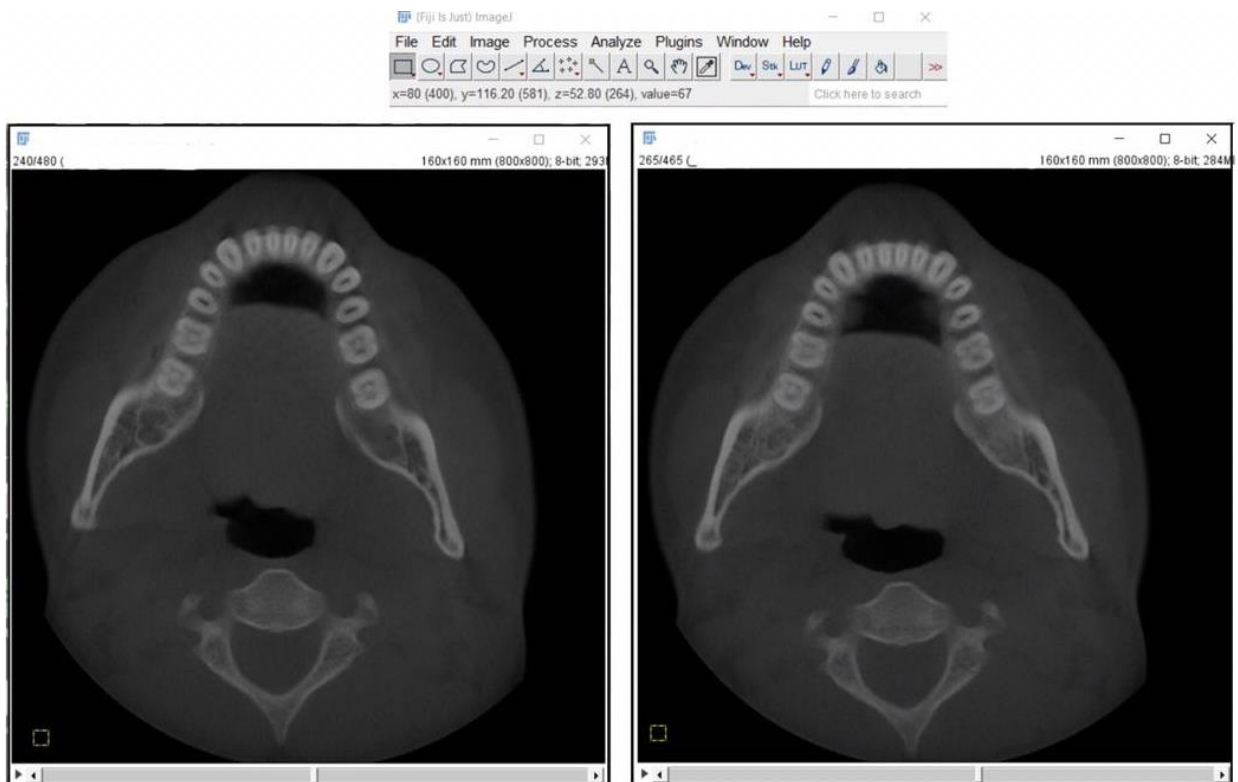
4.7 Avaliação tomográfica

As tomografias computadorizadas de feixe cônico (TCFC) foram adquiridas usando uma unidade i-CAT Next Generation (Imaging Sciences International, Pensilvânia, EUA), operando a 120 kVp, 5 mA, rotação de 360°, campo de visão (FOV) de 16 x 16 cm, tamanho de voxel de 0,2 mm e tempo de aquisição de 40s. Imagens de TCFC de cada paciente, obtidas imediatamente (T1) e três meses após a cirurgia (T2), foram exportadas para avaliação no software ImageJ / Fiji (Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, MD, EUA). Para garantir que os parâmetros ósseos da mesma região de interesse seriam comparados nos dois momentos, as imagens foram registradas com a ferramenta Registration / Rigid 3D. Um volume cilíndrico de interesse (VOI) (4 mm de diâmetro e 4 mm de altura) foi determinado sobre o osso medular, na base e no centro da cavidade dentária, tomando como referência a imagem obtida em T1. A padronização deste VOI foi alcançada com a função ROI Manager do software ImageJ / Fiji (Figura 8).

Posteriormente, todas as imagens foram convertidas em 8 bits e binarizadas usando o método de binarização automática "Moments".⁵²⁻⁵⁴ A partir disso, utilizou-se o plugin BoneJ para avaliar os seguintes parâmetros morfométricos ósseos: volume ósseo (VO), espessura trabecular (ET). Além disso, a média e o desvio padrão dos valores da escala de cinza dentro de cada VOI foram obtidos por meio da análise de histograma. Todas as medidas foram

realizadas pelo mesmo radiologista, que também foi cegado em relação à randomização dos grupos intervenção e controle.

Figura 8 – Imagem tomográfica pós-operatória imediata e pós-operatória de 3 meses exportada para exportadas para avaliação no software ImageJ / Fiji.



Fonte: autor

4.8 Avaliação clínica

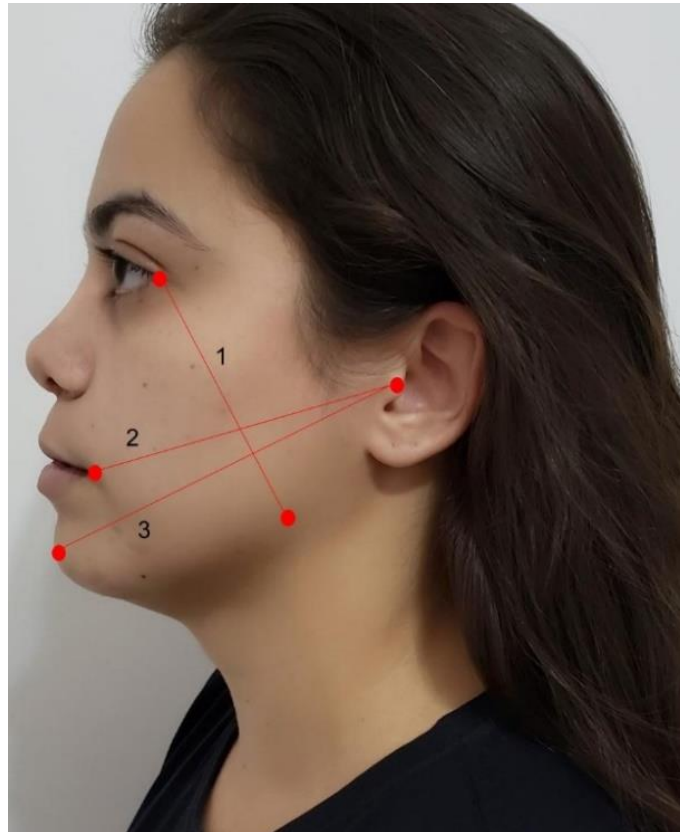
Os escores de dor foram avaliados através de uma escala visual analógica (EVA) com formato de régua, com uma pontuação de 0 a 10, em que zero correspondia à ausência de dor e 10 dor severa. Os pacientes foram instruídos a indicar a intensidade da dor 30 minutos após a cirurgia e então 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 e 72h no pós-operatório (Apêndice B).

Para quantificar o edema 3 medidas foram realizadas utilizando 3 pontos de referência⁵⁰: 1) canto do olho/ângulo mandibular, 2) tragus/comissura labial e 3) tragus/pogônio. As medidas foram realizadas no pré-operatório, após 72h e após 7 dias (Apêndice C). Para quantificar o edema foi realizada a soma dessas 3 medidas. A evolução do edema foi realizada através da subtração dos valores obtidos em 72h e 7 dias do valor obtido no pré-operatório (Figura 9).

Com o auxílio de uma sonda periodontal milimetrada, foi realizada a mensuração da profundidade da bolsa periodontal ao longo da distal do segundo molar em três pontos: disto-

vestibular, médio-distal e disto-lingual, conforme descrito por Kumar *et al.*⁵⁵ Essa sondagem foi realizada no sétimo dia de pós-operatório e 3 meses após a cirurgia (Apêndice C). No terceiro e no sétimo dia de pós-operatório foi realizada uma avaliação clínica para a qualidade de cicatrização dos tecidos moles de acordo com o índice de Landry⁵⁶.

Figura 9 – Pontos e linhas de referência na face para a mensuração do edema conforme descrito por Barbalho *et al.*⁵⁰



Fonte: autor.

4.9 Análise estatística

Para esse estudo, foram utilizadas medidas de tendência central (mínimo e máximo) e medidas de dispersão (média e desvio padrão). As variáveis quantitativas foram ainda avaliadas pelo teste Shapiro-Wilk para verificar a aderência à distribuição Normal, determinando assim os tipos de testes estatísticos a serem utilizados. Para comparação dos grupos foram usados o teste t de Student para amostras pareadas e o teste Wilcoxon. A análise dos dados foi realizada através do Software SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

5.1 Características demográficas e padrão de classificação dos terceiros molares

As características da população do estudo (médias aritméticas, desvio padrão e dados relacionados a sexo e idade) são mostrados na tabela 1. Os terceiros molares ($n = 44$) foram classificados de acordo com a classificação de Pell e Gregory⁴⁸ e Winter⁴⁹ em: 1B = 18 (37.5%), 1C = 14 (29.1%), 2A = 8 (16.6%), 2B = 2 (4.1%), horizontal = 6 (12.5%).

Tabela 1 – Características dos pacientes do estudo.

Variável	Valor
Nº de pacientes	22
Idade (anos)	
Média ± DP	22.04 ± 2.45
Variação	18-28
Sexo	
Homem	6 (27.27%)
Mulher	16 (72.73%)

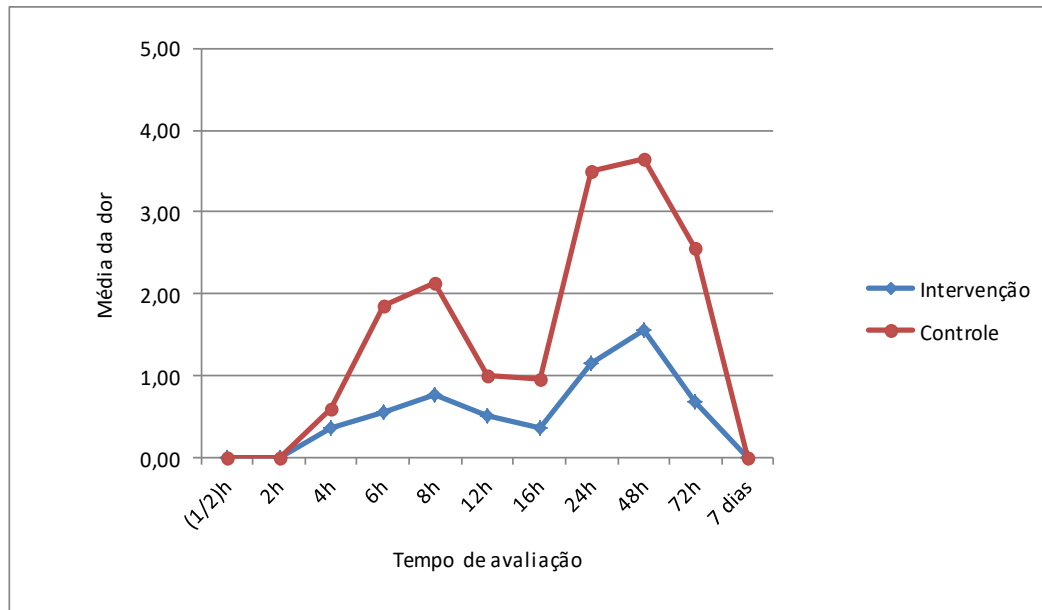
Fonte: autor.

5.2. Análise descritiva e inferencial das variáveis estudadas

Na Tabela 2 é possível observar os escores de dor entre o grupo controle e o grupo intervenção em diferentes tempos pós-operatórios. Os pacientes começaram a relatar dor a partir de 4 horas após a cirurgia, com os maiores escores de dor ocorrendo no segundo dia de pós-operatório e a partir daí reduzindo até o sétimo dia de pós-operatório (Gráfico 1). Diferenças estatisticamente significantes foram observadas nos tempos de 6h ($p = 0.001$), 8h ($p = 0.001$), 16h ($p = 0.025$), 24h ($p < 0.001$), 48h ($p < 0.001$) e 72h ($p < 0.001$) com o grupo controle apresentando os maiores escores de dor. No gráfico 1, são demonstrados os intervalos de dor no pós-operatório.

Na Tabela 3, é possível observar que os pacientes que tiveram o alvéolo preenchido com L-PRF apresentaram as menores médias de edema, com diferença estatisticamente significativa para a avaliação realizada 72 horas após a cirurgia ($p < 0.001$).

Gráfico 1 – Média da dor por tempo de avaliação.



Fonte: autor.

Na avaliação do tecido mole através do índice de Landry²⁴, observou-se que os pacientes do grupo L-PRF apresentaram as melhores médias de cicatrização no terceiro dia (2.23 – pobre) em relação ao grupo controle (1.73 – muito pobre) ($p = 0.001$). No sétimo dia de avaliação os pacientes do grupo experimental também apresentaram médias superiores em relação ao grupo controle (4.23 – muito bom) (3.18 – bom) ($p = 0.001$), respectivamente (Tabela 4). Entretanto, não foram observados defeitos periodontais na distal do segundo molar no sétimo dia e 90 dias após as exodontias de terceiros molares inclusos (sondagem ≤ 3 mm).

As medidas da espessura das trabéculas, do volume ósseo e da escala de cinza foram testadas através do coeficiente de correlação intraclasse. As variáveis mostraram confiabilidade excelente para todas as medidas, (> 0.970), (> 0.981) e (> 0.870) respectivamente. Na tabela 5, é possível observar que os pacientes do grupo experimental apresentaram as melhores médias de espessura das trabéculas ($p = 0.005$), volume ósseo ($p < 0.001$) e escala de cinza ($p = 0.975$).

Tabela 2 – Comparação dos escores de dor (EVA) entre o grupo L-PRF e controle em diferentes tempos pós-operatórios.

Avaliação	Grupo		Valor de p
	L-PRF Média ± DP Mediana (P25; P75)	Controle Média ± DP Mediana (P25; P75)	
30 minutos	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	**
2h	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	**
4h	0,36 ± 0,49 0,00 (0,00; 1,00)	0,59 ± 0,59 1,00 (0,00; 1,00)	p ⁽¹⁾ = 0,234
6h	0,55 ± 0,67 0,00 (0,00; 1,00)	1,86 ± 1,17 2,00 (1,00; 3,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
8h	0,77 ± 0,75 1,00 (0,00; 1,00)	2,14 ± 1,58 2,00 (0,75; 3,25)	p ⁽²⁾ = 0,001*
12h	0,50 ± 0,80 0,00 (0,00; 1,00)	1,00 ± 1,38 0,00 (0,00; 2,25)	p ⁽¹⁾ = 0,061
16h	0,36 ± 0,73 0,00 (0,00; 1,00)	0,95 ± 1,13 1,00 (0,00; 2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,025*
24h	1,14 ± 0,83 1,00 (0,75; 2,00)	3,50 ± 1,19 4,00 (3,00; 4,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
48h	1,55 ± 0,96 1,00 (1,00; 2,00)	3,64 ± 1,36 4,00 (3,00; 4,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
72h	0,68 ± 0,89 0,00 (0,00; 1,00)	2,55 ± 1,37 3,00 (1,75; 4,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
7 dias	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00; 0,00)	**

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido às frequências serem todas iguais a zero

(1) Através do teste Wilcoxon pareado

(2) Através do teste t-Student pareado

Fonte: autor.

Tabela 3 – Comparação das médias de edema entre o grupo L-PRF e controle.

Tempo de avaliação	Grupo		Valor de p
	L-PRF Média ± DP Mediana (P25; P75)	Controle Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Pré-operatório	64,62 ± 24,08 ^(A) 55,67 (44,83; 91,17)	64,41 ± 24,30 ^(A) 55,67 (44,92; 91,50)	p ⁽¹⁾ = 0,155
Pós-operatório imediato	67,35 ± 24,84 ^(B) 58,00 (47,58; 93,59)	68,04 ± 24,98 ^(B) 57,67 (48,50; 94,08)	p ⁽¹⁾ = 0,072
Pós-operatório 72 horas	70,85 ± 25,67 ^(B) 60,84 (50,58; 96,50)	73,83 ± 25,16 ^(C) 63,84 (53,84; 98,08)	p ⁽²⁾ < 0,001*
Pós-operatório 7 dias	64,71 ± 23,87 ^(A) 56,00 (44,92; 91,58)	64,76 ± 24,19 ^(A) 55,83 (44,84; 91,42)	p ⁽²⁾ = 0,832

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Wilcoxon pareado

(2) Através do teste t-Student pareado

Obs. Se as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre os tempos correspondentes

Fonte: autor.

Tabela 4 – Comparação das médias do índice de Landry²⁴ do grupo L-PRF e controle.

Avaliação	Grupo		Valor de p
	L-PRF n (%)	Controle n (%)	
3 dias			p⁽¹⁾ = 0,001*
Muito pobre	2 (9,1)	7 (31,8)	
Pobre	13 (59,1)	14 (63,6)	
Boa	7 (31,8)	1 (4,5)	
Muito boa	-	-	
Excelente	-	-	
7 dias			p⁽¹⁾ < 0,001*
Muito pobre	-	-	
Pobre	-	1 (4,5)	
Boa	2 (9,1)	16 (72,7)	
Muito boa	13 (59,1)	5 (22,7)	
Excelente	7 (31,8)	-	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Wilcoxon pareado.

Fonte: autor.

Tabela 5 – Medidas da espessura das trabéculas, do volume ósseo e da escala de cinza.

Variável	Avaliação	Grupo		Valor de p
		L-PRF Média ± DP Mediana (P25; P75)	Controle Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Espessura trabecular	Pós-operatório Imediato (T1)	1,55 ± 0,50 1,50 (1,16; 1,92)	1,51 ± 0,36 1,42 (1,25; 1,67)	p ⁽¹⁾ = 0,747
	Pós-operatório 90 dias (T2)	2,10 ± 0,48 1,96 (1,79; 2,52)	1,67 ± 0,35 1,65 (1,46; 1,82)	p ⁽¹⁾ = 0,005*
	T2 - T1	0,55 ± 0,51 0,66 (0,39; 0,82)	0,19 ± 0,29 0,30 (0,05; 0,40)	p ⁽²⁾ < 0,001*
Volume Ósseo	Pós-operatório Imediato (T1)	21,33 ± 8,12 20,68 (17,12; 23,66)	20,37 ± 3,85 19,54 (17,57; 23,78)	p ⁽²⁾ = 0,750
	Pós-operatório 90 dias (T2)	32,20 ± 9,91 30,84 (27,29; 33,95)	25,39 ± 4,23 25,04 (22,38; 29,70)	p ⁽²⁾ < 0,001*
	T2 - T1	10,87 ± 4,60 9,86 (6,72; 14,49)	5,20 ± 2,90 4,68 (3,25; 6,46)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Escala de Cinza	Pós-operatório Imediato (T1)	54,37 ± 6,38 55,16 (52,22; 58,35)	53,97 ± 6,79 54,96 (49,54; 57,76)	p ⁽¹⁾ = 0,665
	Pós-operatório 90 dias (T2)	72,53 ± 7,46 72,12 (67,51; 73,51)	72,59 ± 9,79 72,10 (66,83; 74,46)	p ⁽¹⁾ = 0,951
	T2 - T1	18,16 ± 9,29 17,99 (10,68; 23,76)	18,62 ± 12,47 14,72 (10,72; 22,01)	p ⁽²⁾ = 0,975

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student para dados pareados

(2) Através do teste Wilcoxon para dados pareados

Fonte: autor.

6 DISCUSSÃO

Exodontia dos terceiros molares é o procedimento frequentemente realizado na rotina clínica do cirurgião bucomaxilofacial o que foi verificado na demanda de pacientes operados nessa pesquisa.⁵⁶ Dor, edema e o trismo são comumente vivenciadas pelos pacientes no pós-operatório.^{5,7} Além disso, a presença e a remoção dos terceiros molares inclusos pode ter um impacto negativo no periodonto do segundo molar adjacente ao dente incluso, como presença de bolsa periodontal associada à perda de inserção.^{55,57} Por esses motivos supracitados, resolveu-se estudar o uso do L-PRF neste tipo de cirurgia, com vistas a ganhar volume ósseo com fins à possibilidade futura de reconstrução alveolar, bem como paralelamente estudar as variáveis dor, edema e cicatrização de tecidos moles e inserção periodontal.

A reparação tecidual alveolar, dentro desta o reparo alveolar, é um processo complexo e ordenado de eventos bioquímicos a nível celular e molecular, envolvendo numerosos tipos celulares, hormônios, fatores de crescimento e citocinas que culminam na restauração da integridade e da capacidade funcional tecidual pós-lesão.^{8,55,58} Vários tipos de materiais têm sido utilizados no preenchimento alveolar visando acelerar o reparo alveolar.⁸ A partir do reconhecimento dos fatores de crescimento presentes no sangue, especialmente nas plaquetas, iniciou-se uma era revolucionária no campo da medicina regenerativa. E o sangue humano passou a ser reconhecido como um potente biomaterial, com todas as qualidades dos enxertos autógenos.^{8,59}

Ross *et al.*⁶⁰ foram os primeiros a estudar e explorar o potencial dos fatores de crescimento contidos nas plaquetas. A partir dos estudos de Choukron *et al.*³⁹ e Dohan *et al.*³⁷ o L-PRF passou a ser apontado como uma fonte de células brancas do sangue e de plaquetas, sendo esta última responsável pela liberação de vários fatores de crescimento. A aplicação de concentrados plaquetários após a exodontia de terceiros molares tem sido descrita na literatura, e os resultados tem sido promissores.^{2,5,7,8,55,58,59} O L-PRF apresenta vantagens em relação à outros concentrados, como o plasma rico em plaquetas (PRP) por ser facilmente preparado e por não necessitar do uso de anticoagulantes.⁵ Assim, a rede de fibrina formada apresenta uma organização tridimensional homogênea que aumenta a incorporação de citocinas circulantes na malha de fibrina.³⁶ Além disso, alguns estudos^{43,61} observaram que o L-PRF apresenta uma liberação mais lenta e gradual ao longo do tempo dos fatores de crescimento em comparação ao PRP. No estudo em tela não foi possível fazer comparações entre os diferentes tipos de hemoderivados, dado que o interesse era conhecer todo o processo de aprendizado da técnica, bem como comparar o L-PRF com o reparo convencional.

Em uma pesquisa publicada na literatura⁹, demonstrou-se que o L-PRF contém 97% de plaquetas e mais de 50% de leucócitos dentro de uma rede de fibrina de alta densidade quando comparados ao sangue total.⁹ Kobayashi *et al.*⁴³ observaram que o PRF possui uma liberação de fatores de crescimento ao longo de 10 dias, com o pico de liberação 8 horas após sua preparação. No preparo do L-PRF, acontece a ativação plaquetária assim que estas entram em contato com a parede do tubo de ensaio, iniciando a liberação maciça de fatores de crescimento de citocinas. Esses produtos plaquetários são incorporados na matriz de fibrina e desempenham um papel significativo na modulação da inflamação. Os resultados desta pesquisa podem hipotetizar a redução na dor e edema pós-operatório nos seus períodos críticos e precoces, em que se observou que os pacientes sentiram um escore menor de dor a partir de 4h (sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos) e para os intervalos de 6, 8, 16, 24 e 72h com diferença significativa dos escores de dor em prol do grupo em que o alvéolo foi preenchido com L-PRF. Analisando também a tabela 3, verificou-se que no pico do edema entre os grupos (72h) houve uma melhora no grupo que teve o alvéolo preenchido com L-PRF.

Nesse estudo, foram observados menores escores de dor no lado experimental, em concordância com os estudos realizados por Kapse *et al.*⁸ e Kumar *et al.*⁵⁵ Também foi visto na revisão sistemática realizada por Al-Hamed *et al.*⁶ que de três estudos, dois mostraram redução estatisticamente significativa da dor pós-operatória. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por nós.

No tocante à variável edema, o estudo desenvolvido mostrou uma diminuição desse de maneira significativa em 72h em prol dos pacientes que fizeram uso do L-PRF ($p < 0,001$). Esses achados corroboram com o estudo de Afat *et al.*⁵ que observaram também menores mensurações do edema em relação ao grupo controle. Isso também se confirma nos estudos realizados por Kumar *et al.*⁵⁵ e Uyanik *et al.*⁶², respectivamente, p -valor = 0.022 e 0.006. Por outro lado, discordando dos nossos resultados He *et al.*² não verificou diferença estatisticamente significativa para avaliação do edema entre grupo controle e o grupo que recebeu L-PRF após a remoção dos terceiros molares no primeiro dia de pós-operatório. O mesmo não relatou resultados para 48h, encontrando diferença significativa para 72h ($p = 0.03$).² Considerando-se todos os artigos aqui revisados, podemos afirmar que o uso do L-PRF traz resultados significativos em relação à edema para 72h na cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos.

A exodontia de terceiros molares inclusos mesioangulados pode causar um defeito periodontal na região distal do segundo molar.⁶³ Em nosso estudo não foram observados defeitos periodontais na sondagem pós-operatória para ambos os grupos. Entretanto, esse resultado pode ter sido influenciado pelo tipo de inclusão dos terceiros molares da amostra.

Kumar *et al.*⁵⁵ avaliou a profundidade de sondagem na região distal do segundo molar 1 mês e três meses após a exodontia e observaram que o grupo que recebeu L-PRF apresentou as menores profundidades de sondagem para esses tempos estudados, mas essa diferença foi estatisticamente significativa apenas para avaliação de três meses.⁵⁵ Esses achados diferem dos de Ritto *et al.*⁶⁴ que não encontraram diferença estatisticamente significantes nos valores de sondagem do grupo controle e experimental, bem como o nosso estudo.

Ao ser estudado o índice de Landry para verificar a cicatrização tecidual no estudo em tela, encontrou-se resultados favoráveis no grupo em que foi utilizado L-PRF. Sabe-se que os leucócitos desempenham um papel fundamental na cicatrização das feridas devido à ação anti-infecciosa e à regulação imunológica pela secreção de citocinas imunes como a interleucina (IL) -1 β , IL-4 e IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).^{65,66} A fibrina pode formar uma matriz provisional, o que permite a invasão celular e a regeneração tecidual.⁶⁷ As plaquetas desempenham um papel fundamental na hemostasia e são uma fonte natural de fatores de crescimento como: PDGF, VEGF, TGF β 1 e β 2^{9,59} capazes de estimular a proliferação celular e de promover a angiogênese.^{2,9} O que pode explicar os resultados favoráveis na cicatrização de tecido mole obtidos em nosso estudo. Esses achados vão ao encontro dos encontrados na revisão sistemática realizada por Miron *et al.*⁶⁸, onde a maioria dos estudos demonstraram resultados favoráveis em relação ao reparo dos tecidos moles. Este indicador favorável também foi visto nos trabalhos de Yelamali *et al.*⁵⁹ e Singh *et al.*⁶⁹

No presente estudo, a metodologia utilizada avaliou as imagens através de tomografias de feixe cônico, em que se pôde verificar a espessura das trabéculas, o volume ósseo e a escala de cinza, com fins a verificar volume e densidade óssea após a reparação. Alguns ensaios clínicos^{8,55} realizaram uma avaliação radiográfica através de radiografias panorâmicas, diferentemente do nosso, embora nenhum dos autores tenham descrito o viés inerente a este tipo de radiografia, o que pode levar a interpretações errôneas visto que essas radiografias são menos precisas na avaliação de pequenos defeitos quando comparadas às tomografias computadorizadas.⁷⁰ Descobertas clínicas mudaram o paradigma de uma análise da qualidade óssea baseada apenas em densidade para uma avaliação estrutural do osso.⁵⁴ A qualidade de imagem cada vez melhorada da TCFC permite exibir padrões ósseos trabeculares, indicando que pode ser possível aplicar métodos de análise estrutural que são comumente usados em micro-TC e histologia.⁵⁴ Nesse sentido, os nossos achados demonstraram uma melhora significativa na espessura das trabéculas e no volume ósseo para o grupo em que o alvéolo foi preenchido com L-PRF. Encontrou-se também na literatura, a possibilidade do uso da cintilografia para estudar reparação alveolar realizados por Baslari *et al.*⁷¹ e Gürbüzler *et al.*⁷²

Os resultados não demonstraram aumento da atividade osteoblástica nos alvéolos preenchidos com L-PRF. Uma das possíveis explicações é que as citocinas e os fatores de crescimento presentes no L-PRF desempenham um papel secundário na sua bioatividade e que o L-PRF parece não aumentar a proliferação das células do tecido ósseo, mas sim favorecer a vascularização regional através da neoangiogênese.³⁹

Na revisão sistemática conduzida por Canellas *et al.*⁴⁰ sete ensaios clínicos foram incluídos na avaliação do reparo ósseo. Observou-se que o uso de L-PRF promoveu uma reparação óssea melhor, entretanto não foi possível realizar a metanálise devido à alta heterogeneidade metodológica.⁴⁰ Achados semelhantes aos da revisão sistemática conduzida por Miron *et al.*⁶⁸ concluíram que o L-PRF é capaz de preservar a densidade óssea e diminuir a taxa de reabsorção da parede vestibular após exodontias. Varghese *et al.*⁷³ avaliaram o potencial de reparo alveolar com a utilização do L-PRF através de escores da escala de cinza. Ainda foi observado que o grupo que recebeu o concentrado sanguíneo obteve os maiores escores, sugerindo uma maior densidade.⁷³ Resultados semelhantes aos encontrados por Ritto *et al.*⁶⁴ que também utilizaram a escala de cinza para avaliar a neoformação óssea e demonstrou que os alvéolos que receberam o L-PRF apresentaram os maiores escores.⁶⁴ No estudo em tela, observou-se que o alvéolo preenchido com L-PRF apresentou maiores níveis de escala de cinza em comparação ao lado controle, embora sem diferença estatisticamente significativa (p-valor = 0.951).

No nosso estudo foi possível observar na avaliação tomográfica que o lado preenchido com L-PRF apresentou as maiores médias de espessura das trabéculas, do volume ósseo e da escala de cinza com os dois primeiros parâmetros apresentando diferenças estatisticamente significantes. Nesse estudo, realizou-se uma avaliação das espessuras das trabéculas e do volume ósseo uma vez que a variabilidade do plano axial, a variabilidade entre os cortes axiais e um alto barulho da imagem tomográfica podem causar inconsistência na correlação entre a escala de cinza e a densidade óssea.⁵⁴ Pode-se hipotetizar que o preenchimento alveolar com L-PRF é importante na manutenção do volume ósseo para futura reconstrução com implantes. Naturalmente, não aplicável em áreas de exodontia de terceiros molares. Diferentemente do nosso estudo, Hauser *et al.*²⁶ trefinaram áreas onde foi realizada exodontia seguida do preenchimento com L-PRF e realizaram uma avaliação através de mCT do osso neoformado. Esses observaram um padrão de reparação óssea melhor, com melhora da microarquitetura e da qualidade intrínseca do osso, além da preservação da largura alveolar no grupo tratado com L-PRF em comparação ao controle.²⁶; que foi semelhante aos encontrados no estudo de Du Toit

*et al.*⁷⁴ Esses resultados não puderam ser comparados com os nossos em virtude de não ter sido realizado avaliação histológica por motivos éticos.

7 CONCLUSÃO

Baseado nos resultados apresentados, é possível concluir que:

1. O uso do L-PRF em alvéolos após exodontia de terceiros molares inferiores beneficiou a reparação óssea de forma significativa. Os alvéolos que foram preenchidos com este hemoderivado apresentaram uma maior espessura trabecular e um maior volume ósseo no pós-operatório de 90 dias em comparação ao grupo controle.
2. O L-PRF diminuiu significativamente os escores de dor e edema em comparação ao grupo controle.
3. O preenchimento alveolar com L-PRF melhorou o padrão de cicatrização dos tecidos moles no terceiro e sétimo dia pós-operatório.
4. O L-PRF não afetou a profundidade de sondagem distal ao segundo molar no pós-operatório de 90 dias.

8 REFERÊNCIAS

1. Celikoglu M, Miloglu O, Kazanci F. Frequency of agenesis, impaction, angulation, and related pathologic changes of third molar teeth in orthodontic patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:990-995
2. He Y, Chen J, Huang Y, Pan Q, Nie M. Local application of platelet-rich fibrin during lower third molar extraction improves treatment outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(12):2497–506.
3. Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronal tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int* 2001;32:633-8
4. Fernandes MJ, Ogden GR, Pitts NB, Ogston SA, Ruta DA. Incidence of symptoms in previously symptomfree impacted lower third molars assessed in general dental practice. *Br Dent J* 2009;207:210–9.
5. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(5):926-32
6. Al-Hamed FS, Tawfik MA, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(6):1124-35.
7. Caymaz M, Uyanik L. Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study. *Nigerian J Clin Pract* 2019;22(4):546-552.
8. Kapse S, Surana S, Satish M, Hussain SE, Vyas S and Thakur D: Autologous platelet-rich fibrin: Can it secure a better healing? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:8-18.
9. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010;81(4):546-55.
10. Marx RE., Carlson ER., Eichstaedt RM., Schimmele SR., Strauss JE., Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46
11. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. PRF: An opportunity in perio-implantology (in French). *Implantodontie* 2000;42:55-62.

12. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics and survival. *Implant Dent* 2009;18:220-229.
13. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: A 6-month study. *J Periodontol* 2009;80:244-252
14. Schmidt-Bleek K, Schell H, Schulz N, Hoff P, Perka C, Buttgereit F, et al. Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade. *Cell Tissue Res* 2012;347(3):567-73.
15. Lin Z., Rios HF., Volk SL., Sugai J V., Jin Q., Giannobile W V. Gene Expression Dynamics During Bone Healing and Osseointegration. *J Periodontol* 2011;82(7):1007-17.
16. Rodrigues MTV., Cardoso CL., Carvalho PSP de., Cestari TM., Feres M., Garlet GP., et al. Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing. *J Appl Oral Sci* 2011;19(3):260-8.
17. Al-Aql ZS., Alagl AS., Graves DT., Gerstenfeld LC., Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res* 2008;87(2):107-18.
18. Kanczler JM., Oreffo ROC. Osteogenesis and angiogenesis: The potential for engineering bone. *Eur Cells Mater* 2008;15:100-14.
19. Schipani E., Maes C., Carmeliet G., Semenza GL. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. *J Bone Miner Res* 2009;24(8):1347-53.
20. Araújo MG., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):212-8.
21. Amler MH., Johnson PL., Salman I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1960;61(1):32-44.
22. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol* 1969;27(3):309-18.
23. Jahangiri L., Devlin H., Ting K., Nishimura I. Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: a review. *J Prosthet Dent* 1998;80(2):224-37.

24. Buser D., Chen ST., Weber HP., Belser UC. Early implant placement following single-tooth extraction in the esthetic zone: biologic rationale and surgical procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28(5):441–51.
25. Hämmerle CHF., Araújo MG., Simion M. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(SUPPL. 5):80–2.
26. Hauser F., Gaydarov N., Badoud I., Vazquez L., Bernard JP., Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: A prospective randomized controlled study. *Implant Dent* 2013;22(3):295–303.
27. Lekovic V., Camargo PM., Klokkevold PR., Weinlaender M., Kenney EB., Dimitrijevic B., et al. Preservation of Alveolar Bone in Extraction Sockets Using Bioabsorbable Membranes. *J Periodontol* 1998;69(9):1044–9.
28. Paolantonio M., Dolci M., Scarano A., D'Archivio D., di Placido G., Tumini V., et al. Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *J Periodontol* 2001;72(11):1560–7129.
29. Anwandter A., Bohmann S., Nally M., Castro AB., Quirynen M., Pinto N. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *J Dent* 2016;52:23–9.
30. Suttapreyasri S., Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg* 2013;24(4):1088–94.
31. Botticelli, D., Berglundh, T. & Lindhe, J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol* 2004;31:820–828.
32. Sanz M., Cecchinato D., Ferrus J., Pjetursson EB., Lang NP., Lindhe J. A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(1):13–21.
33. Schropp L. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *J Prosthet Dent* 2004;91(1):92.
34. Marx RE., Carlson ER., Eichstaedt RM., Schimmele SR., Strauss JE., Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638–46.
35. 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. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2006;101(3):e37–e44.
36. 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. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2006;101(3):e45-50.
37. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e51-e55
38. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard MO., Schoeffler C., Dohan SL., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2006;101(3):56–60.
39. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part V : Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift 2006;101:299–303.
40. Canellas JVDS., Medeiros PJD., Figueredo CMDS., Fischer RG., Ritto FG. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(3):395–414.
41. Eshghpour M., Dastmalchi P., Nekooei AH., Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: A double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(8):1463–7.
42. Ghanaati S., Booms P., Orłowska A., Kubesch A., Lorenz J., Rutkowski J., et al. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *J Oral Implantol* 2014;40(6):679–89.
43. Kobayashi E., Flückiger L., Fujioka-Kobayashi M., Sawada K., Sculean A., Schaller B., et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig* 2016;20(9):2353–60.44.
44. Miron RJ., Fujioka-Kobayashi M., Hernandez M., Kandalam U., Zhang Y., Ghanaati S., et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig* 2017;21(8):2619–27.
45. Choukroun J., Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018;44(1):87–95.

46. 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.
47. Moher D., Hopewell S., Schulz KF., Montori V., Gøtzsche PC., Devereaux PJ., et al. ORIGINAL ARTICLE CONSORT 2010 Explanation and Elaboration : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):e1–37.
48. Pell GJ, Gregory BT: Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Dig* 1933;39 :330 – 8.
49. Winter GB: Principles of Exodontia as Applied to the Impacted Mandibular Third Molar: A Complete Treatise on the Operative Technique With Clinical Diagnoses and Radiographic Interpretations, St Louis, MO, American Medical Book Co, 1926
50. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rêbello HL, Lucena EE, de Araújo SQ. Effects of coadministered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:236–242
51. Jakes N, Bankaoglu V, Wimmer G, Eskici A, Pertl C. Primary wound healing after lower third molar surgery: Evaluation of two different flap designs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:7-12
52. Nascimento EHL, Fontenele RC, Santaella GM, Freitas DQ. Difference in the artefacts production and the performance of the metal artefact reduction (MAR) tool between the buccal and lingual cortical plates adjacent to zirconium dental implant. *Dentomaxillofac Radiol* 2019;48(8).
53. Panmekiate S., Ngonphloy N., Charoenkarn T., Faruangsaeng T., Pauwels R. Comparison of mandibular bone microarchitecture between micro-CT and CBCT images. *Dentomaxillofacial Radiol* 2015;44(5).
54. Pauwels R, Jacobs R, Singer SR, Mupparapu M. CBCT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable? *Dentomaxillofac Radiol* 2015;44:20140238.
55. Kumar N., Prasad K., Ramanujam L., Ranganath R., Dexith J., Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(6):1042–9.
56. Landry RG, Turnbull RS HT. Effectiveness of benzydamine HCL in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res Clinic Forums*. 1988; 10:105–118. 1988;1988. *Solid State Commun* 1988;10:105–18.

57. Pogrel MA, Swift JQ, Bonine FL, et al: White paper on third molar data. AAOMS, 2007. Disponível em: www.aaoms.org/docs/third_molar_white_paper.pdf. Acessado em 10/01/2020.
58. Ogundipe OK., Ugboko VI., Owotade FJ. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(9):2305–10.
59. Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14:410–6.
60. Ross R., Glomset J., Kariya B., Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71(4):1207–10.
61. Lucarelli E., Beretta R., Dozza B., Tazzari PL., O’Connell SM., Ricci F., et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cells Mater* 2010;20:13–23.
62. Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan I. Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. *Head Face Med* 2015;11:25.
63. Sammartino G., Tia M. Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Periodontal Defect Treatment After Extraction of Impacted Mandibular 2005;63:766–70.
64. Ritto FG, Pimentel T, Canellas JVS, Junger B, Cruz M, Medeiros PJ. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:1088–93.
65. Tonnesen MG., Feng X., Clark RAF. Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatology Symp Proc* 2000;5(1):40–6.
66. Gosain A., DiPietro LA. Aging and Wound Healing. *World J Surg* 2004;28(3):321–6.
67. Mazzucco L., Borzini P., Gope R. Platelet-derived factors involved in tissue repair- from signal to function. *Transfus Med Rev* 2010;24(3):218–34.
68. 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.
69. Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet rich fibrin: a novel approach for bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;11:430–4
70. Tsai P., Torabinejad M., Rice D., Azevedo B. Accuracy of cone-beam computed tomography and periapical radiography in detecting small periapical lesions. *J Endod* 2012;38(7):965–70.
71. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extrac-

tion sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(1): e111–6.

72. Gurbuzer B, Pikdoken L, Tunali M, Urhan M, Kucukodaci Z, Ercan F. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):980–9.

73. 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* 2017;75(7):1322–9.

74. Du Toit J., Siebold A., Dreyer A., Gluckman H. Choukroun Platelet-Rich Fibrin as an Autogenous Graft Biomaterial in Preimplant Surgery: Results of a Preliminary Randomized, Human Histomorphometric, Split-Mouth Study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2016;36:s75–86. Doi: 10.11607/prd.2749.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Convidamos V.Sa. a participar da pesquisa intitulada: AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA APÓS EXODONTIAS DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS COM FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (L-PRF): um ensaio clínico prospectivo sob responsabilidade do pesquisador Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos e sua equipe: Éwerton Daniel Rocha Rodrigues, orientado pelo Professor, Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos tendo por objetivo: avaliar o papel do L-PRF no processo de reparação óssea após exodontias de terceiros molares inferiores inclusos. Para realização deste trabalho usaremos o(s) seguinte(s) método(s): mensuração com fitas métricas de medidas faciais para avaliação do edema, medição da distância inter-incisal para avaliação do trismo, quantificação do trismo e edema pós-operatório, radiografias periapicais, tomografia pós-operatória. Os pacientes que serão submetidos à pesquisa, responderão aos itens dos questionários da ficha de avaliação clínica.

Esclarecemos que manteremos em anonimato, sob sigilo absoluto, durante e após o término do estudo, todos os dados que identifiquem o sujeito da pesquisa usando apenas, para divulgação, os dados inerentes ao desenvolvimento do estudo. Informamos também que após o término da pesquisa, serão destruídos de todo e qualquer tipo de mídia que possa vir a identificá-lo tais como filmagens, fotos, gravações, etc., não restando nada que venha a comprometer o anonimato de sua participação agora ou futuramente.

Quanto aos riscos e desconfortos; os riscos presentes nessa pesquisa constituem de infecção, edema, riscos inerentes à qualquer procedimento cirúrgico.

Há estudos clínicos que demonstram o benefício clínico da aplicação do L-PRF em alvéolos em detrimento de escassos relatos da possibilidade de ocorrer eventos não-desejáveis como os supracitados. Apesar dos benefícios descritos na literatura, não há registros sobre o “quanto” a aplicação do L-PRF pós-exodontia repercute na melhoria da reparação alveolar, sendo objetivo dessa pesquisa fornecer parâmetros clínicos baseados num ensaio clínico em que participarão indivíduos com terceiros molares inferiores em posições semelhantes.

É importante salientar que a realização desse tipo de cirurgia por profissionais especialistas e mestres em Cirurgia Bucomaxilofacial. Caso você venha a se sentir prejudicado, comunique ao pesquisador para que seja tomada a devida providência: Dispensa do paciente da pesquisa. Os benefícios esperados com o resultado desta pesquisa são: permitir a elaboração de parâmetros e diretrizes clínicas que permitam delinear estimativas confiáveis em relação à reparação óssea após aplicação alveolar do L-PRF e além de seus efeitos na minimização dos sinais/sintomas da inflamação (dor, edema e trismo), após cirurgias de terceiros molares.

O (A) senhor (a) terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si ou para seu tratamento (se for o caso); a garantia de que em caso haja algum dano a sua pessoa (ou o dependente), os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição

responsável inclusive acompanhamento médico e hospitalar (se for o caso). Caso haja gastos adicionais, os mesmos serão absorvidos pelo pesquisador. Nos casos de dúvidas e esclarecimentos o (a) senhor (a) deve procurar os pesquisadores (informar nome, endereço profissional e telefone do pesquisador responsável e de toda equipe). Caso suas dúvidas não sejam resolvidas pelos pesquisadores ou seus direitos sejam negados, favor recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco, localizado à Av. Agamenon Magalhães, S/N, Santo Amaro, Recife-PE, telefone (81)3183-3775 ou ainda através do e-mail comite.etica@upe.br.

Contato dos pesquisadores:

Prof. Belmiro C. E. Vasconcelos: (81) 98886-8677 / Éwerton Daniel Rocha Rodrigues: (81) 99660-1288

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida, exceto dados pessoais, em publicações e eventos de caráter científico. Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do(s) pesquisador (es).

Local: Data: / /

Assinatura do Sujeito (ou responsável): _____

Assinatura do pesquisador: _____

APÊNDICE C – Ficha de avaliação clínica

Nome: _____

Data de Nascimento ___/___/___ Idade: _____ Gênero: M () F ()

Endereço _____

Fone: (81) _____

LADO DIREITO:

Data ___/___/___

Avaliação do edema

Avaliação do Edema				
Pontos de Referência	Pré-op	POI	PO 48h	PO 7d
Distância(cm)doângulomandibularà asa do nariz (AM-NA)				
Distância(cm)doângulomandibularao mento (AM-Me)				
Distância(cm)dotrágus auricular à comissura labial (Tr-CL)				

LADO ESQUERDO:

Data ___/___/___

Avaliação do edema

Avaliação do Edema				
Pontos de Referência	Pré-op	POI	PO 48h	PO 7d
Distância(cm)doângulomandibularà asa do nariz (AM-NA)				
Distância(cm)doângulomandibularao mento (AM-Me)				
Distância(cm)dotrágus auricular à comissura labial (Tr-CL)				

Sondagem periodontal

Lado Direito

7 dias	M	C	D	90 dias	M	C	D

Lado Esquerdo

7 dias	M	C	D	90 dias	M	C	D

ANEXO

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE
PERNAMBUCO/ PROPEGE/



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA COM FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (L-PRF)

Pesquisador: Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08330919.0.0000.5207

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.312.096

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância para a prática clínica dos profissionais e a qualidade de vida dos usuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos forma anexados e estão em conformidade

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas. Os pesquisadores devem ao final da pesquisa anexar o relatório final com o encerramento da investigação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pleno acompanha o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1278270.pdf	13/04/2019 14:38:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_plataforma_brasil.docx	13/04/2019 14:36:50	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.docx	15/03/2019 22:45:50	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-010

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3183-3775

Fax: (81)3183-3775

E-mail: comite.etica@upe.br

UNIVERSIDADE DE
PERNAMBUCO/ PROPEGE/



Cronograma	Cronograma.docx	15/03/2019 22:43:09	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	04/02/2019 22:55:17	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia.jpg	04/02/2019 22:52:05	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_confidencialidade.jpg	04/02/2019 22:50:24	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Outros	Curriculo_pesquisador_participante.pdf	19/01/2019 18:48:08	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Outros	Curriculo_pesquisador_principal.pdf	19/01/2019 18:45:38	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS.docx	19/01/2019 18:34:31	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	19/01/2019 18:31:07	Ewerton Daniel Rocha Rodrigues	Aceito

Continuação do Parecer: 3.312.096

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

RECIFE, 08 de Maio de 2019

Assinado por:
CLAUDINALLE FARIAS QUEIROZ DE SOUZA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/nº

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-010

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3183-3775

Fax: (81)3183-3775

E-mail: comite.etica@upe.br