



Luís Eduardo Marques

Padovan

**IMPLANTE DE ADESIVO FIBRÍNICO (TISSUCOL[®])
EM ALVÉOLOS DENTAIS DE RATOS TRATADOS
COM VARFARINA SÓDICA APÓS IRRIGAÇÃO COM ÁCIDO
ÉPSILON-AMICOCAPRÓICO (EACA). ANÁLISE HISTOLÓGICA**

L_{uís} **E**_{duardo} **M**_{arques} **P**_{adovan}

IMPLANTE DE ADESIVO FIBRÍNICO (TISSUCOL[®]) EM ALVÉOLOS DENTAIS DE RATOS
TRATADOS COM VARFARINA SÓDICA APÓS IRRIGAÇÃO COM ÁCIDO ÉPSILON-
AMINOCAPRÓICO (EACA). ANÁLISE HISTOLÓGICA

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia do
"Campus de Araçatuba – UNESP", para obtenção do
grau de DOUTOR EM ODONTOLOGIA (Área de
Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-
Facial).

Orientador: Prof. Dr. Tetuo Okamoto

Araçatuba- Estado de São Paulo
2002

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da FOA / UNESP

P124i

Padovan, Luis Eduardo Marques
Implante de adesivo fibrínico (Tissucol®) em alvéolos dentais de ratos tratados com varfarina sódica após irrigação com ácido épsilon-aminocaprício (EACA). Análise histológica/ Luis Eduardo Marques Padovan. - Araçatuba : [s.n.], 2002
142 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2002

Orientador: Prof. Dr. Tetuo Okamoto

1. Alvéolo dental 2. Adesivo tecidual de fibrina 3. Ácido 6-amino-caprício 4. Warfarin

Black D7
CDD 617.6



Dados Curriculares

Luís Eduardo Marques Padovan

- Nascimento:** 06 de julho de 1971 - Marília / SP
- Filiação:** Luiz Padovan
Aparecida Marques Padovan
- 1989/1993:** Curso de Graduação
Faculdade de Odontologia de Marília – UNIMAR
- 1994/1995:** Estágio em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial na Universidade do Sagrado Coração de Jesus. USC-Bauru.
- 1997/1999:** Programa de Pós Graduação em Odontologia, Área de Concentração de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.
- 1995/2002:** Professor assistente das disciplinas de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do curso de Odontologia da USC - Bauru
- 1999/2002:** Programa de Pós Graduação em Odontologia, Área de Concentração de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, nível de Doutorado, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.



Dedicatória



Dedicatória

À Deus, por tudo

À memória de meu pai, responsável pela minha formação pessoal e profissional, o qual não mediu esforço em momento algum para que pudesse alcançar os meus objetivos e pelos incentivos e apoios constantes recebidos, que direcionaram todos os meus caminhos, oferecendo-me amor, carinho e compressão.

À minha mãe Aparecida, por me mostrar que a convicção e a persistência são fontes inesgotáveis de forças para realizarmos nossos sonhos. Por sua doação e desprendimento, por sua capacidade de abdicar de seus próprios sonhos para que os meus pudessem ser realizados. Por estar sempre ao meu lado, em todas as situações, amparando-me com seus gestos, preces e conselhos, fortalecendo minha fé e esperança na busca dos meus ideais

Agradeço à Deus pela generosidade de tê-los como meus pais.

À minha querida esposa Lia, pelo amor, carinho, dedicação, ternura, companheirismo, apoio e renúncia dedicados a mim, principalmente nos momentos que estive ausente durante a elaboração deste trabalho e permitindo que concluísse alguns de meus sonhos. Esposa, amiga, companheira de todos os momentos e mãe, transformou-se juntamente com a minha filha Gabriela a razão de ser de minha vida, são as responsáveis por todo meu entusiasmo e vontade de vencer.

À minha filha Gabriela, mesmo sem saber, alegra-nos e nos incentiva durante o pequeno e intenso período que está conosco. Impulsiona minha vida, fornecendo-me energia, amor e vontade de prosseguir.
Agradeço à Deus pela generosidade de tê-las na minha vida.

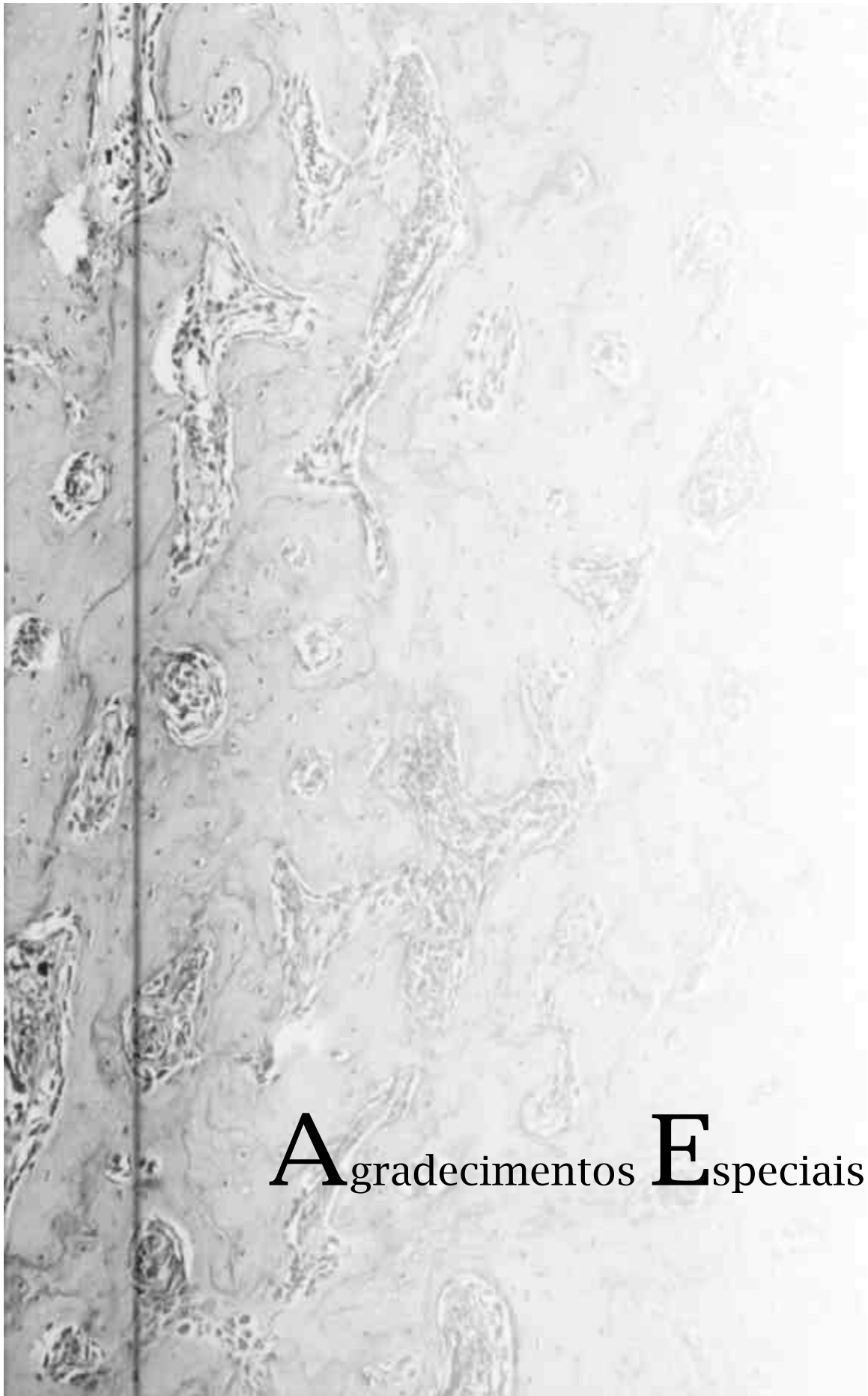
À minha irmã Silvia, por acreditar em mim, por me deixar trilhar meu próprio caminho, por me acompanhar em todo e qualquer trajeto. Exemplo de pessoa sensível, admirável, bondade, humana, imprescindível na minha formação e na minha vida. Orgulho-me de tê-la como irmã, devo a você minha eterna gratidão.

Ao meu sogro José Carlos e à minha sogra Maria Valentina, que desde o início me abraçaram como filho, a minha gratidão.

Aos meus cunhados Rachel e Celso, Marta e Carol, pela amizade e carinho.

Ao Professor Dr. Tetuo Okamoto, meu orientador, por quem tenho profunda admiração e consideração, pelo seu carinho, dedicação, orientação segura e criteriosa em todos os momentos deste trabalho; pelo apoio e incentivo à minha formação científica. Obrigado pelo seus conselhos e por tanta generosidade a mim concedida. Não tenho palavras para agradecer, a uma pessoa que tanto admiro.

Ao professor Dr. Hugo Nary Filho, exemplo de conduta e amizade, pelos ensinamentos e experiências transmitidos ao longo desses anos, que com sua inteligência e liderança, aliadas à experiência conseguida através de muita dedicação e seriedade no trabalho, ensinou-me como grande mestre, que com determinação, disciplina e desprendimento podemos alcançar nossos ideais.



Agradecimentos Especiais

Agradecimentos Especiais

Aos Profs. Aparício Fiuza de Carvalho Dekon, Roberto Yoshio Kawakami, Paulo Domingos Ribeiro Jr., Ricardo Falcão Tuler e Eduardo Gonzales, meus colegas de profissão e carreira docente dentro da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Facial da USC, pelo solicitude e auxílio na execução deste trabalho.

À Professora Mariza Akemi Matsumoto, pela sua dedicação, pelo seu respeito, pela sua amizade, pelo profissionalismo e contribuição valiosa neste trabalho. Meu sincero agradecimento.

À Professora Dra. Maria Cristina, pela amizade, apoio, sugestões e incentivo no decorrer do referido trabalho. Obrigado pelo desprendimento para a realização deste trabalho e pelos valiosos ensinamentos.

Aos Professores Dr. Idelmo Rangel Garcia e Dr. Osvaldo Magro Filho, pela orientação, compressão e apoio irrestritos a mim depositados, brindando-me com sua amizade e transmitindo inestimáveis conhecimentos durante todo o curso.

Ao Professor Dr. Sylvio de Campos Fraga, chefe da Disciplina de Endodontia da USC, acolheu-me como um filho ao chegar em Bauru, agradeço pelos seus conselhos e por tanta generosidade a mim concedida. Não tenho palavras para agradecer, a uma pessoa que tanto admiro.

À Professora Dra. Ivete Aparecida de Matias Sartori, pelo ensinamento transmitido e pela amizade com que me distinguiram.

À Irmã Marisabel Leite. Pessoa que tem dedicado toda a sua existência a amparar o próximo. Pessoa tão importante na minha vida profissional que me deu condições para poder realizar um sonho. Obrigado por ter acreditado em mim.



Agradecimientos



Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Marília - UNIMAR pela formação acadêmica.

À Faculdade de Odontologia da Universidade do Sagrado Coração, pela atenção e dedicação ao ensino e estímulos dados à capacitação de seus docentes.

Ao Departamento de Cirurgia da FOA - UNESP, na pessoa de coordenador do curso de Pós-Graduação Prof. Dr. Paulo Sérgio Perri de Carvalho, aos demais professores, funcionários e amigos, pelo convívio sempre agradável e pela disposição em auxiliar-me na execução desta meta.

Ao Professor Dr. Dejair Caetano do Nascimento do Departamento de Farmacologia da USC, pela paciência, amizade e compressão, meu muito obrigado pelo seu tempo e orientação na parte farmacológica deste trabalho.

À Daniela Barbosa Nicolielo, docente em análise clínica da USC, pela amizade, competência e responsabilidade pela orientação dos exames laboratoriais executados neste trabalho, obrigado pela disponibilidade e atenção nunca negadas.

A todos amigos Cleber Gustavo Rotoli Baldelin e família Edgar, Beto, Sérgio Gião, Alex Baldelin, Fernando, José Antônio, Rafael, Marcelo, Maurício, por tudo que representaram na minha vida, pela amizade, experiência e conselhos transmitidos.

Ao Professor Victor Prado Curvello do Departamento de Fisiologia da USC, meu estagiário, obrigado pelo empenho, dedicação e colaboração em toda a fase experimental da pesquisa. Continue com essa vontade e dedicação que o sucesso será uma questão de tempo.

Ao Sérgio Henrique Pereira Moura profissional responsável pelo Biotério da USC, pela amizade sincera, pela contribuição nunca negada. Muito obrigado.

Ao Prof. Luis Casati Alvares, chefe do Departamento de Odontologia da USC, pelo exemplo profissional, estímulo, orientação e amizade.

À Prof^a Claudia de Almeida Prado Piccino Sgaviolli, coordenadora clínica do curso de Odontologia da USC, pela amizade, apoio e incentivo.

Aos funcionários da Pós-graduação da FOA Marina Midori Sakamoto Kawagoi e Adélia Barreto Claro da Silva pelo convívio amigo e pela atenção que sempre manifestaram.

Ao Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada, aos técnicos de laboratório: Bernadete Maria Nunes Kimura, Gilmar Martins de Oliveira, Ilídio Teodoro e Maria Dirce Colli Boatto, pela ajuda na realização do presente trabalho.

Aos funcionários e amigos da Faculdade de Odontologia da Universidade do Sagrado Coração - USC agradeço pelo respeito e colaboração.

Aos funcionários e amigos do IOCP, pela amizade e pelos momentos que compartilhamos.

Aos meus amigos, estagiários Marcelo, Eduardo, Carlos Eduardo, Daniela, Fabiola, Tiago, Murilo, Michele e Verena, pela amizade, dedicação, pelos momentos e emoções compartilhados.

Aos meus amigos do Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial desta Faculdade: Adolfo Embaecher Filho, Alessandra Aranega, Cláudio Maldonado Pastori, Edgard Franco Moraes Júnior, Hugo Alexandre de Souza, Robson Henrique Reis, Samuel Porfírio Xavier, Sônia Regina Panzarini Barioni, Wesley Cabral Rocha.

Aos amigos professores da Faculdade de Odontologia da Universidade do Sagrado Coração - USC.

Aos funcionários da biblioteca da FOA - UNESP, Izamar, Cláudia, Cláudio, Helena, Luzia, Isabel, Maria Cláudia, Alexandra, Marina e Ivone, pelo carinho, atenção, não mediram esforços para realização deste trabalho. Alegria e disposição para nos atender e nos ajudar.

À Isabel Cristina Lui Poi pela importante colaboração.

À CNPQ pelos recursos financeiros.

À todos que direta ou indiretamente auxiliaram na elaboração deste trabalho.

Sumário

Lista de Figuras	15
Resumo.....	20
1 Introdução	23
2 Revisão da Literatura	29
1.1 <i>Processo de Reparo Alveolar</i>	29
1.1.1 Influência dos Fatores Sistêmicos no Reparo Alveolar	35
1.1.2 Influência dos Fatores Locais no Reparo Alveolar.....	45
3 Proposição	54
4 Material e Método.....	56
4.1 <i>Modelo experimental</i>	56
4.2 <i>Administração da Varfarina Sódica</i>	57
4.3 <i>Coleta de Sangue e Teste da Coagulação</i>	59
4.3.1 Avaliação da alteração na coagulação sanguínea.....	61
4.4 <i>Preparo e Manipulação das Substâncias empregadas no Procedimento</i>	62
4.4.1 Adesivo Fibrínico	62
4.4.2 Ácido epsilon-amino-capróico	66
4.5 <i>Procedimento Cirúrgico</i>	66
4.6 <i>Sacrifício dos animais e obtenção das peças</i>	69
4.7 <i>Processamento laboratorial e confecção de lâminas</i>	69
4.8 <i>Crítérios para análise estatística</i>	70
4.9 <i>Crítérios para análise histológica</i>	70
5 Resultado	72
6 Discussão	102
7 Conclusão.....	115
8 Referências Bibliográficas	117
Abstract.....	139
Anexo.....	142



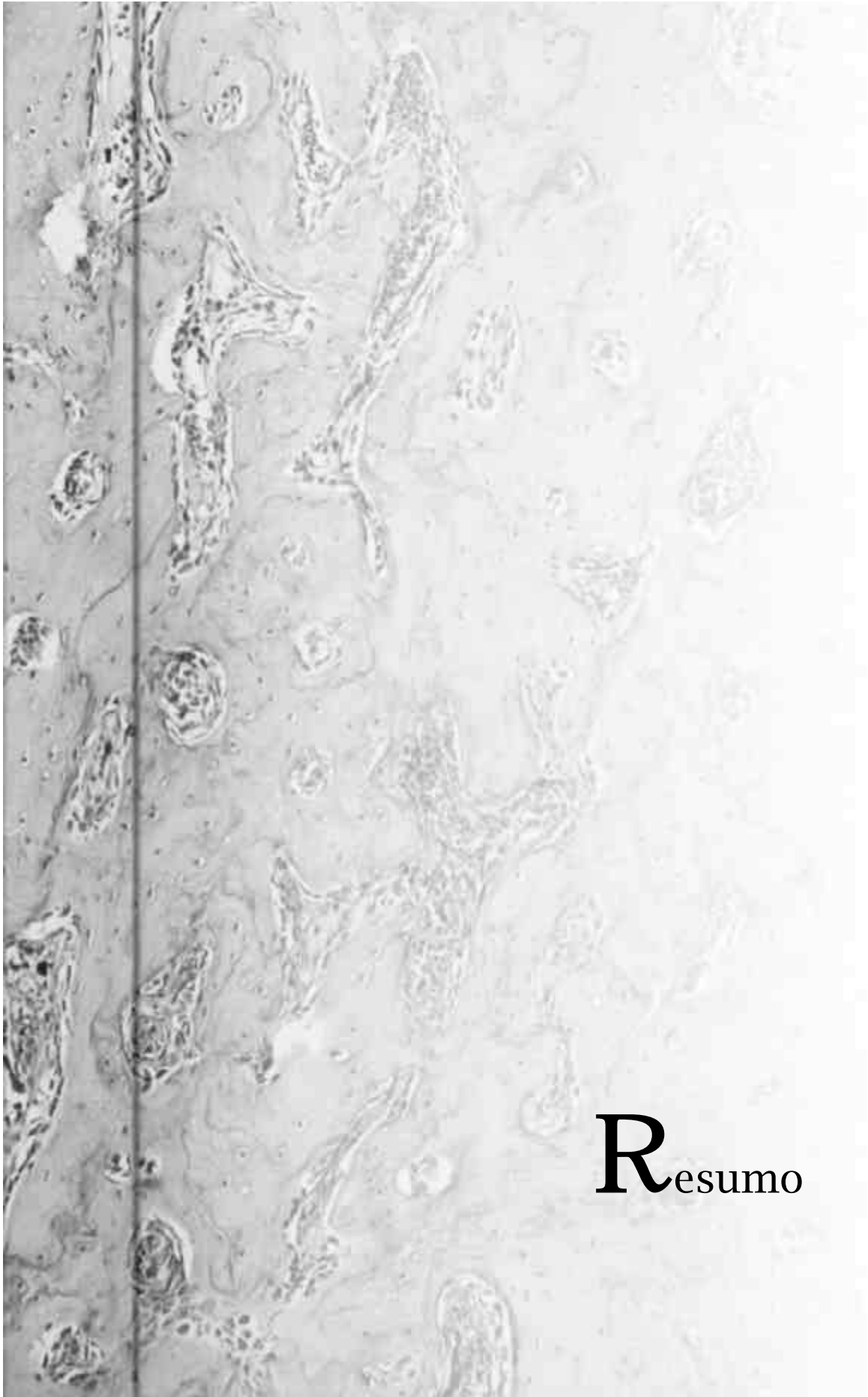
Lista de Figuras

Figura 1 -	Varfarina sódica.....	57
Figura 2 -	Preparo da solução de varfarina sódica.....	57
Figura 3 -	Solução diluída de varfarina sódica.....	58
Figura 4 -	Administração de varfarina sódica no rato.....	58
Figura 5 -	Coleta de sangue.....	60
Figura 6 -	Centrífuga FANEM.....	60
Figura 7 -	Trotoplastina cálcica.....	61
Figura 8 -	Aparelho Coagulator.....	61
Figura 9 -	Sistema adesivo fibrínico.....	62
Figura 10 -	Preparo da solução fibrogênio + aprotinina.....	64
Figura 11 -	Preparo da solução trombina + cloreto de cálcio.....	64
Figura 12 -	Sistema Duploject®.....	65
Figura 13 -	Preparo da solução a 5% de ácido epsilon-amino-capróico.....	66
Figura 14 -	Preparo da solução a 5% de ácido epsilon-amino-capróico.....	66
Figura 15 -	Sindesmotomia.....	67
Figura 16 -	Luxação.....	67
Figura 17 -	Extração.....	67
Figura 18 -	Incisivo Central extraído.....	67
Figura 19 -	Aplicação do adesivo fibrínico no rato.....	68
Figura 20 -	Irrigação do alvéolo do rato com solução 5% de ácido epsilon-amino-capróico e preenchimento com adesivo fibrínico.....	69
Figura 21 -	Irrigação do alvéolo do rato com solução 5% de ácido epsilon-amino-capróico e preenchimento com adesivo fibrínico.....	69
Figura 22 -	Grupo I (Controle) - 3 dias. Terço cervical em quase sua totalidade, acha-se preenchido por coágulo sangüíneo que mostra alguns macrófagos em seu interior H.E. Original 63X.....	75

Figura 23 -	Grupo I (Controle) - 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando, próximo ao remanescente do ligamento periodontal, discreto número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E. Original 63X.	75
Figura 24 -	Grupo I (Controle) - 3 dias. Epitélio da mucosa gengival mostrando discreta proliferação e o tecido conjuntivo subjacente apresentando alguns fibroblastos e capilares neoformados. H.E. Original 63X.....	76
Figura 25 -	Grupo II (Tissucol) - 3 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se praticamente ocupado por coágulo sangüíneo com alguns macrófagos em seu interior. H.E. Original 63X.....	77
Figura 26 -	Grupo II (Tissucol) – 3 dias. Treco médio do alvéolo notando-se, próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de moderado número de fibroblastos e capilares. H.E. Original 63X.....	77
Figura 27 -	Grupo II (Tissucol) - 3 dias. Epitélio da mucosa gengival exibindo discreta proliferação e o seu conjunto subjacente apresentando alguns fibroblastos e capilares neoformados H.E. Original 63X.....	78
Figura 28 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 3 dias. Terço cervical do alvéolo com discreto número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E. Original 63X. Grupo III (Tissucol/EACA) 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando, próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de numerosos fibroblastos e alguns capilares neoformados. H.E. Original 63X.....	79
Figura 29 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando, próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de numerosos fibroblastos e alguns capilares neoformados. H.E. Original 63X.....	79
Figura 30 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 3 dias. O epitélio da mucosa gengival mostrando discreta proliferação. H.E. original 63X.	80
Figura 31 -	Grupo I (Controle) - 7 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se ocupado por tecido conjuntivo neoformado com elevado número de fibroblastos. H.E. Original 63X.	81
Figura 32 -	Grupo I (Controle) - 7 dias. Terço médio do alvéolo com presença de pequenas trabéculas ósseas neoformadas com numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.....	81
Figura 33 -	Grupo I (Controle) - 7 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrimdo totalmente o alvéolo dental. H.E. Original 63X.	82
Figura 34 -	Grupo II (Tissucol) 7 dias. Terço cervical do alvéolo com tecido conjuntivo pouco organizado e exibindo moderado número de fibroblastos, macrófagos e linfócitos. H.E. Original 63X.....	83

Figura 35 -	Grupo II (Tissucol) 7 dias. O terço médio com pequenas trabéculas ósseas neoformadas e com numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.....	83
Figura 36 -	Grupo II (Tissucol) 7 dias. O epitélio gengival recobrindo parcialmente o alvéolo dental. H.E. Original 63X.....	84
Figura 37 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se praticamente ocupado por tecido conjuntivo neoformado rico em fibroblastos. H.E. Original 63X.	85
Figura 38 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Terço médio com a presença de delgadas trabéculas ósseas e numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.....	85
Figura 39 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Epitélio da mucosa gengival recobrindo o alvéolo dental e o conjuntivo subjacente apresentando moderado número de fibroblastos. H.E. Original 63X.	86
Figura 40 -	Grupo I (Controle) 15 dias. Terço cervical do alvéolo com trabéculas ósseas delgadas e irregulares. H.E. Original 63X.	87
Figura 41 -	Grupo I (Controle) 15 dias. Terço médio do alvéolo é mais organizado com trabéculas mais desenvolvidas. H.E. Original 63X.....	87
Figura 42 -	Grupo II (Tissucol) 15 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se preenchido parcialmente por trabéculas ósseas com osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.....	88
Figura 43 -	Grupo II (Tissucol) 15 dias. Terço médio do alvéolo apresenta trabéculas ósseas mais regulares. H.E. Original 63X.....	89
Figura 44 -	Grupo II (Tissucol) 15 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrindo na totalidade o alvéolo dental e o conjunto subjacente é bem desenvolvido com poucos fibroblastos. H.E. Original 63X.....	89
Figura 45 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. No terço cervical do alvéolo, a quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é maior. H.E. Original 63X.....	90
Figura 46 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. Terço médio apresentando tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.	91
Figura 47 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrindo totalmente o alvéolo dental.H.E. Original 63X.....	91
Figura 48 -	Grupo I (Controle) 21 dias. Terço cervical com alguns espaços ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.....	92

Figura 49 -	Grupo I (Controle) 21 dias. Terço médio com trabéculas ósseas espessas e bem organizadas. H.E. Original 63X.	93
Figura 50 -	Grupo II (Tissucol) 21 dias. Terço cervical com grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X. Grupo II (Tissucol) 21 dias. Terço médio com tecido ósseo bem desenvolvido com trabéculas espessas. H.E. Original 63X.	94
Figura 51 -	Grupo II (Tissucol) 21 dias. Terço médio com tecido ósseo bem desenvolvido com trabéculas espessas. H.E. Original 63X.	94
Figura 52 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 21 dias. Terço cervical com presença de trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.	95
Figura 53 -	Grupo III (Tissucol/EACA) 21 dias. Terço apical com presença de trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.	96
Figura 54 -	Grupo I (Controle) 30 dias. Terço cervical encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas. H.E. 63X.	97
Figura 55 -	Grupo I (Controle) 30 dias. Terço médio encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas. H.E. Original 63X.	97
Figura 56 -	Grupo II (Tissucol) 30 dias. Terço cervical com áreas de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.	98
Figura 57 -	Grupo II (Tissucol) 30 dias. Terço médio evidenciando trabéculas ósseas espessas e bem organizadas. H.E. Original 63X.	98
Figura 58 -	Grupo III (Tissucoal/EACA) 30 dias. O alvéolo dental encontra-se ocupado por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.	99
Figura 59 -	Grupo III (Tissucoal/EACA) 30 dias. O alvéolo dental encontra-se ocupado por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas H.E. Origina 63X.	100



Resumo



Resumo

PADOVAN, L. E. M. Implante de adesivo fibrínico (Tissucol®) em alvéolos dentais de ratos tratados com varfarina sódica após irrigação com ácido épsilon-aminocapróico (EACA). Análise histológica Araçatuba, 2002. 142p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial) Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" .

Resumo

este estudo avaliou-se o processo de reparo de feridas de extração dental após irrigação com solução a 5% de ácido epsilon-amino-capróico (EACA) e implante de adesivo fibrínico (Tissucol). Foram utilizados 60 ratos (Wistar), machos, com peso entre 250 gramas e 300 gramas e divididos em 03 grupos com 20 animais cada, onde foram realizados os seguintes procedimentos: No grupo I foi administrado 0,1 ml/100mg de peso corporal de solução salina a 0,9%, iniciando-se 06 dias antes da exodontia do incisivo superior direito e mantida a administração durante todo o experimento. No grupo II, os animais desse grupo receberam, iniciando-se 06 dias antes da exodontia, administração diária de 0,03ml de varfarina sódica sendo mantida durante todo o experimento. Após a exodontia do incisivo superior direito, seus alvéolos foram preenchidos com adesivo fibrínico. No grupo III, os animais desse grupo receberam os mesmos procedimentos dos animais do Grupo II e, após a exodontia, tiveram seus alvéolos irrigados com 5ml de solução a 5% de ácido épsilon-amino-capróico e também preenchidos com adesivo fibrínico (Tissucol). Em grupos de 04, os animais foram sacrificados aos 3, 7, 15, 21 e 30 dias pós-operatórios com inalação de éter sulfúrico. Em seguida ao sacrifício, a maxila direita foi separada da

esquerda, fixada em formalina, descalcificadas em solução de Morse em partes iguais e incluídas em parafina. Os cortes com 06 micrômetros de espessura foram corados pela hematoxilina e eosina para análise microscópica. Com base nos resultados obtidos, permitiram concluir que: 1) em todos os grupos a seqüência de fenômenos biológicos que compõem o reparo alveolar esteve presente, havendo diferença apenas em sua cronologia, sem reações exacerbadas dos tecidos, confirmando as características de biocompatibilidade dos materiais; 2) o grupo III (adesivo fibrínico + ácido epsilon-amino-capróico) se comportou de forma semelhante ao grupo I (controle) nos períodos finais da reparação alveolar, enquanto que o grupo II apresentou cronologia retardada em comparação aos outros grupos.

Palavras-chave: alvéolo dental; adesivo tecidual de fibrina; ácido 6-aminocapróico; varfarina sódica.



I

ntrodução

1 Introdução

Embora as condutas preventivas superem as curativas na prática odontológica, principalmente com a tendência da odontologia moderna buscar através de vários métodos e meios, a conscientização do cirurgião dentista e de seus pacientes na conservação do elemento dental, a exodontia ainda constitui um procedimento bastante freqüente na rotina diária de consultório, o que torna obrigatório o conhecimento do processo de reparo alveolar nas mais variadas situações.

Imediatamente após a avulsão do elemento dental, os mecanismos de hemostasia e fibrinólise competem para assegurar a reparação ordenada do alvéolo dental. Morfologicamente, este processo pode ser dividido em três fases (Rezende, 1991).¹¹⁷

- a) fase exsudativa: caracterizada pela formação adequado de fibrina;
- b) fase proliferativa: marcada pela proliferação fibroblástica e capilar;
- c) fase reparadora: evidenciada pela síntese de colágeno e ossificação.

Durante a fase exsudativa, com duração de aproximadamente 72hs, mecanismos intrínsecos e extrínsecos de coagulação ativam a protrombina em trombina, a qual, na presença de íons cálcio, não só hidrolisa o fibrinogênio em monômeros de fibrina,

como também ativa o fator XIII de coagulação. O fator XIII ou fator de estabilização de fibrina é responsável pela formação de ligações cruzadas covalentes entre os monômeros de fibrina (de tal modo a formar uma verdadeira rede de fibrina que facilita o crescimento fibroblástico) e entre o colágeno e a fibrina (Duckert & Nyman, 1978).⁴⁸ Além da liberação de vários mediadores, tais como, fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), fator de ativação de plaquetas (PAF), tromboxano, serotonina, adrenalina, e fatores do complemento.

Admite-se que distúrbios no processo de reparo alveolar estão presentes todas as vezes em que ocorrem alterações (de origem local ou sistêmica) na fase exsudativa, comprometendo a qualidade e a quantidade da rede de fibrina inicialmente formada (Rezende et al., 1997;¹¹⁹ Okamoto et al., 1994).⁹⁸ Grosso (1992)⁶⁴ ressalta a necessidade de uma adequada rede de fibrina para o desenvolvimento do tecido conjuntivo e formação do tecido epitelial.

Freqüentemente, o cirurgião-dentista se vê na contingência de submeter ao tratamento exodôntico um paciente sob medicação anticoagulante. A interrupção da terapia anticoagulante o expõe ao risco de tromboembolismo (Akbarian et al., 1968).³ Por outro lado, sem a interrupção da anticoaguloterapia as extrações dentais evoluem em prolongada hemorragia, que pode ser estancada mediante o uso de hemostáticos (Behrman & Wright, 1961;¹⁹ Vinckier & Vermylen, 1985),¹⁵¹ podendo ou não alterar a reparação da ferida (Vinckier & Vermylen, 1984).¹⁵⁰

Os mais usados anticoagulantes farmacológicos são a heparina, os indandione e os cumarínicos, cujo uso tem prevenido muitas mortes por trombose e

embolismo e tornou possível o desenvolvimento rápido das cirurgias cardiovasculares e processo de “bypass” extracorpóreo (Leavell & Thorup Jr., 1979).⁸¹

Dentre os cumarínicos, a varfarina sódica ou 3 (alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxycumarina é a droga mais amplamente usada no tratamento prolongado das desordens tromboembólicas e, também na terapia coadjuvante do tratamento de oclusão coronária (Brozovic, 1978).²⁵ Seus efeitos devem-se à propriedade de inibir a ação da vitamina K no fígado, impedindo a reação de carboxilação de fatores da coagulação (fatores II, VII, IX e X e proteínas anticoagulantes C e S) (Bell, 1974).²¹

A ação anticoagulante de todas as drogas nesta classe é semelhante, diferindo principalmente na potência e na sua duração. A ação da varfarina sódica é de 2 a 5 dias, com meia-vida variando de 20 a 60 horas, com média de cerca de 40 horas.

O Marevan® (Varfarina Sódica) é o protótipo do anticoagulante oral e o mais freqüentemente prescrito nos Estados Unidos, sendo que o produto é apresentado em comprimidos que contém 5 mg de varfarina sódica. Sua dose inicial é de 10-15 mg (2-3 comprimidos) por dia, variando em função da idade e do peso corpóreo e ajustada de acordo com os resultados dos testes de controle diário. Este anticoagulante oral está indicado na prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial, na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), infarto recorrente e de morte em pacientes com infarto agudo do miocárdio (Deykin, 1982)⁴⁶. Como consequência, tem-se aumento do tempo de protrombina, menor formação de trombina, diminuição da hidrólise do fibrinogênio e redução da rede de fibrina. Todos esses eventos concorrem no sentido

de prolongar a hemorragia subsequente ao rompimento de um feixe vascular.

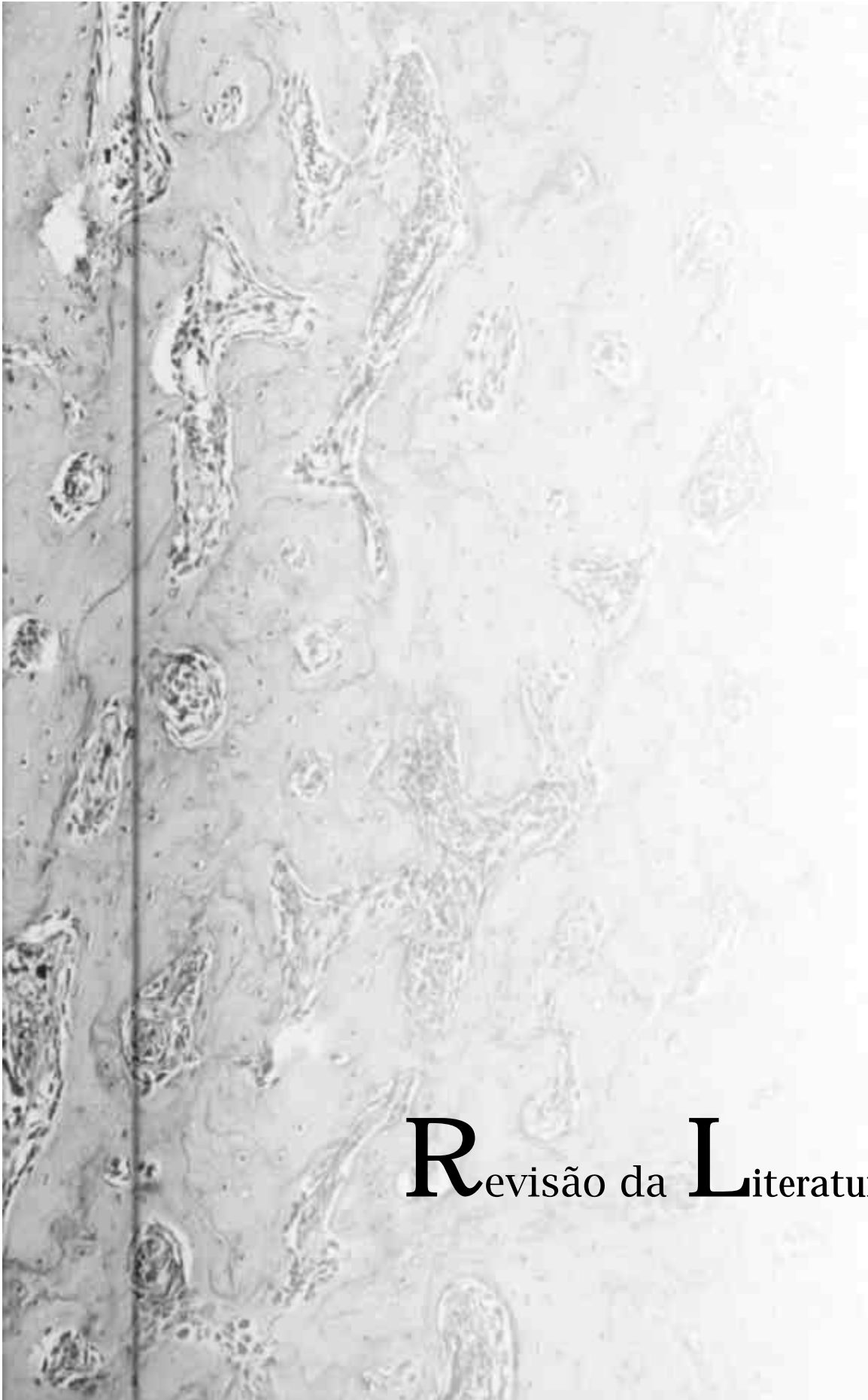
Na década de setenta os compostos altamente concentrados em fibrinogênio tornaram-se disponíveis, entre eles o adesivo fibrínico Tissucol[®], com o objetivo primário de controlar os sangramentos pós-cirúrgicos. O sistema adesivo fibrínico (Tissucol[®]), composto basicamente por fibrinogênio, aprotinina, fator XIII e trombina, tem sido utilizado em muitos campos da cirurgia como excelente auxiliar na hemostasia de tecidos duros e moles, e na cavidade bucal em diferentes situações clínicas quando há comprometimento do sistema hemostático.

A utilização deste material biológico dispensa a terapia profilática de reposição, através de concentrados plaquetários, e a suspensão da anticoagulação oral, além de reduzir a dose de fatores de coagulação a ser administrada (Baudo & Cotaldo, 1986).¹⁷ Para Rezende em 1991,¹¹⁷ a excelente tolerância tissular, aliada às propriedades hemostática, anti-séptica, adesiva e reparadora do Tissucol[®], falam a favor da utilização do material em alvéolos dentais em todas aquelas situações de comprometimento dos mecanismos de hemostasia e fibrinólise.

Duckert & Nyman (1978)⁴⁸ acreditam que a adesividade deste material se deve a ligações covalentes cruzadas entre a fibrina do adesivo e o colágeno presente nos tecidos. Estes autores também colocam que esta adesividade se intensifica na presença do ácido epsilon-aminocapróico. Este aminoácido sintético monoaminocarboxílico, demonstrou ser eficaz na inibição da conversão do plasminogênio em plasmina, em doses terapêuticas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em grandes doses este ácido exerce um efeito antiplasmínico

(Ablondi et al., 1959).¹ Devido a sua propriedade antifibrinolítica é amplamente indicado no tratamento de hemorragias reconhecidamente causada por aumento da fibrinólise, e nos pacientes em que há suspeita da intensificação deste mecanismo.

Com base nestes dados, considerando que na clínica cirúrgica, pacientes usando anticoagulantes buscam serviços profissionais para extrações dentais, exigindo cuidados especiais de ordem local e sistêmico, há necessidade de se provocar mínimo atraso do reparo alveolar. Justifica-se, assim, este estudo que visa avaliar, histologicamente, o processo de reparo de feridas de extração dental em ratos tratados com varfarina sódica, após irrigação com solução a 5% de ácido épsilon-amino-capróico (EACA) e implante de adesivo fibrínico (Tissucol®).



Revisão da Literatura

2 Revisão da Literatura

1.1 Processo de Reparo Alveolar

O estudo do reparo em feridas de extração dental foi iniciado por Euler em 1923,⁴⁹ ao publicar seus resultados clássicos sobre as alterações que ocorrem durante este processo em alvéolos dentais de cães. Desde então, outras pesquisas em cães (Clafin, 1936,³⁹ Huebsch & Hansen, 1969),⁷⁴ em ratos (Pietrokovski, 1967;¹⁰⁴ Åstrand & Carlsson, 1969;¹¹ Todo; 1968;¹⁴⁷ Johansen, 1970),⁷⁷ em porco (Johansen & Gilhuus-Moe, 1969),⁷⁸ em macaco (Simpson, 1969;¹³⁷ Pietrokovski & Massler, 1971)¹⁰⁵ e no homem (Amler et al., 1960;⁹ Amler, 1977)⁸ têm levado os pesquisadores a definir, cronologicamente, as reações teciduais desencadeadas no interior do alvéolo após a extração dental desde o seu completo preenchimento por sangue até a sua reparação óssea total.

Diferentes métodos têm contribuído para o estudo do processo de reparo alveolar como: a fluorescência microscópica (Åstrand & Carlsson, 1969),¹¹ a marcação radioativa (Todo, 1968),¹⁴⁷ as auto-radiografias (Johansen & Gilhuus-Moe, 1969,⁷⁸ Johansen, 1970)⁷⁷ e a histoquímica (Amler et al., 1960;⁹ Smith, 1975).¹³⁸ No

entanto, o método histológico ainda tem sido de grande relevância na maioria destes trabalhos (Clafin, 1936;³⁹ Amler et al., 1960;⁹ Åstrand & Carlsson, 1969;¹¹ Johansesn & Gilhuus-Moe, 1969;⁷⁸ Johansesn, 1970;⁷⁷ Huebsch & Hansen, 1969;⁷⁴ Smith, 1975,¹³⁸ Carvalho et al., 1983;³⁸ Okamoto & Fialho, 1990;⁹⁴ Devlin et al., 1996),⁴⁴ acompanhados ou não de outros métodos de estudo.

De acordo com Simpson (1960),¹³⁶ após a extração dental, a reparação normal do alvéolo prossegue passando basicamente por quatro estágios:

1. Preenchimento total do alvéolo por coágulo sanguíneo.
2. Proliferação celular (fibroblastos, células endoteliais e inflamatórias) para o interior do coágulo sanguíneo formando o tecido de granulação.
3. Gradual reposição do tecido de granulação por trabéculas ósseas.
4. Maturação e remodelação do osso neoformado no interior do alvéolo.

Todo (1968),¹⁴⁷ em seu estudo sobre a resposta proliferativa inicial do processo de reparação alveolar, observou que os fibroblastos e as células endoteliais migravam do periodonto gengival para as margens da ferida de extração dental e que tais células estavam presentes nos remanescentes do ligamento periodontal. Ao observar a proliferação periostal próxima às margens do alvéolo, verificou um aumento máximo de células lábeis um dia depois da extração e que estas se assemelhavam com osteoblastos e células progenitoras responsáveis pela formação óssea da região. Encontrou, ainda, uma grande porcentagem de células lábeis no tecido de granulação no fundo do alvéolo e no

tecido fibroso da gengiva palatina próximo às margens da ferida, no 4º. dia pós-operatório, levando-o à conclusão de que a resposta inicial da extração dental não está limitada ao alvéolo e à gengiva próxima às suas margens, pois o osso alveolar, por si só, também possui um importante papel durante o reparo da ferida de extração dental. O epitélio apresentou-se totalmente proliferado no 5º. e 6º. dias, aproximadamente.

Åstrand & Carlsson, (1969)¹¹ observaram em alvéolos de ratos que aos 2 dias estes se encontravam centralmente preenchido por coágulo sangüíneo e perifericamente por um novo tecido conjuntivo em organização. Aos 7 dias os autores já observavam uma neoformação óssea presente em grande parte do alvéolo, estando este totalmente preenchido por osso aos 16 dias. Aos 22 dias, os autores não conseguiram distinguir o limite entre o osso neoformado e a parte alveolar. Com relação ao epitélio, este se encontrava totalmente proliferado no 7º. dia após a extração dental.

Células lábeis do tecido conjuntivo e de origem endotelial foram identificadas em grande número nas fibras remanescentes do ligamento periodontal ainda presentes nas paredes alveolares (Johansen, 1970).⁷⁷ Tais fibras foram anteriormente observadas por Johansen & Gilhuus-Moe (1969),⁷⁸ os quais não notaram qualquer tipo de mudança degenerativa destas estruturas durante a reparação alveolar.

Johansen (1970)⁷⁷ acreditou ser possível que a proliferação de células endoteliais, adventícias e sangüíneas mononucleares pudesse fazer parte da formação do tecido de granulação no alvéolo e que tais células poderiam ser provenientes dos remanescentes da membrana periodontal.

Alguns estudos em humanos (Pietrokovski & Massler, 1967),¹⁰³ em

ratos (Pietrokovski & Massler, 1967)¹⁰⁴ e em macacos (Pietrokovski & Massler, 1971)¹⁰⁵ indicaram um padrão de reabsorção da crista residual após a extração dental, sugerindo a modificação da altura vertical da crista alveolar, limitada pela presença das inserções musculares.

Para facilitar a compreensão dos eventos que ocorrem no interior do alvéolo de ratos após a extração dental, sobre o ponto de vista morfológico, muito embora tais eventos ocorram dinâmica e simultaneamente, Okamoto & Russo (1973),⁹⁵ didaticamente descrevem:

1. 24 horas após a exodontia de incisivos superiores de ratos, o alvéolo foi preenchido por coágulo sanguíneo. Próximo às paredes e ao fundo do alvéolo houve a proliferação de fibroblastos, provavelmente originados das mitoses de outros fibroblastos pré-existentes e por diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas presentes no ligamento periodontal. Nesta fase, os autores observaram uma intensa atividade mitótica e uma pequena reação citoplasmática celular.
2. No 4º. dia pós-operatório, foi observado um tecido de granulação caracterizado por numerosos fibroblastos, capilares em proliferação, algumas células sanguíneas e poucos linfócitos. Na porção cervical geralmente havia um acúmulo de neutrófilos e na porção apical, bem como próximo à parede lateral, numerosas fibras colágenas e trabéculas ósseas

neoformadas puderam ser identificadas.

3. Aos 7 dias, numerosos osteoblastos foram vistos ao redor das trabéculas ósseas e alguns neutrófilos puderam ser evidenciados próximos à crista alveolar. Houve neste período uma intensa neoformação óssea, principalmente junto às paredes alveolares.
4. No 10o. dia, a neoformação óssea atingiu, aproximadamente, metade de todo o alvéolo, cujas trabéculas ainda estavam desorganizadas. Na coloração com hematoxilina e eosina, trabéculas ósseas bastante basofílicas puderam ser observadas neste período. Na fase de ossificação, a reatividade da substância fundamental das trabéculas ósseas neoformadas e dos citoplasmas de fibroblastos e osteoblastos foi elevada.
5. O aspecto do alvéolo após 13 e 16 dias lembrava alvéolos com 10 dias pós-operatório. Contudo, nesta fase, a progressiva neoformação óssea levou a uma maior organização de suas trabéculas podendo ser observadas em até 2/3 do alvéolo. Aos 16 dias após a extração dental, quase todo o alvéolo estava preenchido por osso e aos 19 e 21 dias, em seus estudos, os autores encontraram quase todos os cortes com seus alvéolos completamente reparados.

Em 1985, após um estudo sobre a reparação de alvéolo de molares de

ratos, Guglielmotti & Cabrini (1985)⁶⁵ analisaram, por métodos histológicos, radiográficos e histométricos, o volume alveolar total, a densidade e porcentagem óssea, as áreas de reabsorção e a altura das cristas vestibular e lingual aos 1, 7, 14, 30 e 60 dias após a extração dental. Constataram que o total do volume ósseo alveolar e a densidade óssea no terço apical aumentaram desde as primeiras horas até os 60 dias. A formação óssea máxima foi observada aos 14 dias e a maior reabsorção aos 7 dias pós-operatórios. A presença de reabsorção óssea evidenciou a grande atividade da remodelação da crista alveolar no período de 7 dias, especialmente na porção interna e mais superficial da crista vestibular e na porção mais cervical da crista lingual. Quanto à altura da crista óssea lingual, esta se encontra mais baixa no período de 14 dias, aumentando progressivamente até os 60 dias.

Após um estudo sobre a formação trabecular óssea, Devlin et al. (1997)⁴⁵ concluíram que, apesar do RNA mensageiro do colágeno tipo IIA ter sido expressado na reparação de alvéolo de ratos, a ausência do colágeno tipo II indicou que esta proteína não participa na formação do "arcabouço" preliminar para neoformação óssea. Por outro lado, fibras de colágeno tipo II, originárias da parede alveolar, foram identificadas aos 6 e 7 dias pós-extração dental no interior do trabeculado ósseo neoformado.

A mineralização, última etapa do processo de reparo em feridas de extração dental, completa-se aos 21 dias em ratos (Okamoto & Russo, 1973),⁹⁵ aos 48 dias em cães, segundo fluorescência microscópica e densitometria radiográfica (Santos Pinto, 1964).¹⁰⁸ No homem, essa mineralização se completa aproximadamente aos 64

dias pós-operatórios (Amler, 1969;⁷ Rodrigues & Carvalho, 1983).¹²²

A reparação alveolar é considerada completa quando o alvéolo se encontra totalmente preenchido por tecido ósseo neoformado e a crista alveolar remodelada. Na etapa final do processo de reparo alveolar há um equilíbrio dinâmico osteoclástico-osteoblástico e o novo osso se encontra em condições de suportar novos estímulos. Assim, se o rebordo alveolar não receber as pressões do esforço mastigatório, transmitidas por prótese, sucede-se à reabsorção óssea fisiológica, determinando o aparecimento de rebordos afilados (Carvalho & Okamoto, 1987).³⁴

Vários fatores de ordem local e sistêmico podem levar a alterações no processo de reparação alveolar e, conseqüentemente, alterar a sua cronologia.

1.1.1 Influência dos Fatores Sistêmicos no Reparo Alveolar

Realizada a extração dental em ratos normais e hipofisectomizados, concluiu-se que não ocorreu diferença na cronologia da neoformação óssea, cujo fenômeno de reabsorção óssea foi mais acentuado nos animais normais; do ponto de vista microscópico, a presença de seqüestro é mais prejudicial ao processo cicatricial do que a própria hipofisectomia (Teles, 1959).¹⁴⁵

O estudo microscópico da evolução do processo de reparo do alvéolo dental, em ratos submetidos à extração sob regime medicamentoso de 6-propil-2-tioracil, demonstrou, além do retardamento deste processo, severa reabsorção da cortical óssea alveolar (Barroso et al., 1972),¹⁵ o mesmo acontecendo nos animais

tiroparatiroidectomizados (Gosuen et al., 1972;⁵⁹ Barbosa, 1990).¹⁵⁷

Durante a formação da matriz óssea, existe a participação importante dos hormônios sexuais, principalmente os estrógenos (Gardner & Pfeiffer, 1943),⁵⁷ que possuem efeitos anabólicos lentos, mas importantes nos ossos, cuja deficiência, prejudica os sistemas enzimáticos dos fibroblastos e osteoblastos, por apresentarem receptores a extração dental (Flosi, 1972),⁵⁵ realizada em ratas ooforectomizadas, produziu atraso tanto na proliferação celular quanto na formação da matriz orgânica, retardou a mineralização, provocou reabsorção da cortical óssea, e as trabéculas neoformadas sofreram reabsorção osteoclástica (Salomão et al., 1974).¹²⁶ O atraso também ocorreu, quando as ratas, submetidas à medicação anticonceptiva hormonal, sofreram interferências na organização do coágulo e fase de proliferação celular, e grande absorção da cortical óssea alveolar (Carvalho & Okamoto, 1981),³³ produzindo o mesmo em ratas gestantes, ocasionado principalmente pela hipocalcemia gestacional (Sanches, 1983).¹²⁵

Shafer (1983),¹³³ estudando o reparo alveolar em ratos, sob ação sistêmica da cortisona, concluiu que mesmo sendo resistentes a este fármaco, apresentaram considerável atraso na epitelização, tendo sido confirmado, posteriormente, por Sanches et al. (1975).¹²⁹ Abreu, em 1971,² após ter empregado o acetato de metilprednisolona em cães, submetidos à extração dental, verificou sensível retardo na cura alveolar, devido a ausências do conjuntivo e conseqüente atraso na epitelização das feridas, associado à diminuição da proliferação fibroblástica intra-alveolar e necrose das paredes ósseas alveolares, mas conseguindo neutralizar os efeitos indesejáveis da metilprednisolona através do anabolizante protético, o acetato de 4-clorotestosterona.

A administração sistêmica de tetraciclina produziu acentuado prejuízo da osteogênese em animais, embora em estudos realizadas pós-extrações, em ratos-adultos, demonstrou-se que não houve alterações no processo de reparo, justificando-se que o retardo da neoformação óssea se faz mediante o emprego de animais em fases primordiais de desenvolvimento (Haddad et al., 1972).⁶⁷ Nos estudos da atrofia do osso, em ratos, pela ação do hormônio tirocalcitonina, foi demonstrado que ocorre a inibição de processos osteolíticos, bem como a possível neoformação óssea, tendo-se conseguido os mesmos resultados sobre a ferida de extração dental, nestes animais, com ausências de reabsorção da cortical e crista alveolar (Barroso, 1977).¹⁴

Em várias espécies animais, o extrato de paratormônio não demonstrou interferir na reparação óssea, a não ser em doses maciças e, em ratos tratados com este hormônio, quando submetidos à extração dental, não foram observadas diferenças conclusivas nas fases reparacionais entre os grupos controles e os tratados (Russo et al., 1969).¹²³

Pinto et al. (1970),¹⁰⁹ administrando o esteróide anabolizante, fenil propionato de nandrolona, acelerou o processo de reparo alveolar, em ratos, devido à produção de maiores quantidades de fibroblastos, de vasos neoformados e de matriz extracelular; e o estudo comparativo dos efeitos dos esteróides com atividades androgênicas, progestacional e anabolizante, em feridas de extração dental em ratos, também mostrou avanço na cronologia do reparo, principalmente a partir do sétimo dia, em que os efeitos do progesterona foram menos acentuados que os da testosterona e do anabolizante (Silva, 1984).¹³⁵

As produções de diabetes *mellitus* experimentais, em ratos, seja pela ação da aloxana (Grandini et al., 1970)⁶¹ ou por pancreatectomia parcial (Grandini, 1978),⁶⁰ e da hipertensão renal crônica, pela colocação de um “clamp” na artéria renal (Carvalho, 1984;³⁰ Lebbos et al., 1983),⁸³ produziram intenso retardo no processo de reparo alveolar, quando submetidos à extração dental, devido a deficiências na proliferação de fibroblastos e osteoblastos na diabetes, e pelo fato de os íons cálcio e fósforo não terem participado na formação de tecido ósseo mais imaturo, na hipertensão renal.

Para Furuse et al. (1973)⁵⁶ o quimioterápico ciclofosfamida, muito empregado no tratamento de neoplasias malignas, produziu grande retardamento nas fases do processo de reparo, nos ratos submetidos a extração dental, ficando o alvéolo preenchido incompletamente, e com trabéculas ósseas mais delgadas, motivo que levou a sugerir que as exodontias, nestas condições, só devam ser indicadas em extremas necessidades, por desenvolverem processos semelhantes a osteo-radionecrose.

A desidratação experimental em ratos, induzida pela privação de ingestão de líquidos, provocou retardo na cronologia da reparação alveolar, em decorrência das sérias alterações neuroendócrinas e hemodinâmicas (Cabrera et al., 1988)²⁶ e quando tratados com aguardente de cana, ocorreram às mesmas alterações cronológicas no reparo, tendo, como maior consequência, a constituição das trabéculas ósseas por tecido ósseo mais imaturo (Pires-Soubhia, 1984).¹¹²

O reparo alveolar, após a extração dental, em ratos submetidos à ação do difenil-hidantoína sódica, teve um atraso na proliferação osteoblástica, na deposição de

matriz óssea, bem como na formação de trabéculas ósseas neoformadas e com deficiente mineralização (Rodrigues et al., 1982);¹²¹ e ao contrário, acelerando-se este processo de reparo, ocorre a produção de maiores quantidades de células do tecido de granulação e células osteogênicas, de maior maturação do tecido de granulação e das trabéculas ósseas neoformadas em ratos, sob ação de vitamina D₃ (Barreto et al., 1982),¹³ da vitamina B₁ (Rocha, 1989),¹²⁰ da vitamina B₆ (De Lucia, 1986),⁴³ da vitamina E (Calandriello et al., 1967),²⁸ sendo que, na hipervitaminose A, o alvéolo ficou quase totalmente preenchido por trabeculado ósseo.

Grosso (1992),⁶⁴ aplicando diariamente em ratos a varfarina sódica, um anticoagulante muito empregado em pacientes sujeitos a desenvolverem alterações trombo-embólicas, observou grande atraso na cronologia do reparo alveolar, o mesmo acontecendo quando estes animais receberam administração neonatal de glutamato monossódio, tendo, como maior fator, a persistência de grandes quantidades de coágulo, além dos 21 dias (Mazzoneto, 1995).⁹⁰

Aranega em 2001,¹⁰ avaliou através de análise histomorfométrica o processo de reparo em alvéolos dentais infectados de ratos diabéticos controlados e não controlados. Os resultados mostraram que qualitativamente o reparo alveolar do grupo diabético não controlado foi mais retardado em relação ao controle e ao diabético controlado nas últimas fases da reparação, sem apresentar diferenças estatisticamente significantes.

1.1.1.A- VARFARINA

Há várias condutas na clínica odontológica para coibir a hemorragia seguida à extração dental nos pacientes com distúrbios hemostáticos, sejam estes congênitos, adquiridos ou devido à medicação. Tais condutas são por via sistêmica e por ação local (Bazerque, 1976).¹⁸

Os anticoagulantes farmacológicos tem prevenido muitas mortes por tromboembolismo (Akbarian et al., 1968)³ e em consequência da evolução destes medicamentos tornou-se possível o desenvolvimento rápido da cirurgia cardiovascular. Entretanto os anticoagulantes devem ser usados com atenção apropriada ao controle laboratorial para prevenir hemorragias inadvertidamente (Alexander, 1962;⁴ Clagett & Salzman, 1974;⁴⁰ Ingram, 1961;⁷⁶ Deykin, 1982).⁴⁶

A interrupção da terapia anticoagulante permite que a hemostasia se normalize em curto prazo, entretanto, expõe o paciente a um risco de tromboembolismo. O cirurgião-dentista, diante desta alta possibilidade, deve avaliar o risco a que estará expondo o paciente sob seus cuidados. Tanto num caso, com terapia anticoagulante contínua como no outro, com interrupção da terapia anticoagulante, é importante saber como se comporta o processo de reparo da ferida de extração dental em tais situações (Akbarian et alli, 1968).³

O uso dos anticoagulantes é assunto exaustivamente debatido e ainda não há consenso em várias situações; sendo que estudiosos do assunto indicam para os pacientes portadores de doença vascular cerebral em evolução serem anticoagulados

(Ferri-de-Barros, 1986).⁵⁴

Os mais utilizados anticoagulantes farmacológicos são a heparina, os indanedidionicos e os cumarínicos, sendo que o emprego destes na clínica médica é muito freqüente. O tratamento da ocorrência aguda de tromboembolismo pulmonar é realizado através da anticoagulação com heparina. Logo no início, associa-se o uso de anticoagulantes por via oral como a varfarina, que leva de cinco a sete dias para ter o efeito desejado. Assim, ao se retirar a heparina, o cumarínico já estará atuando. Após o controle da fase aguda, o doente receberá alta hospitalar ainda usando o cumarínico administrado na fase de heparinização, na dose de 5 a 10 mg/dia, via oral. (Tavares, 1987).¹⁴⁴

A indicação terapêutica da varfarina sódica está bem estabelecida em várias condições clínicas, como em pacientes com tendência à trombose venosa e no embolismo pulmonar (Deykin, 1982),⁴⁶ porém, apesar de excelente na prevenção da trombose venosa, não deve ser recomendada como método profilático de trombose venosa profunda e, por conseguinte, da embolia pulmonar pós-operatória em paciente de alto risco, dado o alto índice de sangramento no pós-operatório (Alves, 1985).⁵ Nestes pacientes a diminuição do risco de tromboembolismo é imprescindível, com o uso de medicação diária, pelo menos nos três meses seguintes à ocorrência de trombose venosa (Hull et al. 1979).⁷⁵ Dependendo do risco, a medicação deve ser mantida por longo tempo ou pode ser reduzida. Ela também reduz drasticamente a ocorrência de êmbolo sistêmico em pacientes com doenças valvulares, assim como naqueles pacientes com próteses de válvulas cardíacas (Yeh et al. 1967),¹⁵⁵ ou que tenham alterações na origem e condução

dos estímulos sinoatrial (Fairfax et al., 1976),⁵⁰ sobretudo na síndrome bradicardia-taquicárdica com incidência de embolismo. É importante ressaltar que o uso deste anticoagulante cumarínico tornou-se regra nos pacientes hospitalizados com infarte agudo do miocárdio e durante longo tempo após a alta hospitalar (Selzer, 1978).¹³²

A triade clássica de Virchow: lesão da parede vascular, estase circulatória e a hipercoagulabilidade são fatos primariamente determinantes da trombose venosa. Em um procedimento cirúrgico sob anestesia geral, a incisão é obviamente acompanhada de uma ativação máxima do sistema de coagulação sanguínea. Somando-se a este o repouso, a perda sanguínea e a eventual desidratação que acompanham os pacientes pós-operados, constituirão agravantes na redução da velocidade circulatória e o conseqüente aumento do risco de trombose venosa. Sabemos ainda que apenas a situação de anestesiado faz com que a circulação sanguínea se processe mais lentamente. Deste modo, todo ato anestésico apresenta um risco adicional, pois diminui a velocidade circulatória, aumentando a capacidade de coagulação sanguínea. (Alves, 1985).⁵

Por causa da variação na taxa de degradação da warfarina, não há uma dose constante a ser preconizada a todos os pacientes (Deykin, 1982).⁴⁶ Esta variação na resistência à droga ocorre tanto em pacientes humanos, conforme constataram. O'Reilly et al. (1964),⁹⁹ como também pode ocorrer resistência em determinados grupos de ratos, sendo esta característica herdada por um gene dominante autossômico (Greaves & Aires, 1967;⁶² Pool et al., 1968;¹¹⁴ Hermodson et al. 1969).⁷²

A biodisponibilidade de soluções de warfarina sódica racêmica é quase completa quando a droga é administrada pela via oral, intramuscular, intravenosa ou retal.

A varfarina sódica é usualmente detectável no plasma dentro de 1 hora após a sua administração oral, e o pico de concentração é alcançado entre 2 e 8 horas, (Majerus et al., 1991),⁸⁷ estando a varfarina sódica quase completamente (99%) ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, sendo que ela se distribui rapidamente em um volume equivalente ao espaço da albumina (0,14 litro/kg), mediante o uso de varfarina com carbono 14. Thejssen & Baarg, (1991),¹⁴⁶ puderam constatar sua presença, além do fígado, nas glândulas salivares, rins, pâncreas e ossos. No fígado sofre metabolismo por enzimas microssomais, tendo os fatores vida média biológica diferentes em função do tempo. A varfarina sódica diminui o fator VII abaixo de níveis detectáveis a 16 horas após a sua administração (Fasco & Príncipe, 1982).⁵¹ Proteína C, 8 horas; e proteína S, 30 horas. Beirne & Koehler (1996)²⁰ considera como sendo a vida média dos fatores VII, IX e II em 6, 24, 40 e 60 horas respectivamente.

Não existe seletividade do efeito da varfarina sobre qualquer fator de coagulação dependente de vitamina K em particular. Os valores normais são alcançados de 72 a 110 horas no organismo após a última dose (Leavell & Thorup Junior, 1979;⁵² Woolf & Babior, 1972).¹⁵⁴

A varfarina sódica é metabolizada pelo fígado por enzimas microssomais, e pelos rins, que são excretados na urina e nas fezes e a hemorragia é a principal consequência das drogas anticoagulantes, evidentemente em situações onde não está perfeitamente ajustada a dose destes medicamentos. Os episódios, especialmente graves, envolvem regiões onde lesões irreversíveis podem resultar da compressão de estruturas vitais (p. ex., revestimento intracraniano, pericárdico, nervoso ou medula

espinhal) ou de perda sangüínea interna maciça que pode ser diagnosticada rapidamente (p. ex., gastrointestinal, intraperitoneal, retroperitoneal). O risco de hematoma intracerebral ou subdural nos pacientes com mais de 50 anos de idade, que estão tomando um anticoagulante oral por um período prolongado pode aumentar em 10 vezes (Verstraete & Vermylem, 1988).¹⁴⁸

A administração de varfarina durante a gestação é causa de defeitos congênitos e de abortamento. Uma síndrome caracterizada por hipoplasia nasal e calcificações epifisárias pontilhadas que se assemelham a condroplasia punctada pode resultar da ingestão materna de varfarina durante o primeiro trimestre (Howe & Webster, 1992).⁷³ Foram relatadas anormalidades do sistema nervoso central após a exposição durante o segundo e terceiro trimestres. A hemorragia fetal ou neonatal e a morte intra-uterina podem ocorrer, mesmo quando os valores de TP maternos estiverem dentro dos limites terapêuticos. Os anticoagulantes orais não devem ser utilizados durante a gravidez.

Vinckier and Vermylem (1984)¹⁵⁰ observaram em seus estudos que a completa epitelação alveolar pós-exodontia em coelhos tratados com varfarina sódica, atrasou em relação ao fechamento epitelial do alvéolo dos coelhos controle, não sendo, contudo, analisado o reparo ósseo do alvéolo.

Grosso et al. (1992)⁶⁴ observou deficiência na qualidade e quantidade do coágulo sangüíneo formado, em alvéolos dentais de ratos tratados com varfarina sódica. Sendo que, Reis em 1996,¹¹⁶ relatou alto índice de sangramento no pós-operatório de exodontia em ratos tratados com a associação varfarina sódica/vitamina K, além de um considerável atraso na reparação alveolar.

1.1.2 Influência dos Fatores Locais no Reparo Alveolar

Inúmeros cuidados devem ser tomados no trans-operatório de uma exodontia, visto que muitas condições localizadas poderão interferir para o retardo do reparo alveolar (Carvalho & Okamoto, 1978).³² Dentre as pesquisas realizadas, pode-se citar as conseqüências da permanência, no interior do alvéolo, de fragmentos ósseos (Simpson, 1960),¹³⁶ de esmalte e dentina (Carvalho & Okamoto, 1978),³² de restos radiculares, lesões perirradiculares e de corpos estranhos (Simpson, 1969;¹³⁵ Nicodemo et al., 1972,⁹³ Cardilli, 1977).²⁹

Relacionados à técnica cirúrgica, o uso inadequado e abusivo da curetagem e de agentes irrigadores (Carvalho et al., 1983),³⁸ a irrigação alveolar com anestésicos locais (Saad Neto et al., 1982),¹²⁵ irregularidade no contorno e altura do alvéolo (Simpson, 1960)¹³⁶ e fratura da crista óssea alveolar (Magalhães et al., 1982)⁸⁵ demonstraram, também, serem prejudiciais a este processo, retardando sua cronologia.

A realização de exodontia em regiões de grandes perdas ósseas (produzidas por doenças periodontais, ou quando ocorrem fraturas acidentais da cortical óssea, sendo esta removida), resultará, fatalmente, em um irregular contorno da região alveolar, prejudicando e dificultando a posterior reabilitação protética, seja no sentido da adaptação ou estético. Tal necessidade levou a inúmeras pesquisas, com o objetivo maior do preenchimento e regularização alveolar e, até mesmo, de estimular a osteogênese, empregando-se, para isto, uma série de materiais, como: osso inorgânico (Sanchez et al., 1972),¹²⁸ osso sintético (Carvalho et al., 1972),³⁵ poliuretano (Okamoto et al., 1973),⁴²

Boplant (Okamoto et al., 1974),⁹⁶ gesso de Paris (Victor et al., 1975)¹⁴⁹ e muitos outros. Ficou demonstrado que a maioria destes materiais implantados no alvéolo, com finalidades reconstrutoras, não produzem osteogênese e, quando não são expulsos ou reabsorvidos, retardam significativamente o processo de reparo, sendo os principais fatores a perturbação na organização do coágulo e/ou a irritação dos restos do ligamento periodontal (Saad Neto et al., 1975;¹²⁴ Carvalho & Okamoto, 1978).³²

O implante, no interior do alvéolo, de esponjas de polivinil álcool (Pinto et al., 1969),¹¹⁰ de gelatina (Saad Neto et al., 1975)¹²⁴ e de poliuretano (Okamoto et al., 1973)⁹⁵ pode ser empregado como recurso hemostático, devido às pequenas alterações que ocasiona na evolução do reparo e, pelo contrário, a cera óssea, produziu intensa reação inflamatória e acentuado atraso na cronologia deste processo reparacional em pacientes (Rodrigues & Carvalho, 1983).¹²² Os cones de aspirina (Baratieri & Deli, 1979)¹² com efeito analgésico ou a pasta “Alveoliten” (Carvalho et al., 1990)³⁶ utilizada para debelar as alveolites, bem como todos os fatores locais, anteriormente relacionados, atrasam as fases da reparação alveolar. Cabe ressaltar ainda que são poucos os relatos encontrados na literatura de fatores capazes de acelerar tal processo, como a estimulação ultra-sônica (Santos Júnior & Melhado, 1990).¹³⁰

1.1.2 A-ADESIVO FIBRÍNICO (TISSUCOL®)

A possibilidade de aplicar fibrina como um hemostático local após intervenções cirúrgicas foi descrita pela primeira vez no início do século. Bergel (1909)²² relatou o efeito hemostático do pó de fibrina no fechamento de pequenos vasos. Grey

(1915)⁶³ empregou tampões de fibrina para controlar a hemorragia de órgãos parenquimatosos. Harvey (1916)⁷⁰ realizou procedimento semelhante. Young & Medawar (1940)¹⁵⁶ obtiveram sucesso na anastomose de nervos periféricos de animais, com cola de fibrina. Cronkite et al. (1944)⁴¹ empregaram fibrinogênio e trombina na fixação de enxertos cutâneos.

No início da década de 70 , quando preparações humanas de fibrinogênio de alta concentração tornaram-se disponíveis, o adesivo fibrínico foi empregado no manejo da ferida após a cirurgia. Em 1972, Matras et al.⁸⁸ utilizaram uma preparação de fibrinogênio com sucesso na reparação de nervos periféricos em animais de testes. Em 1976 Spangberg et al.,¹³⁹ aplicou o sistema de adesão com fibrina para hemorragia de aorta e alcançou resultados excelentes. Em 1976, Kristerson et al.,⁷⁹ relataram a fibrina vedante como um método de hemostasia local após extrações dentárias em pacientes com alterações de coagulação.

A partir do desenvolvimento das propriedades adesivas e cicatrizantes do coágulo de fibrina houve um crescimento de novas técnicas e o aprimoramento das substâncias empregadas. No intuito de aumentar as propriedades da fibrina, foram realizados estudos com a adição de fibrinogênio concentrado. Os resultados promissores encorajaram outros trabalhos experimentais, bem como a expansão do uso destas substâncias em diferentes áreas cirúrgicas. (Mosher, 1975;⁹² Matras, 1985).⁸⁹

Duckert & Nyman (1978)⁴⁸ acreditam que a adesividade deste material se deve a ligações covalentes cruzadas entre a fibrina do adesivo e o colágeno presente nos tecidos. Estes autores também colocam que esta adesividade se intensifica na

presença do ácido epsilon-aminocaprício. Segundo Staindl, em 1979,¹⁴⁰ este sistema adesivo de tecido consiste em fibrinogênio humano altamente concentrado e trombina. Os autores justificam que o sistema de adesão não poderia e não deveria substituir a sutura cirúrgica, prevê valiosa ajuda em síntese de tecido e em hemostasia local, particularmente em casos onde métodos de sutura convencionais são especialmente difíceis aplicar. Os mesmos ainda comentam da boa adesão, da consistência elástica, biocompatibilidade desse material, que o adesivo é absorvível e, então, preferível a adesivos de tecido convencionais baseado em cianocrilato e Staindl et al. (1981)¹⁴¹ corroboram tal afirmação e recomendam a irrigação da ferida cirúrgica com este, ácido, previamente ao implante do adesivo biológico (Tissucol), objetivando a maximização de suas propriedades biológicas.

Wepner et al. (1982)¹⁵³ testaram a eficácia do sistema de adesão de fibrina após cirurgia oral menor em pacientes com problemas de sangramento ou utilizando anticoagulantes.

Baudo et al. (1985)¹⁷ estudaram o comportamento clínico do adesivo fibrínico Tissucol® como agente hemostático, quando implantado em alvéolos dentais de pacientes com alterações na coagulação, decorrente de patologias sistêmicas ou do uso de anticoagulantes. Verificaram que a utilização deste material biológico dispensava a terapia profilática de reposição, através de componentes plaquetários, e a suspensão da anticoagulação oral, além de reduzir a dose de fatores de coagulação a ser administrada. Wepner (1986)¹⁵² obteve resultados semelhantes ao implantar o sistema adesivo fibrínico (Tissucol®), em cavidades ósseas resultantes de cirurgias bucais, em grupo semelhante de pacientes. Outros autores também relataram bons resultados com o

implante deste adesivo em pacientes com diásteses hemorrágicas (Palatella et al., 1985).¹⁰⁰

Stajcic et al. (1985)¹⁴² realizaram o fechamento de comunicação buco-sinusal empregando o adesivo fibrínico (Tissucol®), sem realizar a sutura convencional do retalho, obtendo resultados encorajadores. Calandriello et al. (1985)²⁷ utilizaram-no em substituição à sutura convencional em cirurgias periodontais e observaram maturação mais avançada do tecido epitelial quando comparado ao grupo controle. Pini Prato et al. (1985)¹⁰⁷ também observaram menos inflamação em tecidos com implantes de adesivo fibrínico (Tissucol®), quando comparados histologicamente à sutura convencional com fio de seda.

Schargus (1986)¹³¹ implantou adesivo fibrínico (Tissucol®) em alvéolo dental e observou redução do sangramento pós-exodôntico. Baudo & Cataldo (1986)¹⁶ empregaram o material como agente hemostático pós-exodôntico em pacientes com desordens hemostáticas e conseguiram controlar o sangramento pós-operatório.

Bishara et al. (1986)²⁴ empregaram este adesivo em palato duro de cães e observaram, além do controle da hemorragia, uma aceleração na reparação do tecido.

Pini Prato em 1986,¹⁰⁶ estudou histologicamente em animais e clinicamente em pacientes, a utilização do selante de fibrina (Tissucol®) em cirurgia periodontal, mostrando as qualidades hemostáticas e adesivas do sistema que facilitaram a cirurgia e reduziram os tempos operatórios.

Hermanson (1987)⁷¹ encontrou organização mais rápida do coágulo

sanguíneo em feridas de extração dental em ratos tratados localmente com ácido epsilon-aminocapróico.

Os componentes de fibrina presentes no adesivo dependem da disponibilidade de um substrato satisfatório de colágeno. A desmineralização da superfície radicular resulta em exposição de matriz colágena (Hanes et al., 1988),⁶⁸ Hanes et al., 1985).⁶⁹ Este substrato pode ter uma influência local marcante na resposta cicatricial da ferida, podendo, em associação ao adesivo fibrínico, aumentar quimiotaxia, migração e fixação das células na superfície radicular, condição necessária para a reinserção do ligamento periodontal (Gauss-Muller et al., 1980;⁵⁸ Polson & Proye et al., 1983;¹¹³ Hanes et al., 1985).⁶⁹

Rezende (1991),¹¹⁷ estudou histologicamente em ratos estressados a reparação de alvéolos dentais após implante de Tissucol[®], e observou que o material forneceu o suporte adequado para a proliferação fibroblástica, favorecendo o reparo alveolar. Ademais, observou que o material foi absorvido precocemente no grupo que recebeu irrigação alveolar com solução a 5% de ácido épsilon-amino-capróico (EACA) previamente ao implante do adesivo. Para o pesquisador, a excelente tolerância tissular, aliada às propriedades hemostática, antisséptica, adesiva e reparadora do Tissucol[®], falam a favor da utilização do material em alvéolos dentais em todas aquelas situações de comprometimento dos mecanismos de hemostasia e fibrinólise.

Dogan et al. (1992)⁴⁷ avaliaram, em cães, o emprego do adesivo fibrínico (Tissucol[®]) em defeitos de furca, criados experimentalmente. Tais autores demonstraram que a aplicação do material não só preveniu a migração apical do epitélio,

como também forneceu um campo adequado à migração fibroblástica, nos casos de terapia periodontal em questão.

Okamoto et al.(1995)⁹⁷ avaliaram histologicamente os efeitos do Tissucol® e Tissucol®/EACA sobre a reparação óssea em tíbias de ratos. Os resultados histológicos mostraram que tanto o Tissucol® como o Tissucol®/EACA foram agentes hemostáticos efetivos. E ainda que o Tissucol®/EACA não tiveram reação de corpo estranho e não impediram a reparação óssea. Os procedimentos de irrigação com solução de ácido epsilon-aminocapróico (EACA) antes do implante de Tissucol® facilitaram a reabsorção do material.

Fattah (1999)⁵² avaliou os efeitos da aplicação do sistema adesivo fibrinolítico (Tissucol®) em reimplantes de dentes de ratos que permaneceram por cento e vinte minutos em leite pasteurizado e tiveram seus alvéolos irrigados com ácido epsilon-aminocapróico. Os resultados histológicos mostraram um reparo fibroso do ligamento periodontal, com pequenas áreas de reinserção destas fibras e menor reabsorção cimento-dentinária nestes dentes, se comparados aos dentes do grupo controle.

Fattah (2002)⁵³ avaliou histologicamente o efeito da aplicação do sistema adesivo fibrínico (Tissucol) na superfície radicular de incisivos de ratos, associada à irrigação alveolar com ácido epsilon-aminocapróico (EACA). Os resultados mostraram que o grupo tratado com hipoclorito de sódio e adesivo fibrínico, associado ao EACA apresentou discreta melhora na organização do tecido conjuntivo, nos períodos iniciais do reparo, e redução da reabsorção radicular, quando comparado ao grupo que foi tratado com hipoclorito de sódio e tetraciclina. E ainda que o grupo tratado com hipoclorito de

sódio, tetraciclina e adesivo fibrínico, associado ao EACA, apresentou melhor organização do tecido conjuntivo, nos períodos iniciais do reparo, e menos reabsorção radicular, quando comparados aos demais grupos.

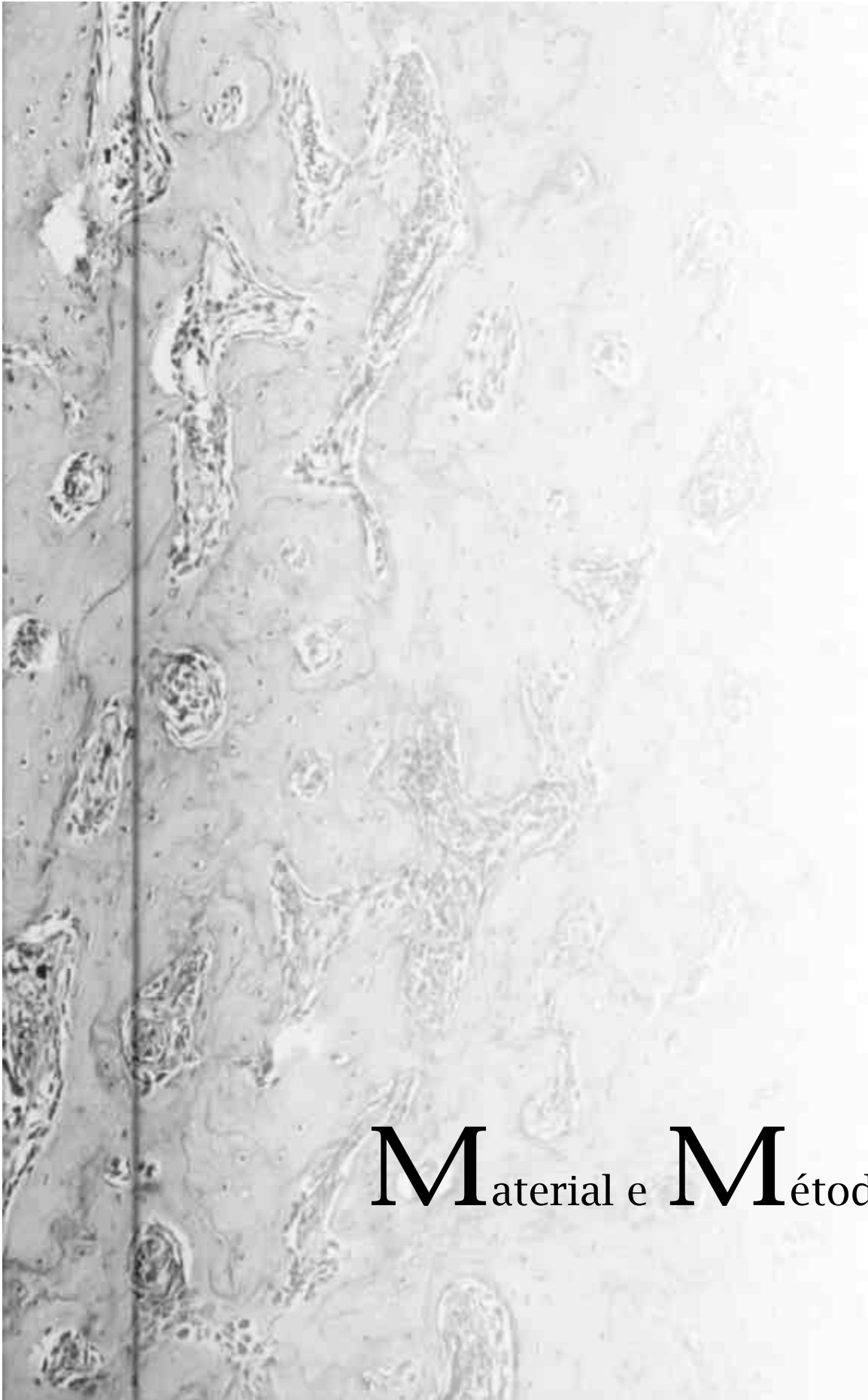


Proposição

3 Proposição

O

próposito deste trabalho foi estudar, por meio de análise microscópica, o processo de reparo de feridas de extração dental após irrigação com solução a 5% de ácido épsilon-aminocapróico (EACA) e implante de adesivo fibrínico (Tissucol®), em ratos tratados com varfarina sódica.



Material e **M**étodo

4 Material e Método

4.1 Modelo experimental:

Foram utilizados 60 ratos (*Rattus norvegicus albinus*– Wistar) machos com peso entre 250 gramas e 300 gramas.

Os animais, provenientes do biotério central da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, foram transportados ao biotério do departamento de Ciências Básicas, e mantidos sob temperatura controlada (aproximadamente 24°C) e ciclos de luz-escuro de 12 horas durante todo o experimento. Pelo menos 6 dias antes do início da realização dos procedimentos, durante o período de adaptação, esses animais foram mantidos em caixas comuns. Diariamente, receberam ração sólida¹ com aproximadamente 20% de proteína, com 60% de carboidrato e 8% de gordura e água à vontade, com exceção das primeiras 24 horas após o ato cirúrgico, quando o alimento sólido foi suspenso.

¹ Ração Ativada Produtor – Anderson & Clayton S.A.

4.2 Administração da Varfarina Sódica

Para obter o efeito da varfarina sódica² em ratos foi utilizado uma dose de 0,03 mg para cada animal, que é proporcional às doses administradas em seres humanos de 70Kg, sendo que para estes preconiza-se 10 mg/dia, podendo ser alterada em função da idade (Majerus & Tollefsen, 2001).⁸⁶ O efeito anticoagulante em seres humanos ocorre à partir 3 a 6 dias após o início do tratamento, por isso, foi administrado nos ratos 6 dias antes da realização do procedimento cirúrgico.

A varfarina sódica foi administrada através do seguinte procedimento:

- administrou-se por via oral 0,03 ml, que equivale a 0,03 mg por rato, à partir de uma solução de 2 comprimidos de 5 mg em 10 ml de água destilada. A solução foi administrada com uma seringa centesimal, descartável de 1,0 ml adaptado a uma cânula de polietileno nº 50, introduzida no estômago do rato através do esôfago (Figuras de 1 a 4).



Figura 01 - Varfarina sódica

Figura 02 – Preparo da solução de varfarina sódica

² Marevan®, Laboratório Glaxo do Brasil S/A



Grupo I (controle) – Nesse grupo foi administrado 0,1 ml/100mg de peso corporal de solução salina a 0,9%, iniciando-se 6 dias antes da exodontia e mantida a administração durante todo o experimento.

Grupo II (Varfarina sódica e adesivo fibrínico³) - Os animais desse grupo receberam, iniciando-se 6 dias antes da exodontia, administração diária de 0,03ml de varfarina sódica sendo mantida durante todo o experimento. Após a exodontia, seus alvéolos foram preenchidos com adesivo fibrínico.

Grupo III (Varfarina sódica e adesivo fibrínico/ácido epsilon-amino-capróico⁴) – Os animais desse grupo receberam os mesmos procedimentos dos animais do Grupo II e, após a exodontia, tiveram seus alvéolos irrigados com 5ml de solução a 5% de ácido épsilon-amino-capróico e também preenchidos com adesivo fibrínico.

³ Tissucol® - Immuno Produtos Biológicos e Químicos Ltda.

4.3 Coleta de Sangue e Teste da Coagulação

Para este teste foi realizado a determinação do tempo de protrombina (T.P.), também chamado de tempo de Quick, sendo este um método global que explora o sistema extrínseco da coagulação.

A coleta de sangue para o teste da coagulação foi realizada pela cauda após corte com tesoura a cerca de 2 milímetros de sua extremidade distal (Figura 5). Previamente à realização da coleta, os animais foram colocados em caixas de aquecimento para induzir a vasodilatação periférica (Pepato, 1992).¹⁰¹

Coletou-se 1,5 ml de sangue de cada rato em um tubo de hemólise contendo 0,15 ml de citrato trisódico de 0,11 mol/l (solução a 3,8% de citrato a 5,5 H₂O), respeitando a relação de volumes de anti-coagulante e de sangue extraído (0,5 ml de citrato trisódico/ 4,5 ml de sangue) segundo D'Amico (1989).⁴² Foi rejeitada toda amostra suspeita, misturou-se suavemente por inversão e centrifugou-se⁵ por 5 minutos a 2000 rpm, para separar o plasma (Figura 6).

Esse plasma foi mantido à temperatura de 15-25°C até a realização do teste.

⁴ EACA, Laboratório NIKKO do Brasil.

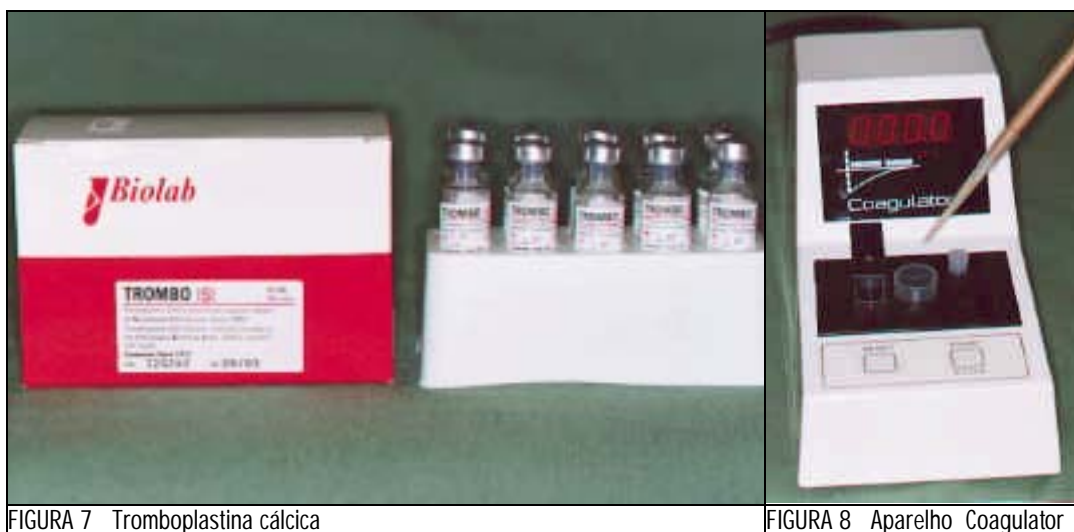
⁵ Fanem (São Paulo- Brasil) modelo 206.



Utilizando-se uma pipeta, preparou-se a suspensão de tromboplastina, colocando em um outro tubo de hemólise, 100µl de plasma junto a 100µl de Tromboplastina Cálcica⁶ (Figura 7) e misturou-se ligeiramente. Essa suspensão, então foi levada a um aparelho denominado COAGULATOR⁷, (Figura 8) onde realizou-se a centrifugação por 1 minuto a uma temperatura de 37°C, permitindo assim, a realização da leitura em seu visor do tempo em segundos necessário para a verificação da geleificação, ou seja, da formação do coágulo.

⁶ Biolab-Mérieux S.A

⁷ Coagulator1 KG Behnk Elektronik GmbH & Co.



Foram coletadas 10 amostras de cada grupo, ou seja, em 30 animais, 07 dias antes do procedimento cirúrgico, para avaliar o tempo de coagulação normal desses animais.

4.3.1 Avaliação da alteração na coagulação sanguínea

Após 06 dias de tratamento dos grupos II e III, administrando diariamente Varfarina sódica⁸, foi realizada nova coleta de sangue para determinação de alterações no tempo de coagulação sanguínea. As amostras de sangue foram coletadas como descrito anteriormente, como também o teste para a verificação da formação do coágulo sanguíneo (tempo de protrombina).

Foram coletadas 10 amostras de cada grupo, ou seja, em 30 animais, 6 horas antes do procedimento cirúrgico, sendo estes animais aqueles que não haviam participado do teste anterior.

⁸ Marevan®, Laboratório Glaxo do Brasil S/A

4.4 Preparo e Manipulação das Substâncias empregadas no Procedimento

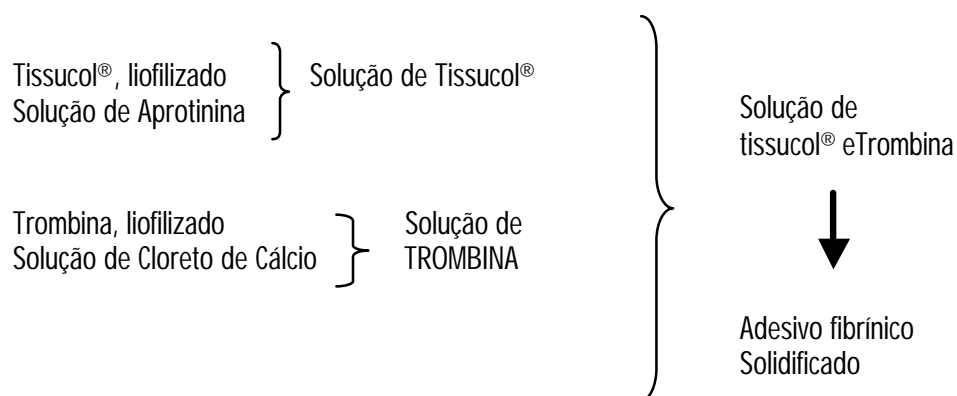
4.4.1 Adesivo Fibrínico

O sistema adesivo fibrínico, de origem biológica, é fornecido em estojos de meio, um, dois ou cinco μ l(mililitros) (Figura 9). Cada estojo contém cinco frascos-ampola, com os seguintes componentes: fibrinogênio, trombina quatro unidades, trombina quinhentos unidades, aprotinina e cloreto de cálcio.



FIGURA 09 Sistema adesivo fibrínico

O fibrinogênio é reconstituído com a aprotinina e a trombina é reconstituída com o cloreto de cálcio (Figuras 10 e 11). Estas duas soluções reagem imediatamente quando colocadas em contato, resultando no produto final, que deve ser empregado imediatamente.



Antes da reconstituição dos componentes do adesivo, foi desinfetado as tampas de borracha de todos os frascos a serem utilizados, e para a reconstituição do adesivo fibrínico foi utilizado o FIBRINOTHERM, um dispositivo que permite aquecer e agitar, ao mesmo tempo. O mesmo mantém uma temperatura constante de 37° C. Permite também encurtar o tempo de reconstituição do Tissucol liofilizado, por meio de uma barra metálica agitada magnéticamente, contida em cada frasco de Tissucol, fazendo um movimento giratório produzido por um ímã contido no aparelho, da seguinte maneira :

A) Colocou-se os frascos contendo o TISSUCOL liofilizado e a Aprotinina nas aberturas apropriadas do FIBRINOTHERM e ligou-se a corrente elétrica comprimindo o interruptor em amarelo. Quando o FIBRINOTHERM atingiu a temperatura de 37° C, a lâmpada amarela se apagou. Pré aqueceu os frascos durante aproximadamente 10 minutos.

B) Transferiu-se a solução de Aprotinina para o frasco contendo TISSUCOL liofilizado utilizando a seringa com graduação em azul, contida na embalagem.

C) Colocou-se o frasco de solução de TISSUCOL na abertura de maior diâmetro do FIBRINOTHERM. Acionou-se o agitador por meio do interruptor em verde e

permitiu a agitação durante 8-10 minutos.



FIGURA 10 Preparo da solução fibrogênio + aprotinina



FIGURA 11 Preparo da solução trombina + cloreto de cálcio

I – Preparação da solução de adesivo fibrínico (1º componente)

A reconstituição de adesivo fibrínico liofilizado se faz com a solução de Aprotinina de 3.000 KIU/ml.

II – Preparo da solução de trombina (2º. componente)

Para a preparação da solução de trombina, utilizou-se uma das seringas estéreis, com graduação em preto contidas na embalagem.

III – Método de administração

O componente do adesivo foi aplicado pelo sistema Duploject® (Figura 12), que consiste de um berço para duas seringas descartáveis idênticas e um êmbolo comum, através do qual é possível suprir volumes iguais dos dois componentes, através de uma peça de função comum, antes de se misturarem na agulha de aplicação e serem ejetados.



FIGURA 12 Sistema Duploject®

4.4.2 Ácido epsilon-amino-capróico

A solução a 5% de ácido epsilon-amino-capróico, utilizada na irrigação dos alvéolos, foi obtida através da fragmentação de dez comprimidos deste ácido, com quinhentos miligramas cada, e posterior dissolução em cem mililitros de água destilada (Figuras 13 e 14). Cada alvéolo do grupo III foi irrigado com dois mililitros dessa solução.



4.5 Procedimento Cirúrgico

Após 06 dias administrando Varfarina sódica, os 60 animais foram anestesiados com tiopental sódico⁹ na dose de 50 mg/Kg de peso corporal e submetido à extração do incisivo superior direito. Para tanto o rato foi mantido em decúbito dorsal, para a realização da sindesmotomia e luxação do dente com movimentos cuidadosos no sentido lateral, prevenindo-se, a fratura dental ou da tábua óssea vestibular. A extração propriamente dita foi realizada com fórceps especialmente adaptado para esse fim (Okamoto & Russo, 1973)⁹⁵ (Figuras 15 a 18).

⁹ Laboratório Abbott do Brasil Ltda.



FIGURA 15 Síndesmotomia



FIGURA 16 Luxação



FIGURA 17 Extração



FIGURA 18 Incisivo Central extraído

No grupo I, após a exodontia, os alvéolos dentais foram irrigados com 2 ml de solução salina 0,9% e, em seguida, suturados com fio de poliglactina 910¹⁰ 4.0. No grupo II, após a exodontia, os alvéolos dentais foram irrigados com 2ml de solução salina 0,9% e, em seguida foi aplicado o adesivo fibrínico (Figura 19) efetuando a

¹⁰ (Johnson & Johnson)

aproximação das áreas da ferida. Foi realizada pressão contínua e suave com os dedos na posição desejada durante 3-5 minutos, a fim de assegurar que o adesivo fibrínico ficasse firmemente aderido ao tecido ao redor, e as bordas da ferida suturadas com fio de poliglactina 910 4.0.

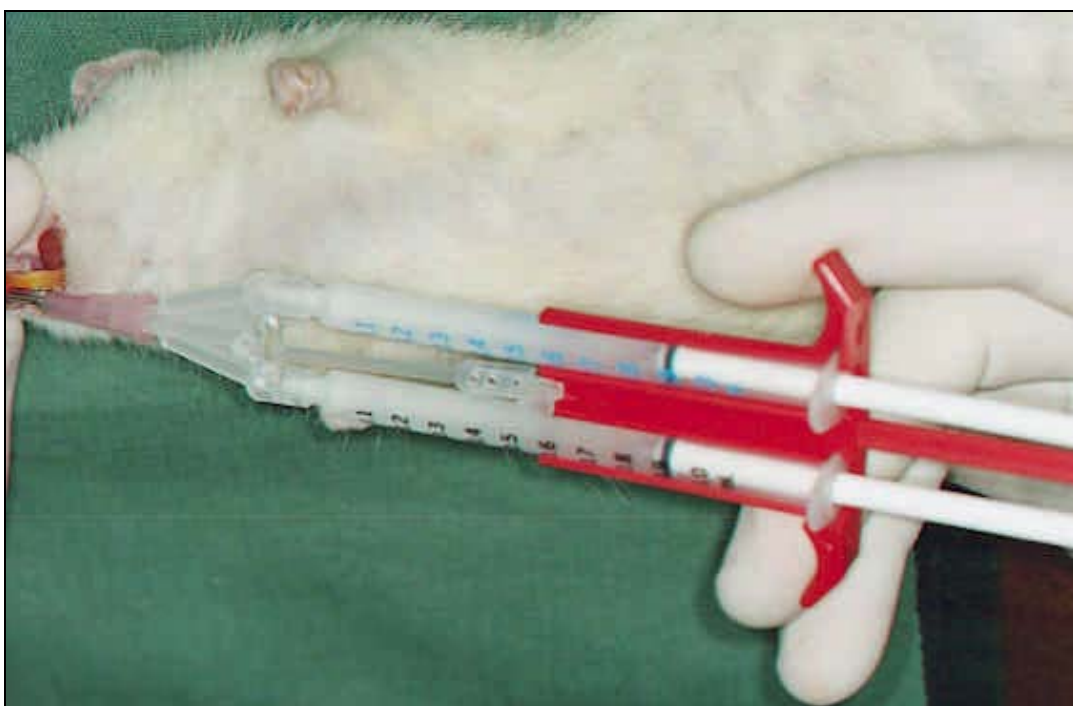


FIGURA 19 Aplicação do adesivo fibrínico no rato

No grupo III, os animais após a exodontia, tiveram seus alvéolos dentais irrigados com 2ml de solução 5% de ácido epsilon-amino-capróico, e preenchidos com adesivo fibrínico (Figuras 20 e 21), como já descrito no grupo II, e também tiveram as bordas da ferida suturadas com fio de poliglactina 910 4.0.



FIGURAS 20 e 21 Irrigação do alvéolo do rato com solução 5% de ácido epsilon-amino-capróico e preenchimento com adesivo fibrínico

4.6 Sacrifício dos animais e obtenção das peças.

Em grupos de quatro, os animais foram sacrificados aos 3, 7, 15, 21 e 30 dias pós-operatórios com inalação excessiva de éter sulfúrico.

Em seguida ao sacrifício, a maxila direita foi separada da esquerda realizando-se uma incisão no plano sagital mediano, acompanhando a sutura intermaxilar; um corte com tesoura reta, tangenciando a face distal dos molares possibilitou a obtenção da peça com o alvéolo dental direito.

4.7 Processamento laboratorial e confecção de lâminas

As peças assim obtidas foram fixadas em solução de formalina a 10% por 24 horas, e a seguir, descalcificadas por um período de aproximadamente 30 dias em solução de citrato de sódio e ácido fórmico em partes iguais (Morse, 1945).⁹¹

As peças descalcificadas foram lavadas durante 24 horas em água

corrente e, a seguir, desidratadas, diafanizadas e incluídas em parafina. As inclusões foram orientadas de forma a permitir a obtenção de cortes semi-seriados longitudinais dos alvéolos dentais, com 6 micrometros de espessura. Os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina para análise microscópica.

4.8 Critérios para análise estatística

Os resultados dos testes de protrombina em ratos foram analisados pela análise de variância de Anova a 2 critérios.

4.9 Critérios para análise histológica

Os cortes histológicos foram analisados por meio de descrição morfológica, retratando-se a ocorrência dos fenômenos da reparação alveolar nos terços cervical, médio e apical.



R

Resultado

5 Resultado

Durante o procedimento cirúrgico para a extração do incisivo superior direito, notou-se sangramento intenso nos ratos do grupo II e III, sendo necessário demorada compressão local com gaze para obter-se controle da hemostasia, enquanto no grupo I, praticamente, inexistente.

A determinação do tempo de protrombina (TP) para amostragem obteve resultados compatíveis com o sangramento ocorrido durante a exodontia nos grupos II e III (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Resultados do teste de protrombina em ratos (antes da administração de varfarina sódica)

GRUPO I	GRUPO II (adesivo fibrínico)	GRUPO III (adesivo fibrínico + ácido epsilon amino capróico)
1 – 13,2 s	1 – 14,3 s	1 – 12,2 s
2 – 11,7 s	2 – 13,8 s	2 – 13,1 s
3 – 10,9 s	3 – 13,7 s	3 – 14,2 s
4 – 12,3 s	4 – 13,9 s	4 – 11,7 s
5 – 13,8 s	5 – 14,3 s	5 – 17,0 s
6 – 14,7 s	6 – 12,8 s	6 – 13,1 s
7 – 11,6 s	7 – 13,5 s	7 – 10,6 s
8 – 12,3 s	8 – 10,9 s	8 – 11,1 s
9 – 13,8 s	9 – 14,6 s	9 – 13,9 s
10 – 13,1 s	10 – 11,8 s	10 – 15,8 s

Tabela 2 -Resultados do teste de protrombina em ratos (06 dias da administração de varfarina sódica)

GRUPO I	GRUPO II (adesivo fibrínico)	GRUPOIII (adesivo fibrínico + ácido epsilon amino capróico)
1 – 14,6 s	1 – 23,5 s	1 – 19,4 s
2 – 12,7 s	2 – 18,9 s	2 – 24,1 s
3 – 12,9 s	3 – 21,6 s	3 – 20,3 s
4 – 10,8 s	4 – 20,1 s	4 – 25,0 s
5 – 12,2 s	5 – 19,7 s	5 – 19,0 s
6 – 12,4 s	6 – 26,1 s	6 – 22,7 s
7 – 11,0 s	7 – 24,3 s	7 – 24,9 s
8 – 10,2 s	8 – 24,6 s	8 – 19,7 s
9 – 13,7 s	9 – 20,7 s	9 – 23,9 s
10 – 12,1 s	10 – 19,3 s	10 – 22,8 s

Na tabela 3, estão as médias e desvio padrão dos materiais nos diferentes períodos. Pela análise estatística de Anova a 02 critérios foi constatada diferença apenas entre os períodos ($p < 0,05$). Entre materiais não observou-se diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 3 -Médias e desvio padrão dos materiais nos diferentes períodos

CASELAS	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
ADESIVO FIBRÍNICO - IMEDIATO	13.36	1.18901
ADESIVO FIBRÍNICO 06 DIAS	21.88	2.552018
ADESIVO FIBRÍNICO + ÁCIDO EPSILON AMINO CAPRÓICO - IMEDIATO	13.27	2.029808
ADESIVO FIBRÍNICO + ÁCIDO EPSILON AMINO CAPRÓICO – 06 DIAS	22.18	2.361185

RESULTADOS HISTOLÓGICOS

Para facilitar a descrição e a comparação dos resultados, o alvéolo dental foi subjetivamente dividido em três terços: cervical, médio e apical, considerados à partir da margem gengival em direção ao fundo do alvéolo.

3 dias

Grupo I (Controle) – O alvéolo dental em quase sua totalidade, acha-se preenchido por coágulo sanguíneo que mostra alguns macrófagos em seu interior (Figura 22). O remanescente do ligamento periodontal apresenta boa vascularização e elevado número de fibroblastos, em especial junto ao terço médio do alvéolo. Neste mesmo terço evidencia-se próximo ao remanescente do ligamento periodontal discreto número de fibroblastos invadindo o coágulo sanguíneo ao lado de alguns capilares neoformados (Figura 23).

A crista óssea alveolar exhibe pequenas áreas de reabsorção. Por outro lado, o epitélio da mucosa gengival mostra discreta proliferação e o tecido conjuntivo subjacente apresenta alguns fibroblastos e capilares neoformados (Figura 24). Alguns linfócitos e macrófagos podem também ser evidenciados.

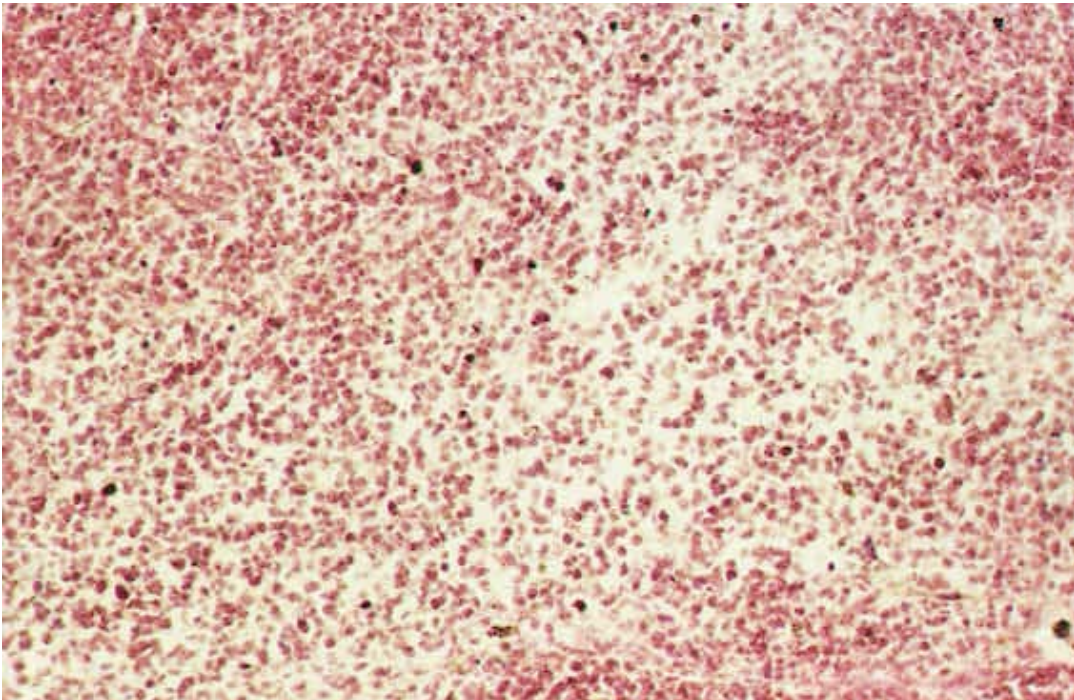


FIGURA 22 Grupo I (Controle) - 3 dias. Terço cervical em quase sua totalidade, acha-se preenchido por coágulo sangüíneo que mostra alguns macrófagos em seu interior H.E. Original 63X.

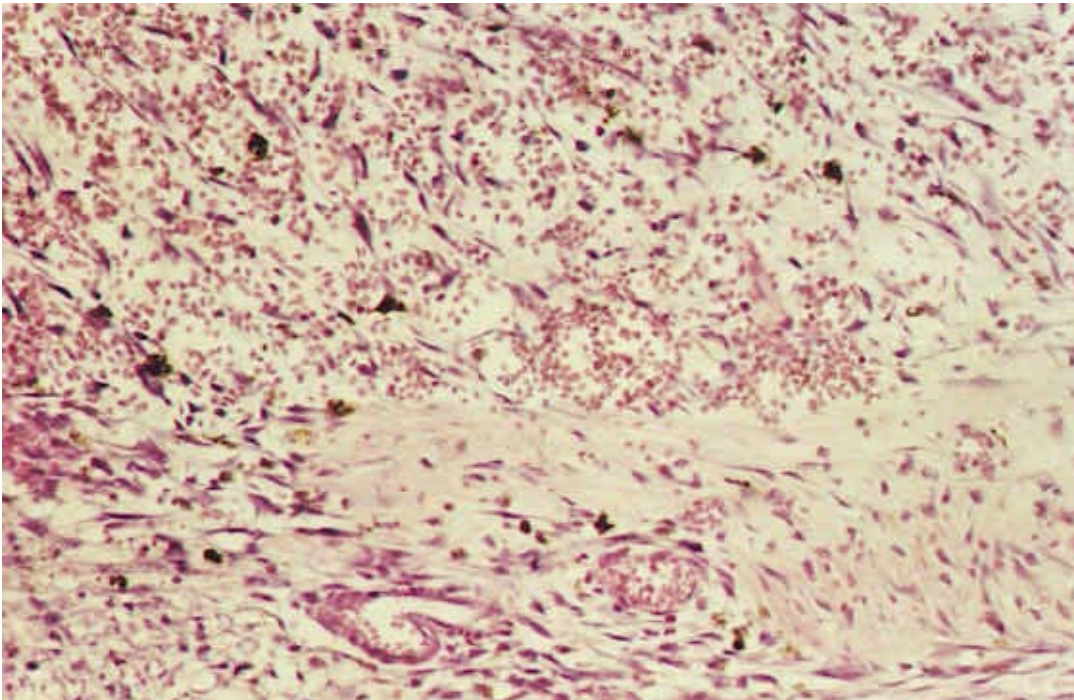


FIGURA 23 Grupo I (Controle) - 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando, próximo ao remanescente do ligamento periodontal, discreto número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E. Original 63X.

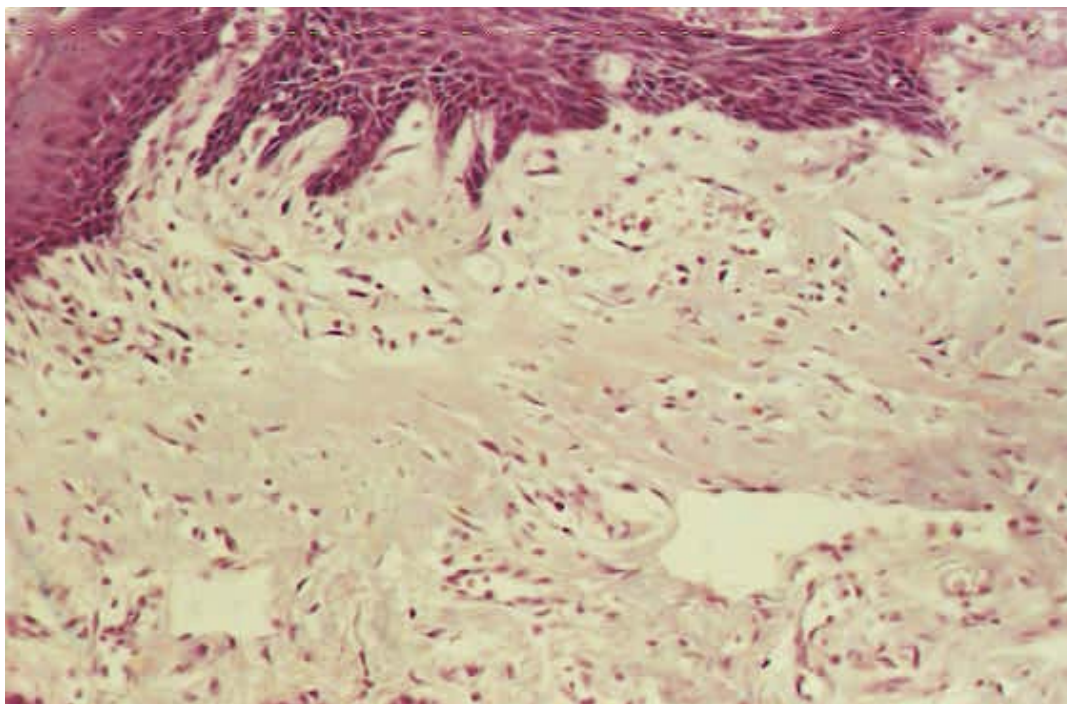


FIGURA 24 Grupo I (Controle) - 3 dias. Epitélio da mucosa gengival mostrando discreta proliferação e o tecido conjuntivo subjacente apresentando alguns fibroblastos e capilares neoformados. H.E. Original 63X.

Grupo II (Adesivo fibrínico) – O alvéolo dental praticamente encontra-se ocupado por coágulo sanguíneo com alguns macrófagos em seu interior (Figura 25). O remanescente do ligamento periodontal, notadamente ao nível do terço médio à parte do apical, apresenta boa vascularização e elevado número de fibroblastos. Neste mesmo terço nota-se próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de moderado número de fibroblastos e capilares (Figura 26). Alguns macrófagos e linfócitos podem também ser observados na região.

O epitélio da mucosa gengival exibe discreta proliferação e o seu conjuntivo subjacente apresenta alguns fibroblastos e capilares neoformados ao lado de macrófagos e linfócitos (Figura 27). A crista óssea alveolar apresenta pequenas áreas de reabsorção.

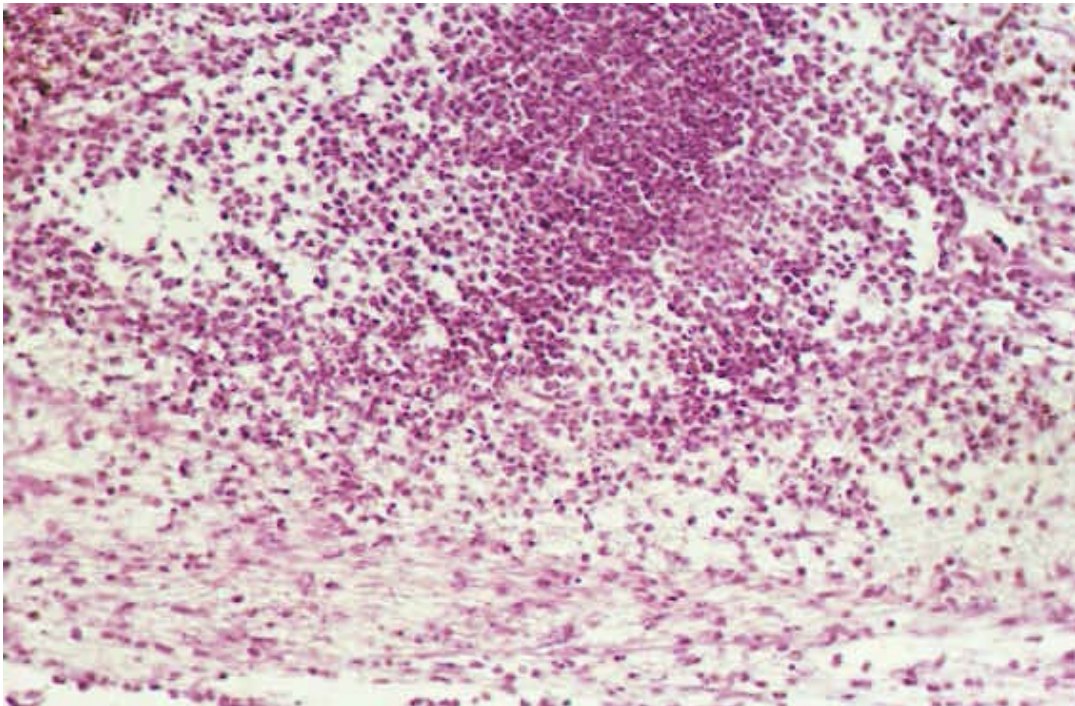


FIGURA 25 Grupo II (Tissucol) - 3 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se praticamente ocupado por coágulo sanguíneo com alguns macrófagos em seu interior. H.E. Original 63X.

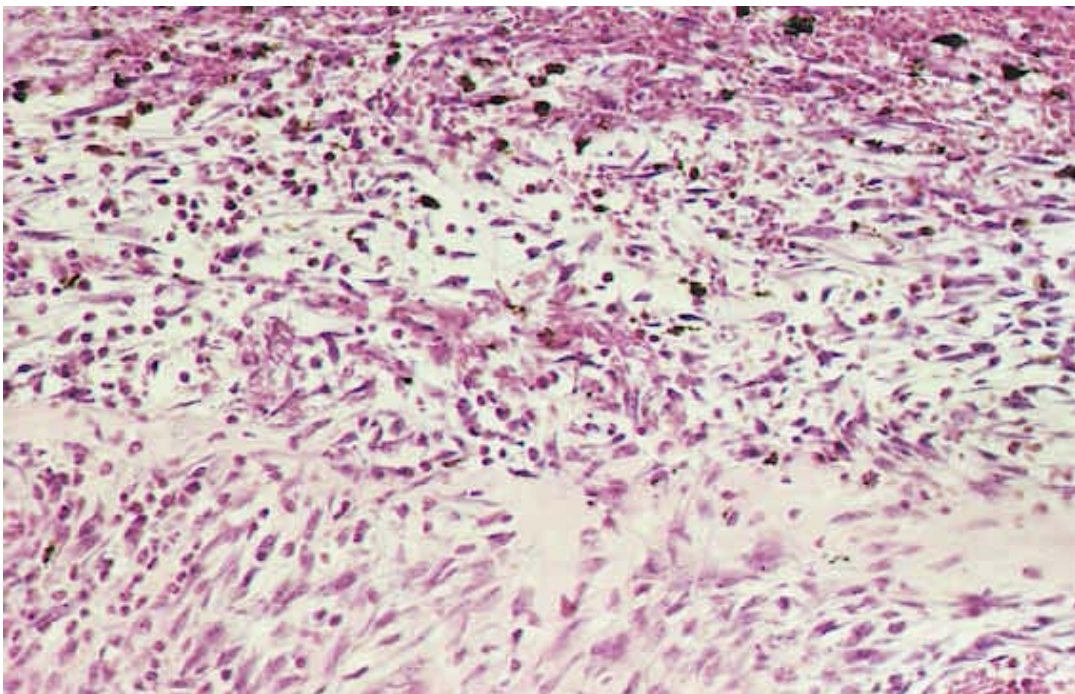


FIGURA 26 Grupo II (Tissucol) - 3 dias. Treço médio do alvéolo notando-se, próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de moderado número de fibroblastos e capilares. H.E. Original 63X

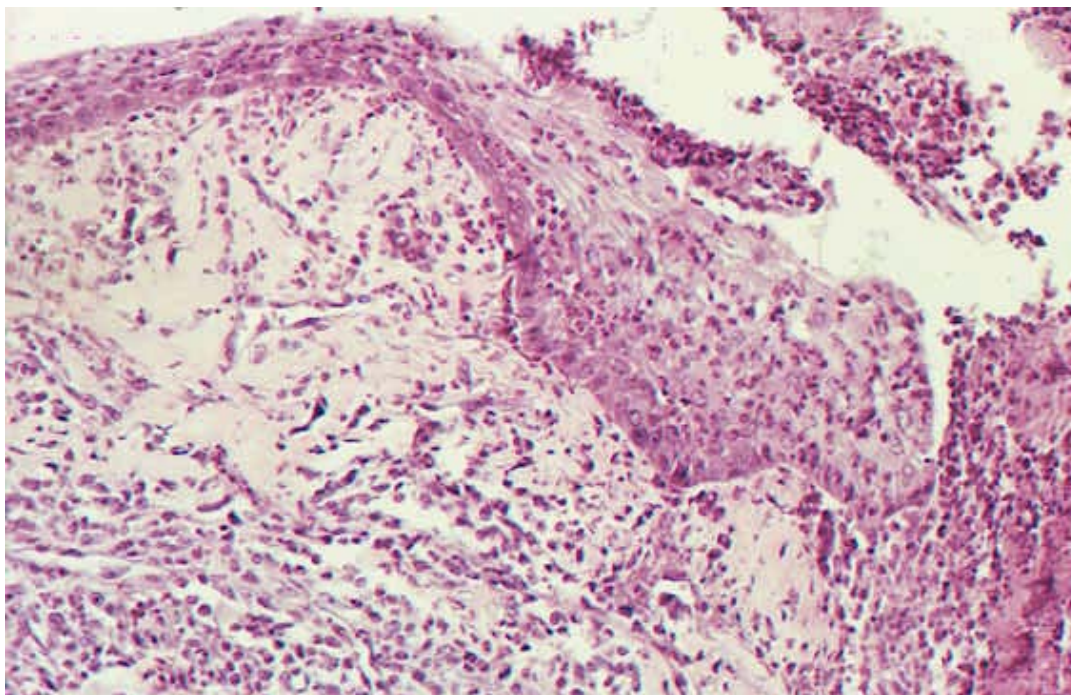


FIGURA 27 Grupo II (Tissucol) - 3 dias. Epitélio da mucosa gengival exibindo discreta proliferação e o seu conjunto subjacente apresentando alguns fibroblastos e capilares neoformados H.E. Original 63X.

Grupo III (Adesivo fibrínico / ácido epsilon amino capróico) – O alvéolo dental acha-se preenchido totalmente por coágulo sanguíneo que mostra inúmeros macrófagos em seu interior. Ao nível do terço cervical observa-se a manutenção do remanescente do ligamento periodontal com discreto número de fibroblastos. Observa-se também, nas proximidades, discreto número de fibroblastos que invadem o coágulo sanguíneo (Figura 28). Junto ao terço médio, evidencia-se próximo ao ligamento periodontal, a proliferação de numerosos fibroblastos e alguns capilares neoformados (Figura 29). Observa-se, inclusive, a formação de pequena quantidade de substância fundamental amorfa. Parte do terço apical apresenta as mesmas características do terço médio. O epitélio da mucosa gengival mostra discreta proliferação (Figura 30) e o conjuntivo subjacente exhibe alguns macrófagos e linfócitos ao lado de fibroblastos. A crista óssea alveolar apresenta áreas de reabsorção.

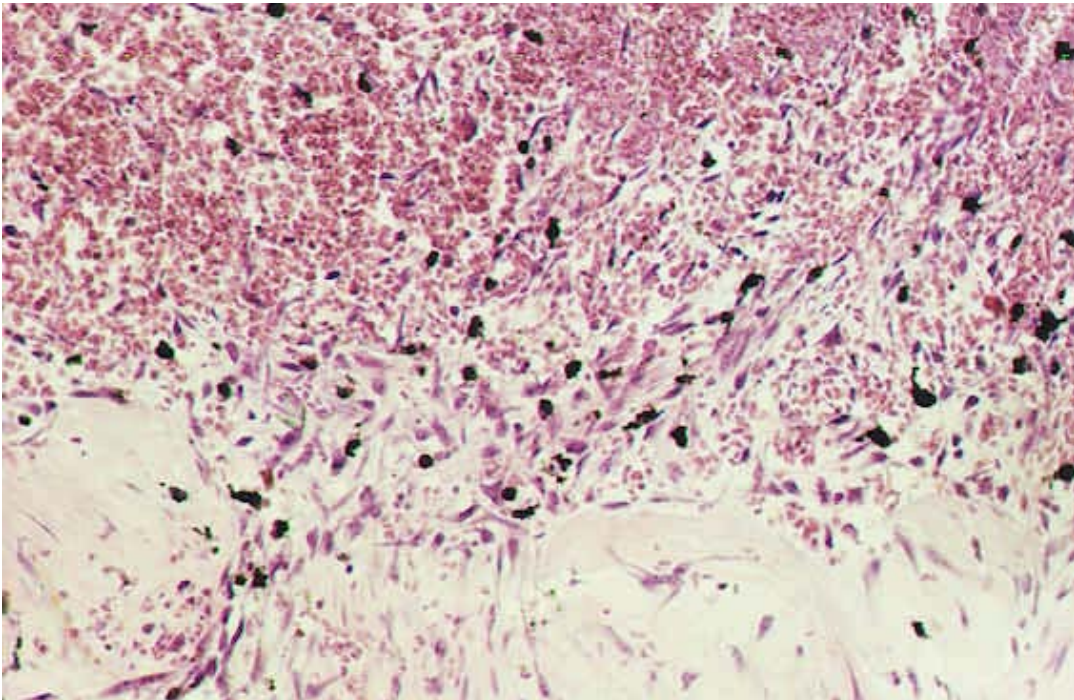


FIGURA 28 Grupo III (Tissuol/EACA) 3 dias. Terço cervical do alvéolo com discreto número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E. Original 63X.

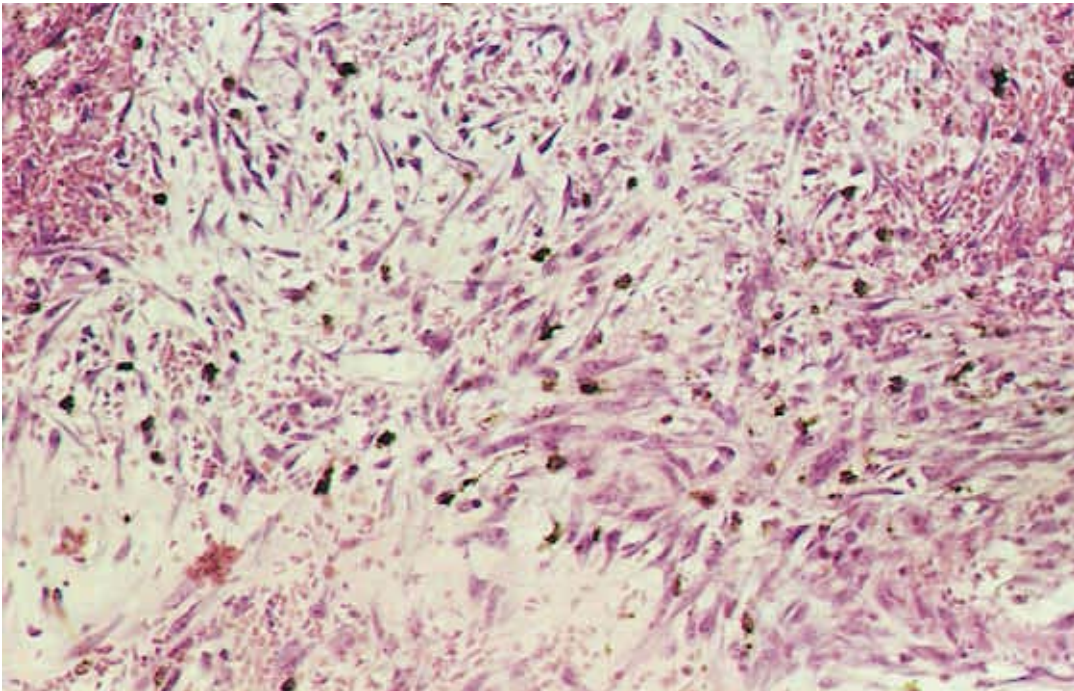


FIGURA 29 Grupo III (Tissuol/EACA) 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando, próximo ao ligamento periodontaal, a proliferação de numerosos fibroblastos e alguns capilares neoformados. H.E. Original 63X.

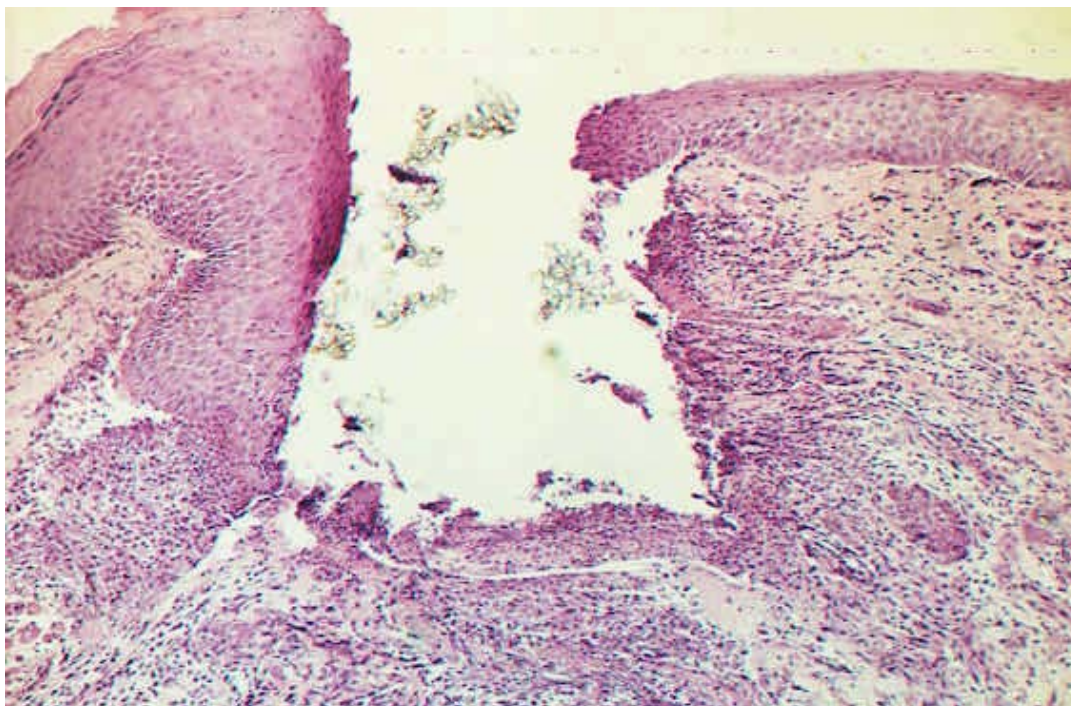


FIGURA 30 Grupo III (Tissucol/EACA) 3 dias. O epitélio da mucosa gengival mostrando discreta proliferação. H.E. original 63X.

7 dias

Grupo I (Controle) – Com exceção de pequenas áreas situadas no centro do alvéolo, o terço cervical acha-se ocupado por tecido conjuntivo neoformado com elevado número de fibroblastos (Figura 31). Alguns linfócitos e macrófagos podem também ser observados na região. Ao nível dos terços médio e apical observa-se a presença de pequenas trabéculas ósseas neoformadas com numerosos osteoblastos em suas bordas (Figura 32). As demais áreas encontram-se ocupadas por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea e coágulo sanguíneo nas áreas centrais do alvéolo.

O epitélio da mucosa gengival, em alguns casos, recobre totalmente o alvéolo dental (Figura 33) e, em outros deixa solução de continuidade. Em ambos os casos, o conjuntivo subjacente exibe alguns macrófagos, linfócitos e fibroblastos. A crista óssea alveolar mostra áreas de reabsorção e de neoformação óssea.

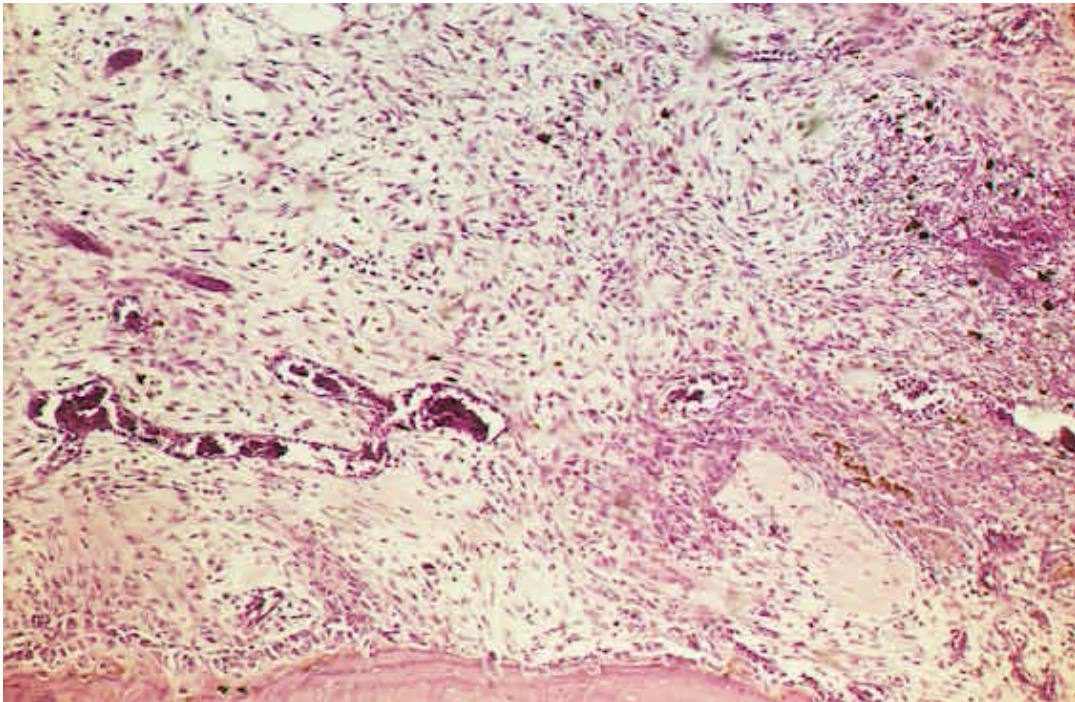


FIGURA 31 Grupo I (Controle) - 7 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se ocupado por tecido conjuntivo neoformado com elevado número de fibroblastos. H.E. Original 63X.

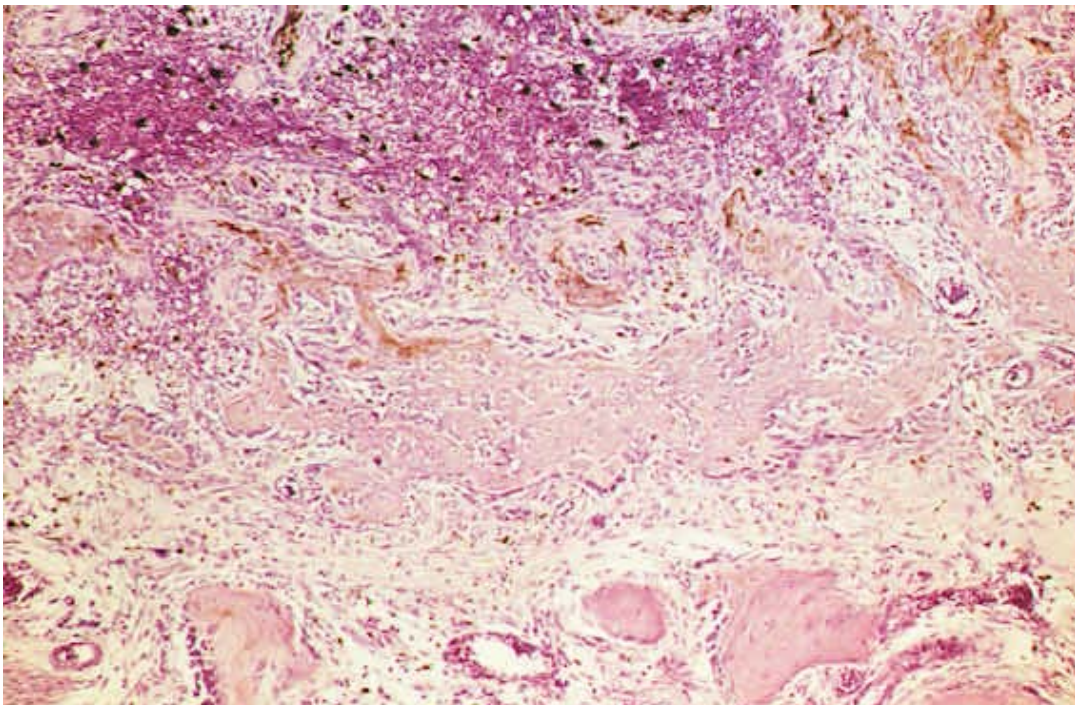


FIGURA 32 Grupo I (Controle) - 7 dias. Terço médio do alvéolo com presença de pequenas trabéculas ósseas neoformadas com numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.

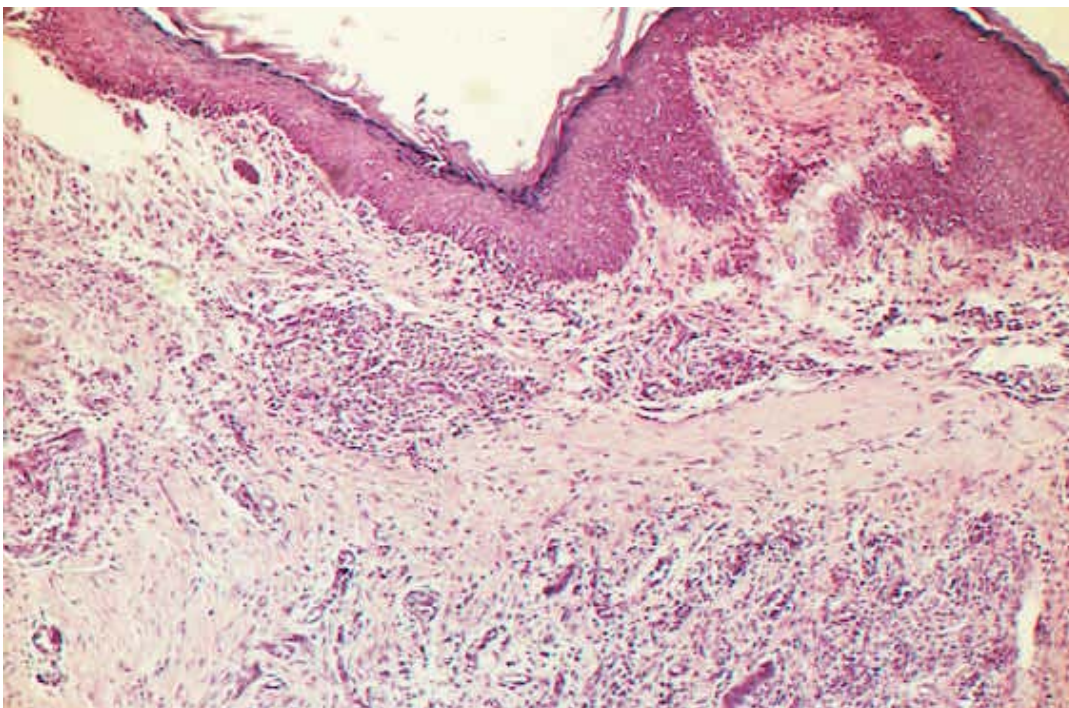


FIGURA 33 Grupo I (Controle) - 7 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrindo totalmente o alvéolo dental. H.E. Original 63X.

Grupo II (Adesivo fibrínico) – Ao longo dos três terços alveolar observa-se a presença de coágulo sanguíneo remanescente ocupando parcialmente as áreas consideradas. Junto ao terço cervical nota-se tecido conjuntivo pouco organizado exibindo moderado número de fibroblastos, macrófagos e linfócitos (Figura 34). Ao nível do terço médio e apical nota-se pequenas trabéculas ósseas neoformadas com numerosos osteoblastos em suas bordas(Figura 35).

O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea apresenta moderado número de fibroblastos, alguns macrófagos e linfócitos.

O epitélio da mucosa gengival recobre parcialmente o alvéolo dental (Figura 36) e o conjuntivo subjacente exhibe fibroblastos, macrófagos e linfócitos.

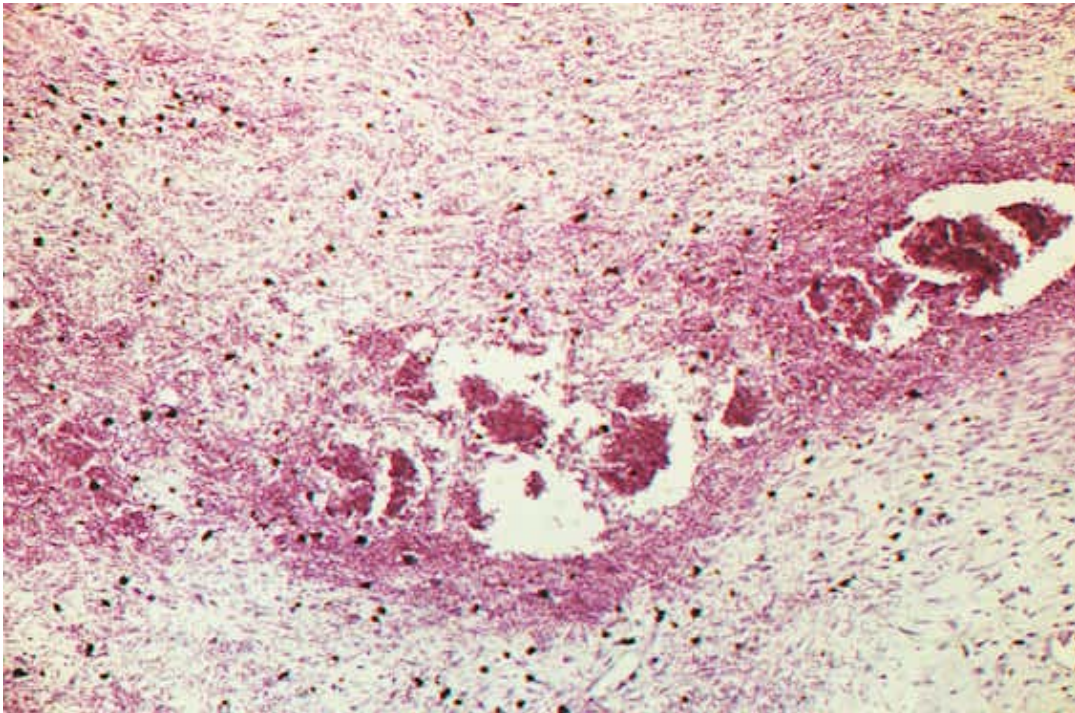


FIGURA 34 Grupo II (Tissucol) 7 dias. Terço cervical do alvéolo com tecido conjuntivo pouco organizado e exibindo moderado número de fibroblastos, macrófagos e linfócitos. H.E. Original 63X.

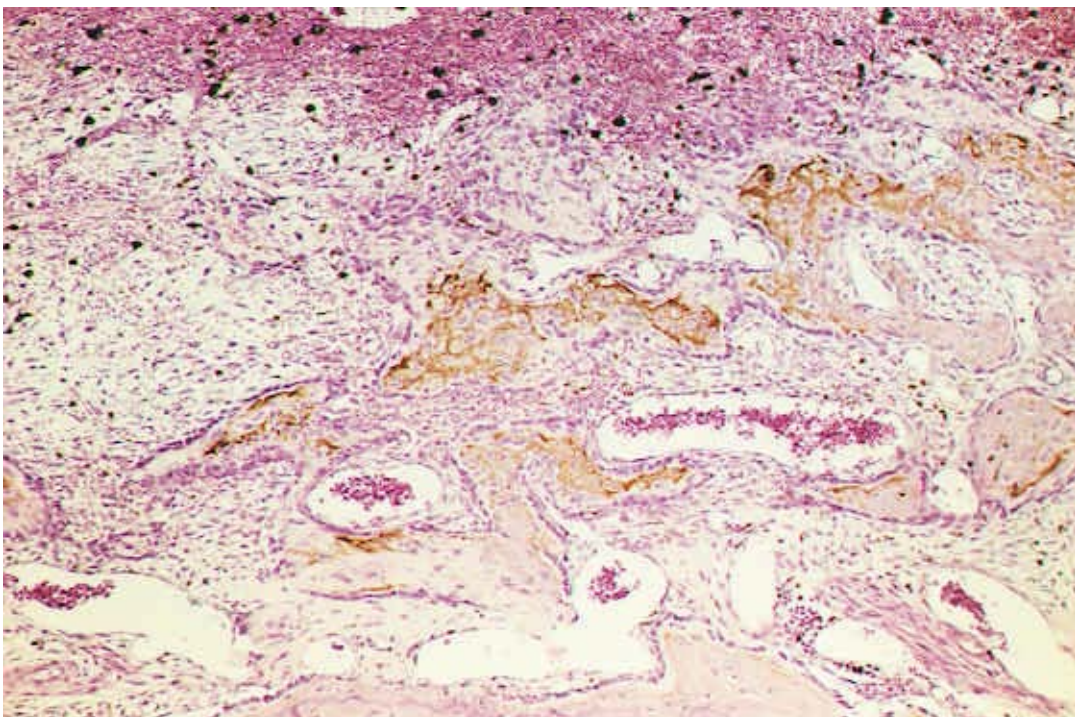


FIGURA 35 Grupo II (Tissucol) 7 dias. O terço médio com pequenas trabéculas ósseas neoformadas e com numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.

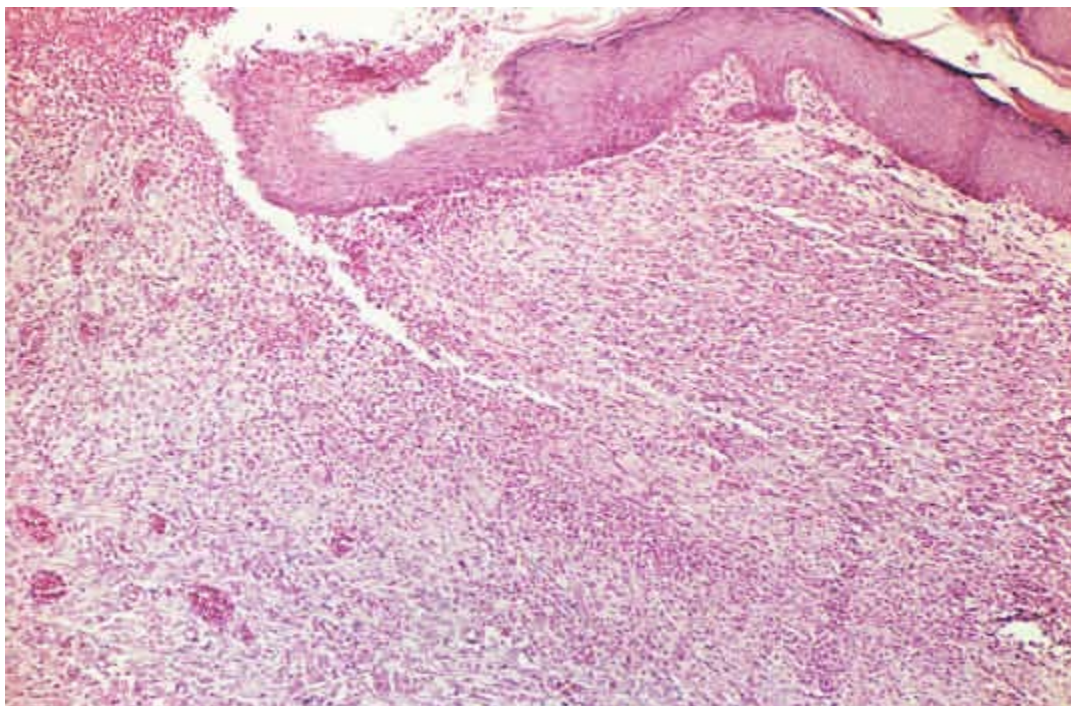


FIGURA 36 Grupo II (Tissucol) 7 dias. O epitélio gengival recobrimdo parcialmente o alvéolo dental. H.E. Original 63X.

Grupo III (Adesivo fibrínico / ácido epsilon amino capróico) – O terço cervical ao alvéolo praticamente acha-se ocupado por tecido neoformado rico em fibroblastos. Pequenas espículas ósseas neoformadas com numerosos osteoblastos em suas bordas podem ser observadas nas proximidades da parede óssea alveolar (Figura 37).

Junto aos terços médio e apical ao alvéolo nota-se tecido conjuntivo com as mesmas características encontradas no terço cervical. A neoformação óssea é, no entanto, mais expressiva com a presença de delgadas trabéculas ósseas e numerosos osteoblastos em suas bordas (Figura 38).

Em todos os espécimes o epitélio da mucosa gengival recobre o alvéolo dental e o conjuntivo subjacente apresenta moderado número de fibroblastos (Figura 39). A crista alveolar mostra áreas de reabsorção e neoformação óssea.

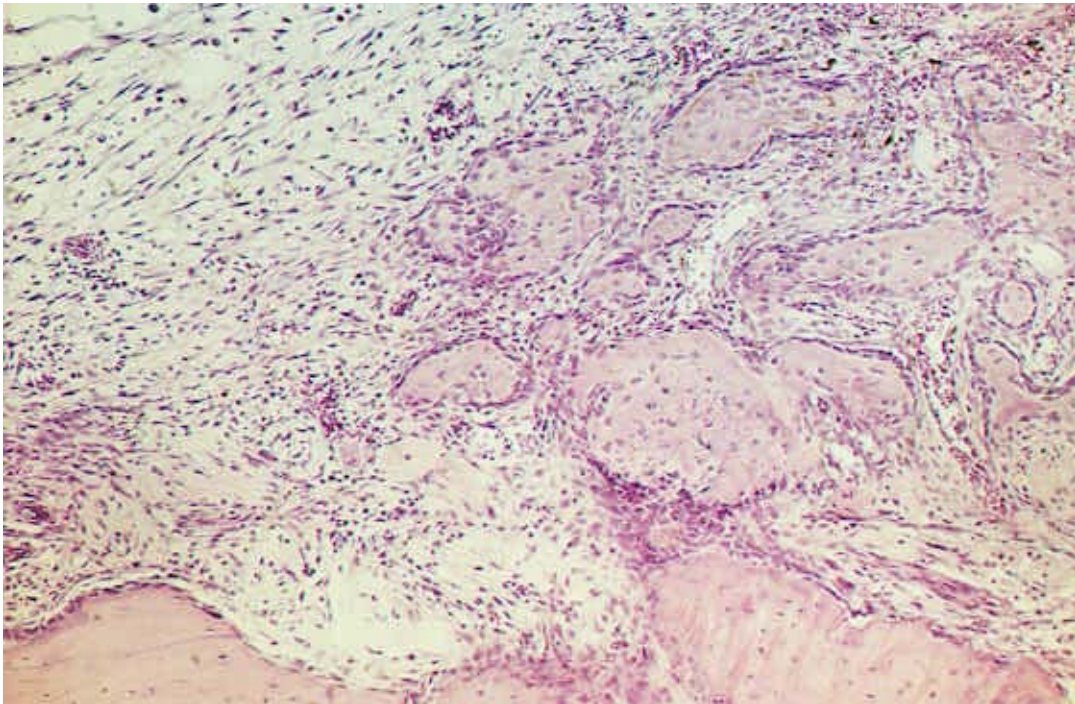


FIGURA 37 Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se praticamente ocupado por tecido conjuntivo neoformado rico em fibroblastos. H.E. Original 63X.

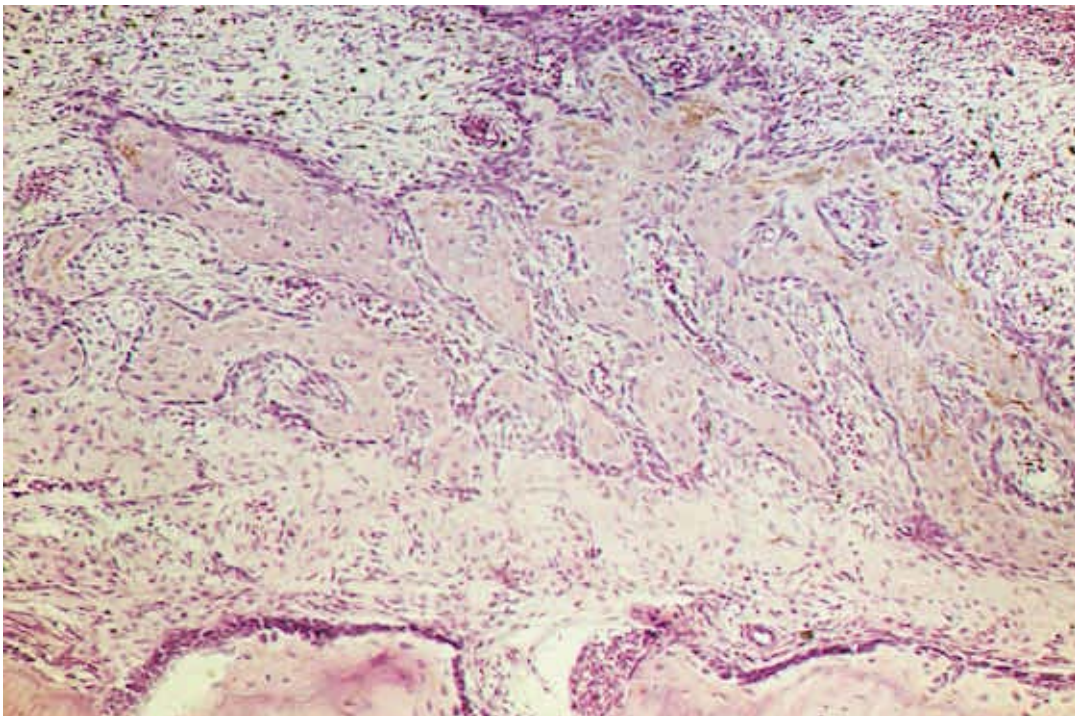


FIGURA 38 Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Terço médio com a presença de delgadas trabéculas ósseas e numerosos osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.

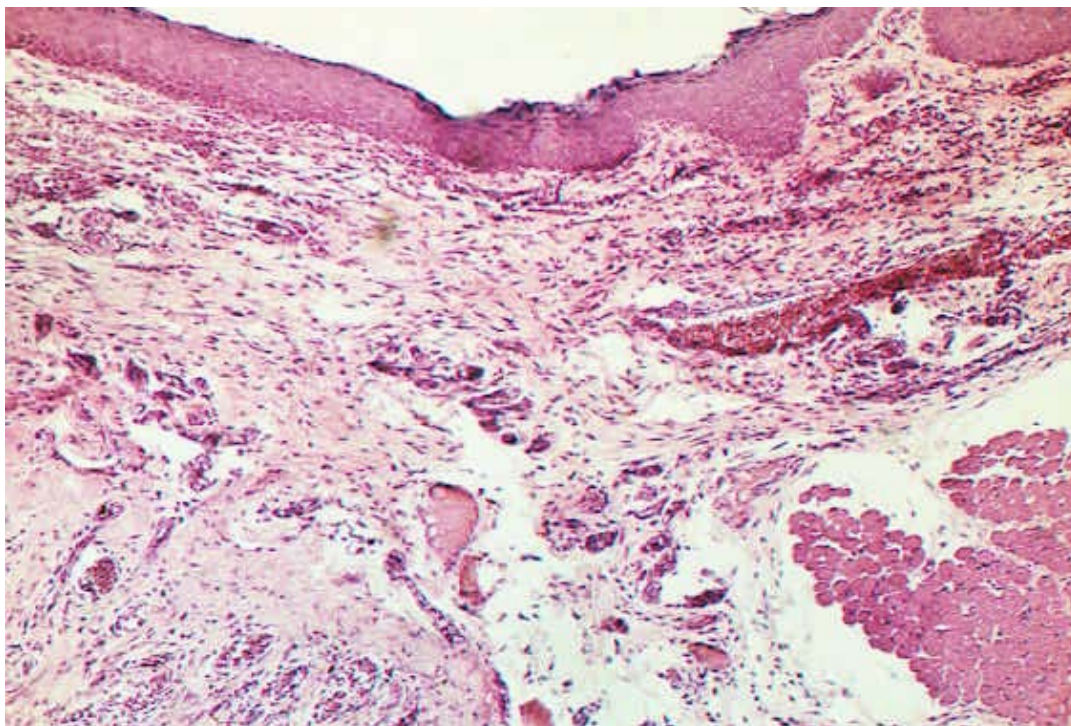


FIGURA 39 Grupo III (Tissucol/EACA) 7 dias. Epitélio da mucosa gengival recobrando o alvéolo dental e o conjuntivo subjacente apresentando moderado número de fibroblastos. H.E. Original 63X.

15 dias

Grupo I (Controle) – O alvéolo com exceção de alguns pontos ocupados por coágulo sanguíneo remanescente, encontra-se preenchido por tecido conjuntivo neoformado. Ao nível do terço cervical as trabéculas ósseas são delgadas e irregulares, notando-se numerosos osteoblastos em suas bordas (Figura 40). O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea apresenta elevado número de fibroblasto. Junto aos terços médio e apical o tecido ósseo é mais organizado com trabéculas mais desenvolvidas (Figura 41).

O epitélio da mucosa gengival recobre totalmente o alvéolo dental e o conjuntivo é bem desenvolvido com poucos fibroblastos. A crista óssea alveolar mostra áreas com neoformação óssea.

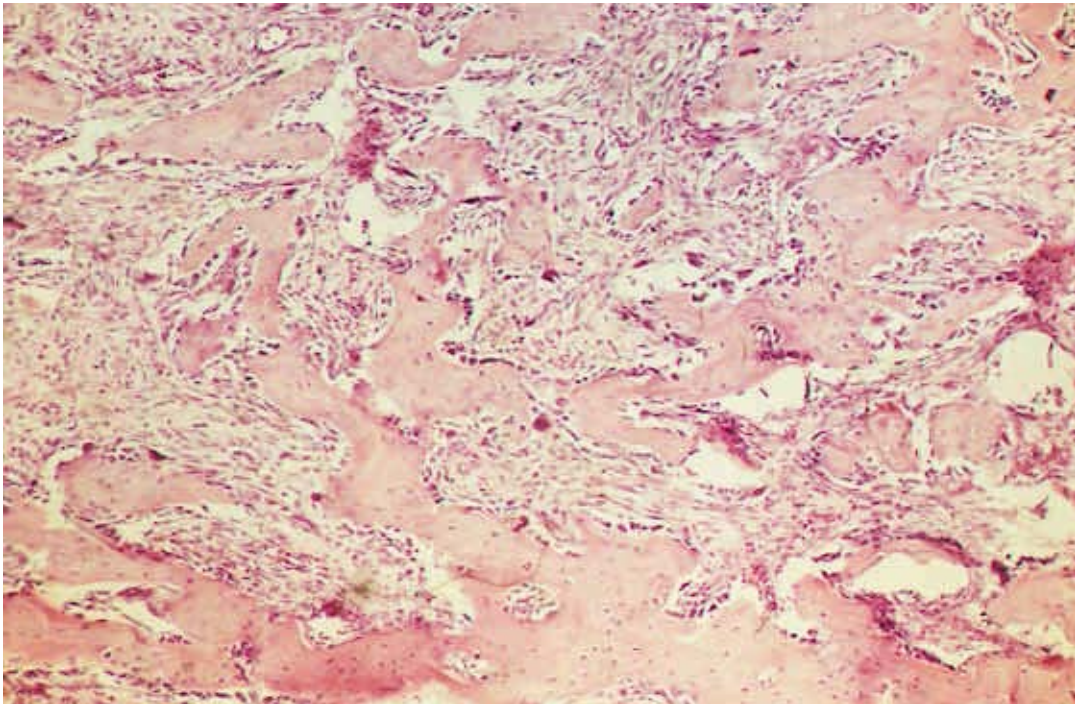


FIGURA 40 Grupo I (Controle) 15 dias. Terço cervical do alvéolo com trabéculas ósseas delgadas e irregulares. H.E. Original 63X.

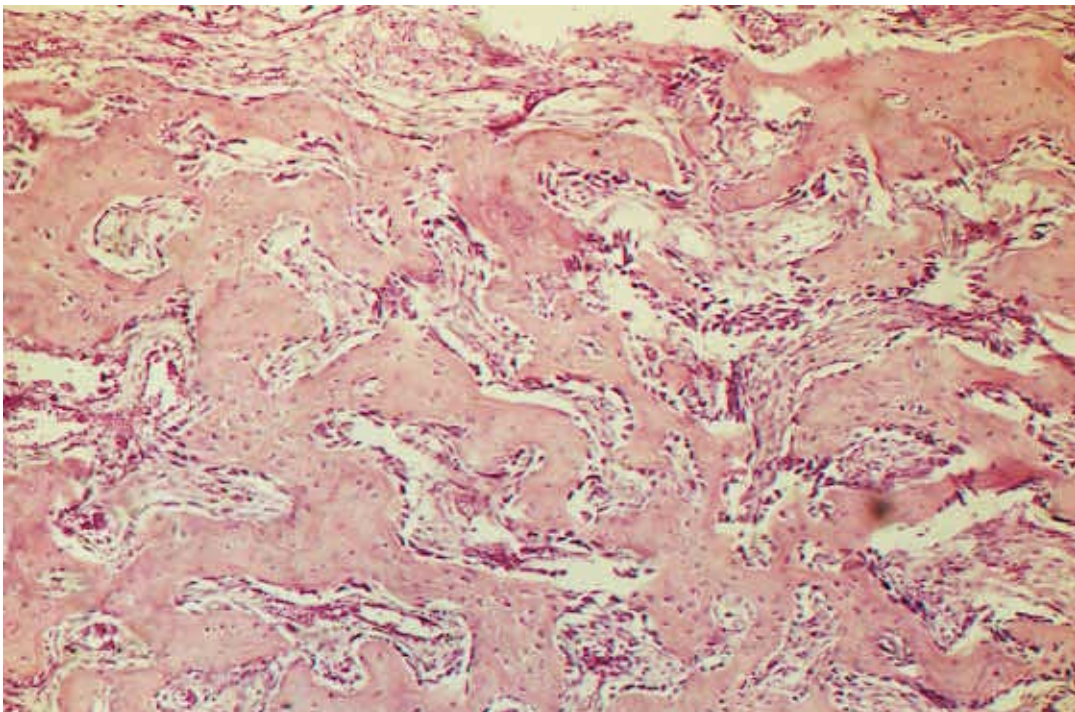


FIGURA 41 Grupo I (Controle) 15 dias. Terço médio do alvéolo é mais organizado com trabéculas mais desenvolvidas. H.E. Original 63X.

Grupo II (Adesivo fibrínico) – O alvéolo dental encontra-se ocupado por tecido conjuntivo neoformado, com exceção de alguns pontos com coágulo sanguíneo remanescente. O terço cervical do alvéolo acha-se preenchido parcialmente por trabéculas ósseas com osteoblastos em suas bordas (Figura 42). O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é pouco desenvolvido com moderado número de fibroblastos, alguns macrófagos e linfócitos. Ao nível dos terços médio e apical, as trabéculas ósseas são mais regulares (Figura 43), deixando porém amplo espaço intertrabecular ocupado por tecido conjuntivo.

O epitélio da mucosa gengival recobre na totalidade o alvéolo dental e o conjuntivo subjacente é bem desenvolvido com poucos fibroblastos (Figura 44). A crista alveolar apresenta pequenas áreas de neoformação óssea.

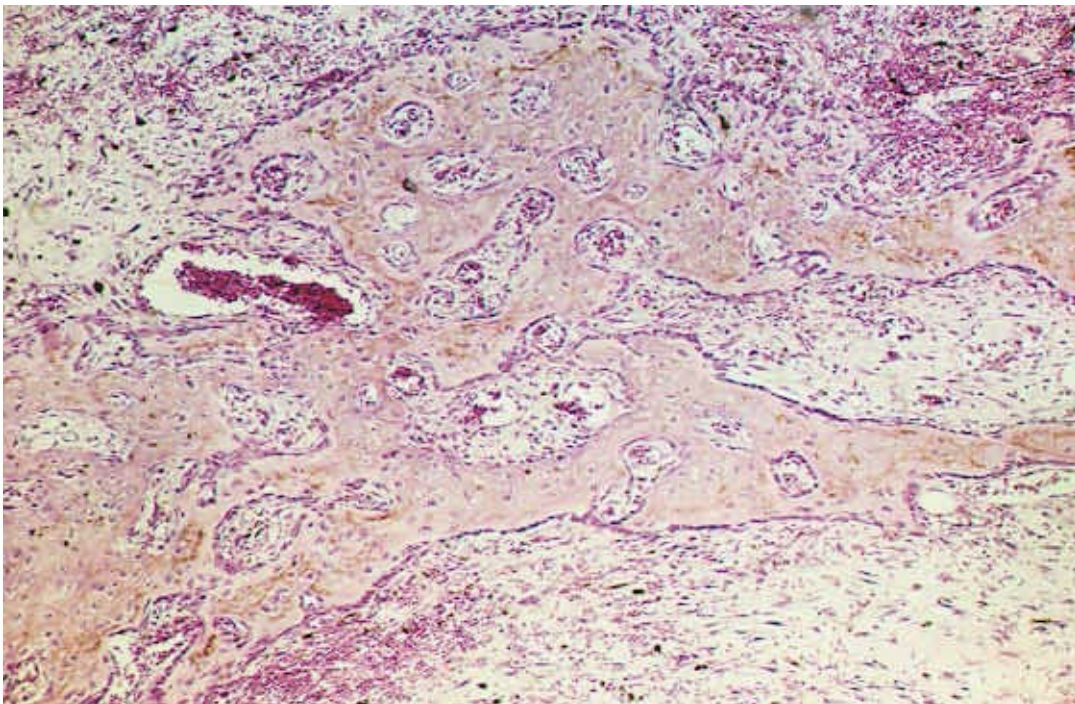


FIGURA 42 Grupo II (Tissucol) 15 dias. Terço cervical do alvéolo encontra-se preenchido parcialmente por trabéculas ósseas com osteoblastos em suas bordas. H.E. Original 63X.

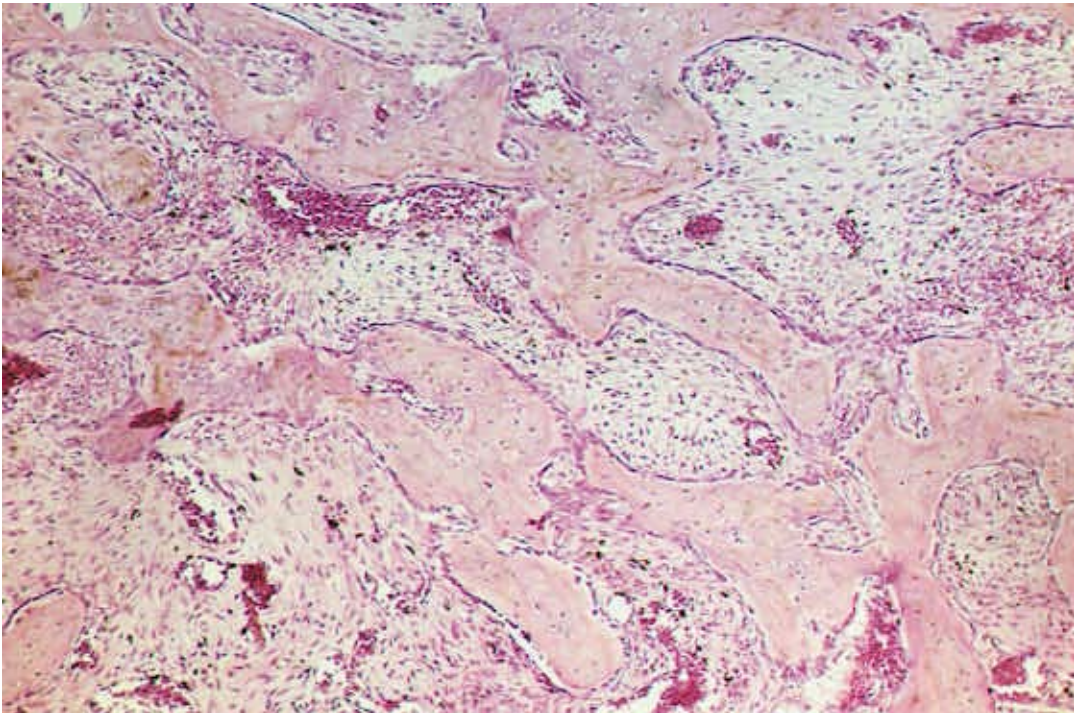


FIGURA 43 Grupo II (Tissucol) 15 dias. Terço médio do alvéolo apresenta trabéculas ósseas mais regulares. H.E. Original 63X.

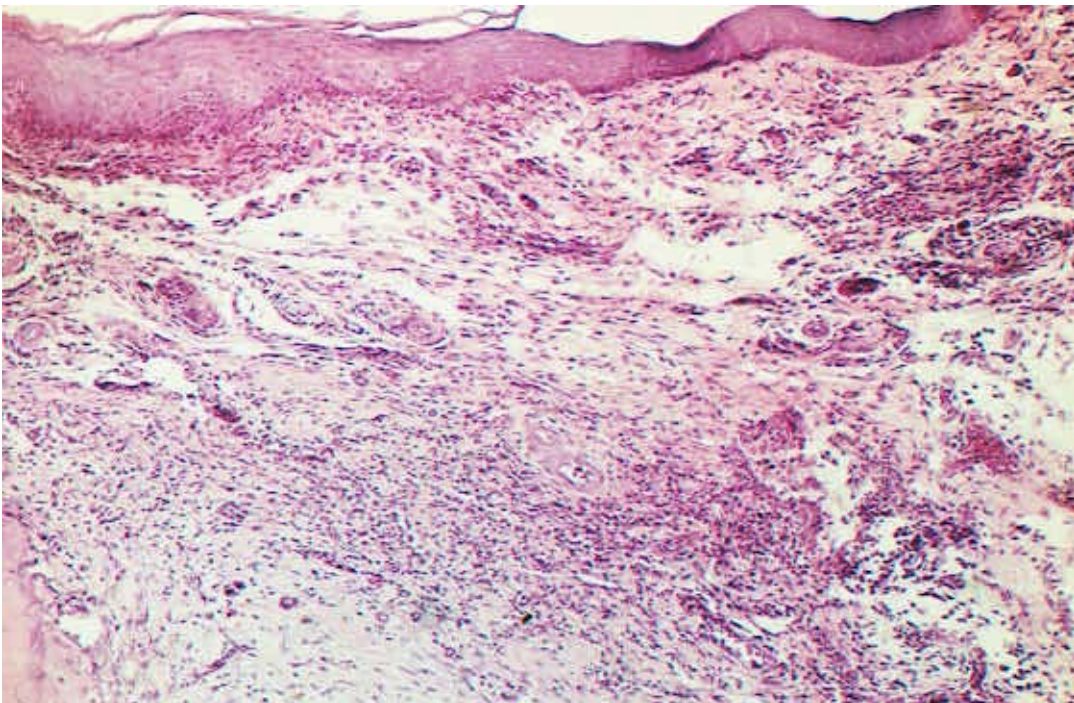


FIGURA 44 Grupo II (Tissucol) 15 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrindo na totalidade o alvéolo dental e o conjunto subjacente é bem desenvolvido com poucos fibroblastos. H.E. Original 63X.

Grupo III (Adesivo fibrínico / ácido epsilon amino capróico)– O alvéolo dental ao longo dos três terços apresenta trabéculas ósseas mais regulares preenchendo de forma uniforme o espaço considerado. Junto ao terço cervical a quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é maior (Figura 45). Em alguns casos, o terço médio e apical do alvéolo apresentam as mesmas características observadas no terço cervical (Figura 46). Em outros, no entanto, observa-se trabéculas mais espessas junto ao terço médio do alvéolo.

O epitélio da mucosa gengival recobre totalmente o alvéolo dental e o tecido conjuntivo subjacente é bem diferenciado com poucos fibroblastos (Figura 47). A crista óssea alveolar mostra áreas de neoformação óssea.

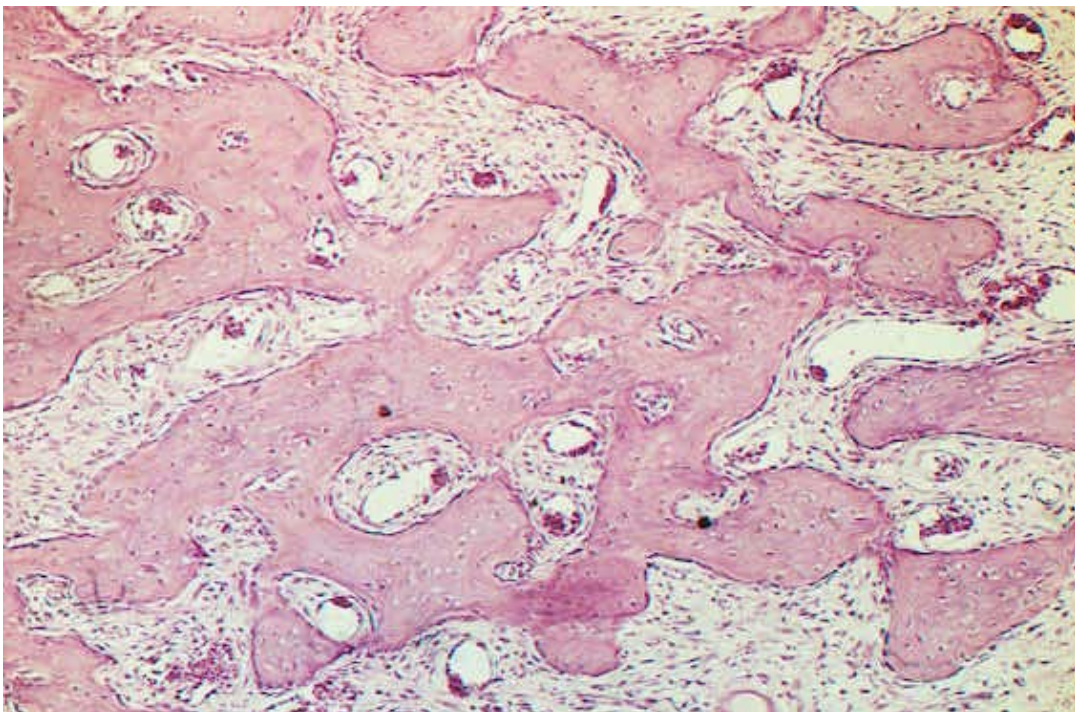


FIGURA 45 Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. No terço cervical do alvéolo, a quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é maior. H.E. Original 63X.

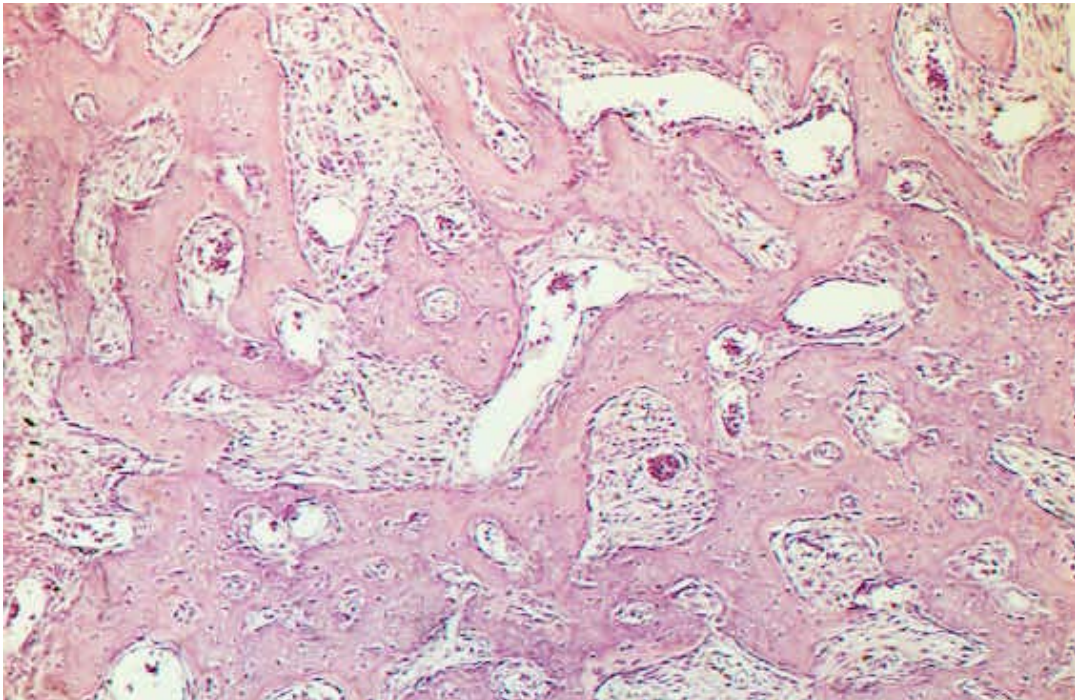


FIGURA 46 Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. Terço médio apresentando tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.

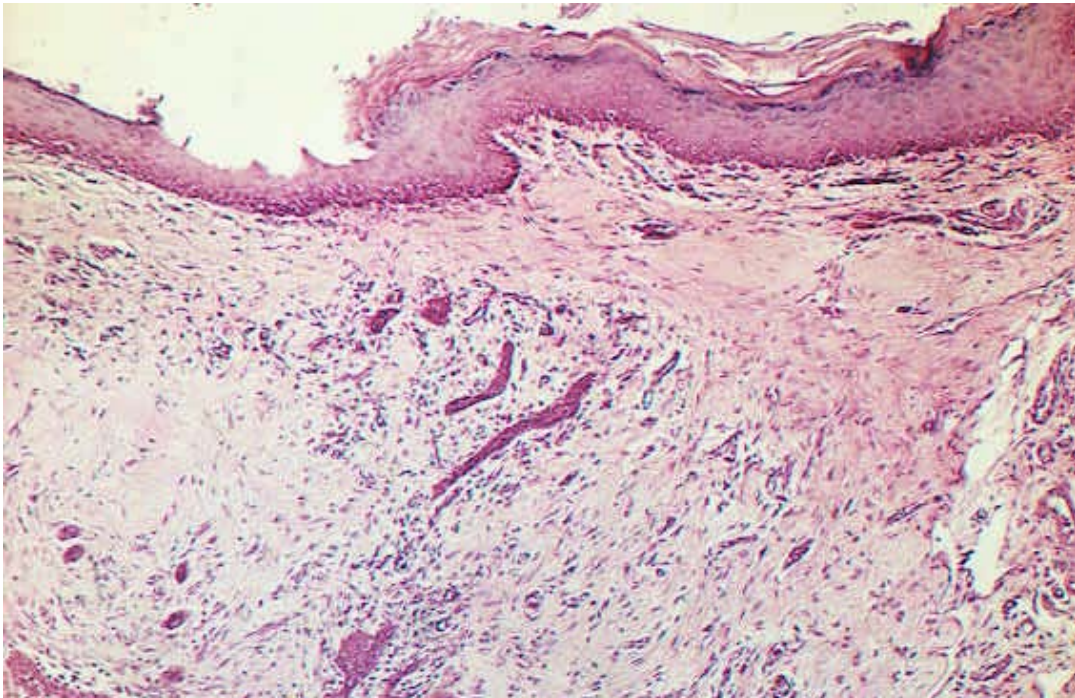


FIGURA 47 Grupo III (Tissucol/EACA) 15 dias. O epitélio da mucosa gengival recobrimdo totalmente o alvéolo dental.H.E. Original 63X.

21 dias

Grupo I (Controle) – Ao nível do terço cervical podem ser encontradas trabéculas ósseas espessas, deixando porém, em alguns pontos, espaços ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea (Figura 48). Junto aos terços médio e apical, as trabéculas ósseas são espessas e bem organizadas (Figura 49).

A crista óssea alveolar encontra-se remodelada.

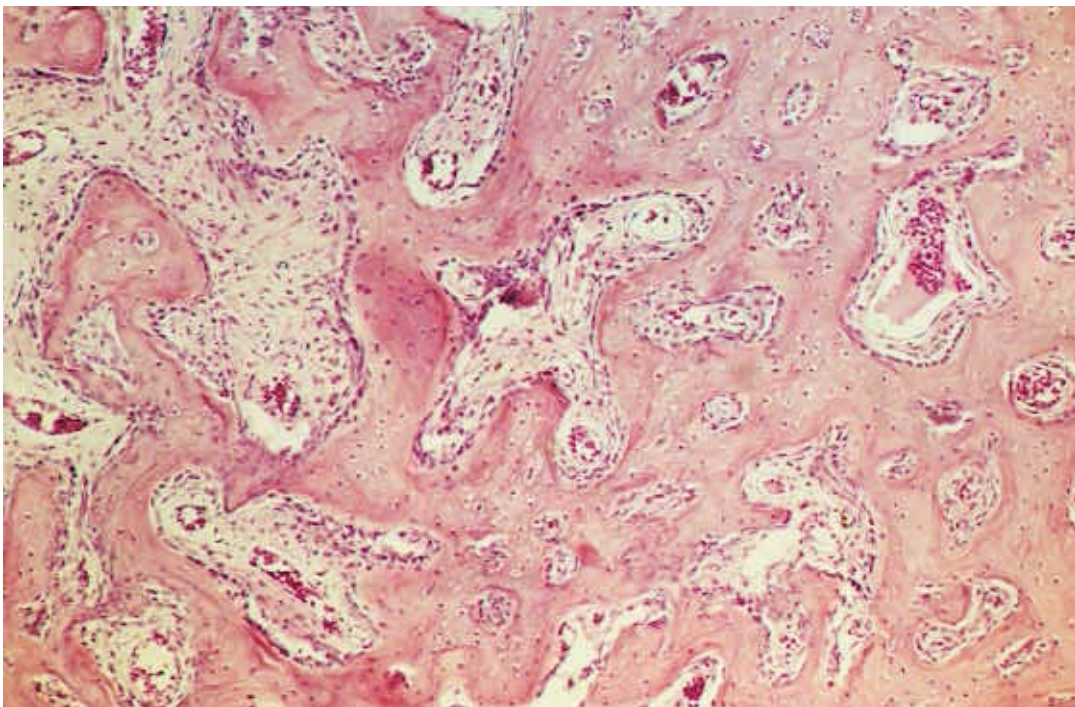


FIGURA 48 Grupo I (Controle) 21 dias. Terço cervica com alguns espaços ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.

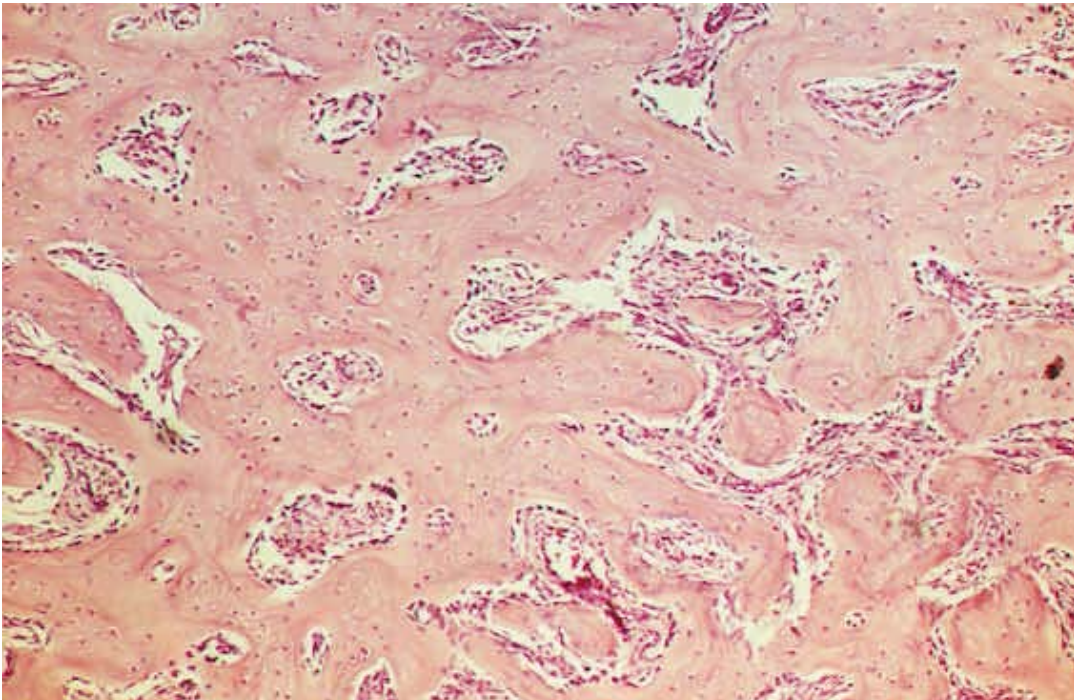


FIGURA 49 Grupo I (Controle) 21 dias. Terço médio com trabéculas ósseas espessas e bem organizadas. H.E. Original 63X.

Grupo II (Adesivo fibrínico) – Em alguns casos, o terço cervical encontra-se ocupado por trabéculas desenvolvidas. Em outros no entanto, estas trabéculas são isoladas e delgadas, permanecendo grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea (Figura 50). Ao nível dos terços médio e apical, o tecido ósseo é bem desenvolvido com trabéculas espessas (Figura 51).

A crista óssea alveolar encontra-se remodelada.

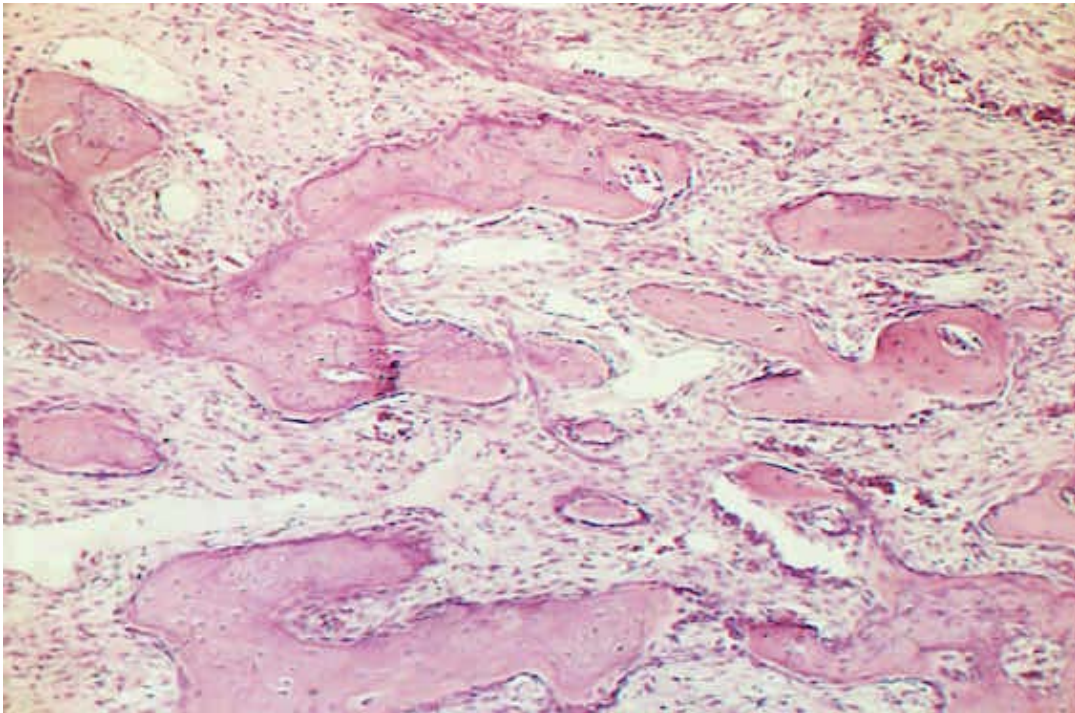


FIGURA 50 Grupo II (Tissucol) 21 dias. Terço cervical com grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.

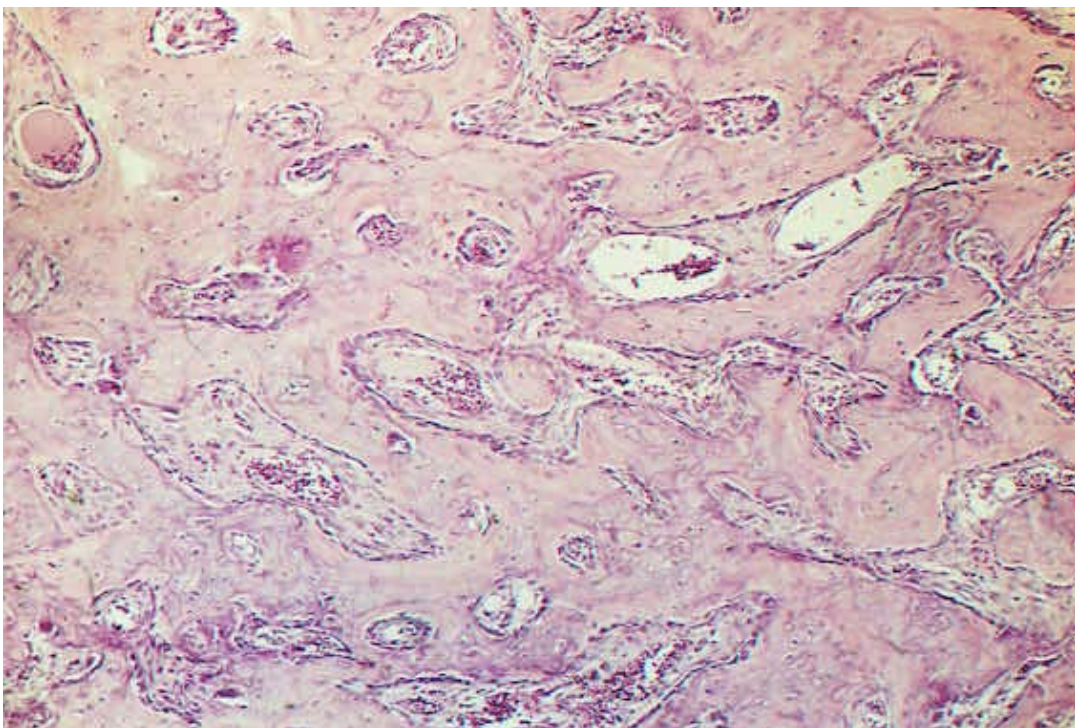


FIGURA 51 Grupo II (Tissucol) 21 dias. Terço médio com tecido ósseo bem desenvolvido com trabéculas espessas. H.E. Original 63X.

Grupo III (Adesivo fibrínico / ácido epsilon amino capróico)– Ao longo dos três terços alveolares observa-se a presença de trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas (Figuras 52 e 53).

A crista óssea alveolar encontra-se remodelada.

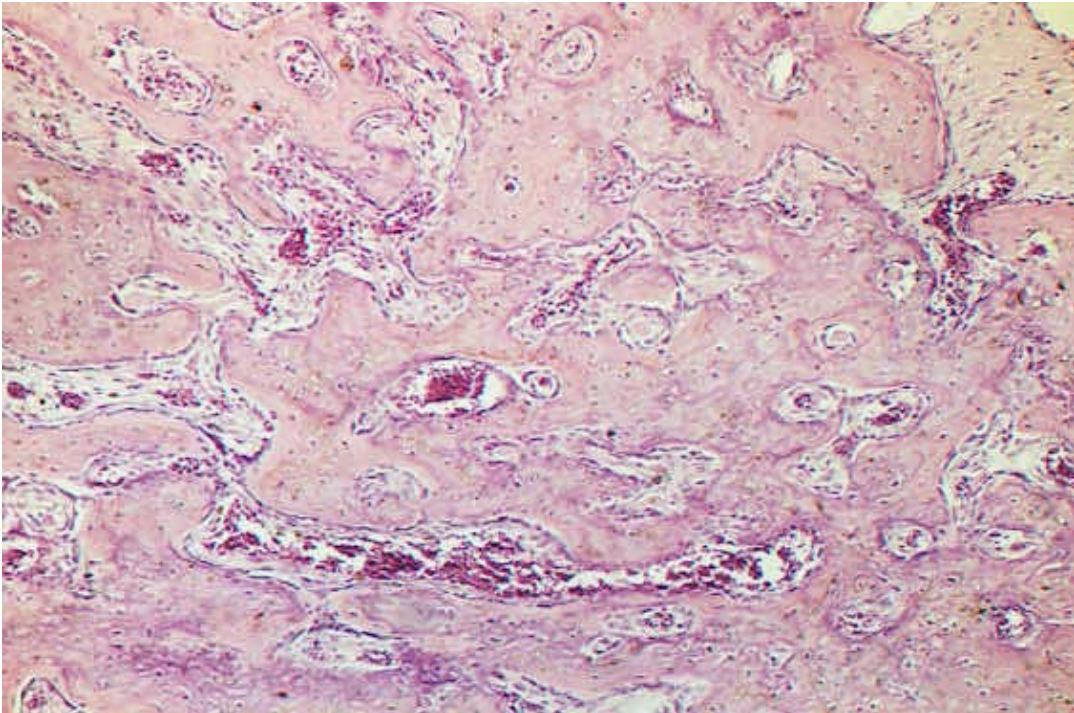


FIGURA 52 Grupo III (Tissucol/EACA) 21 dias. Terço cervical com presença de trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.

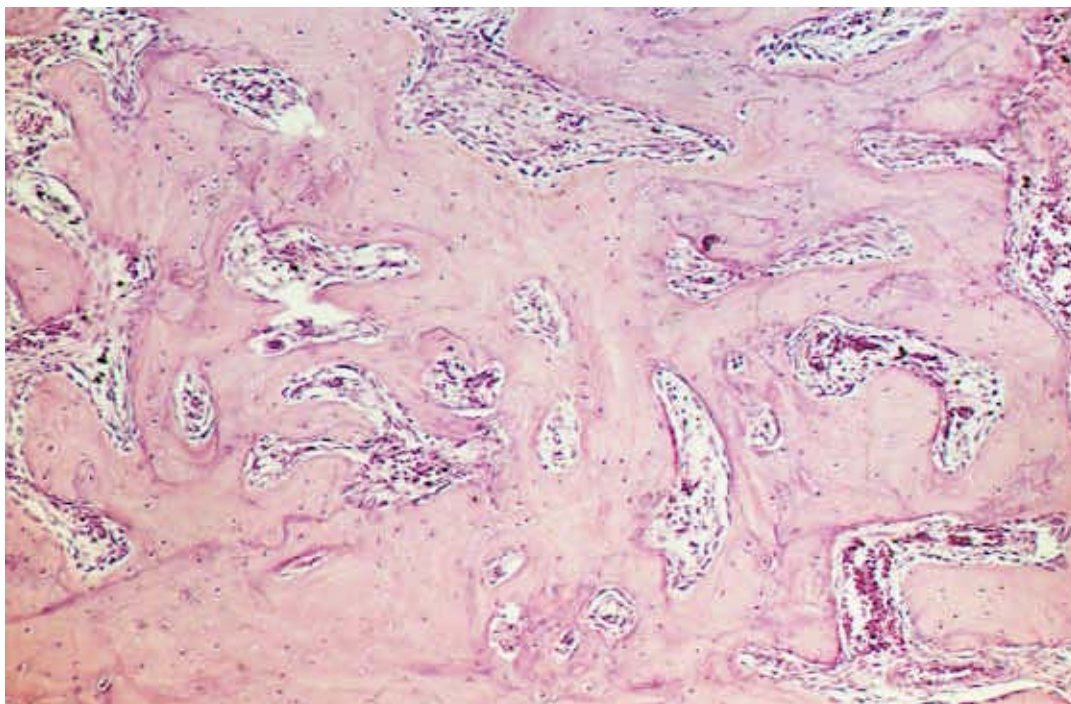


FIGURA 53 Grupo III (Tissucol/EACA) 21 dias. Terço apical com presença de trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.

30 dias

Grupo I (Controle) – O alvéolo dental ao longo dos três terços encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas (Figuras 54 e 55).

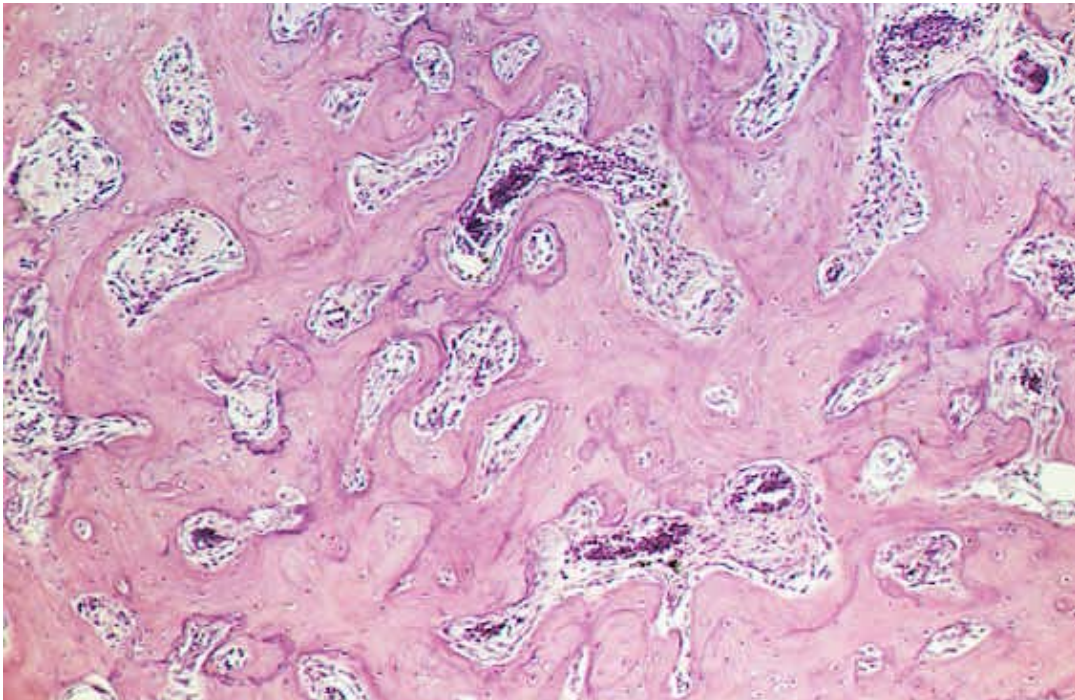


FIGURA 54 Grupo I (Controle) 30 dias. Terço cervical encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas. H.E. 63X.

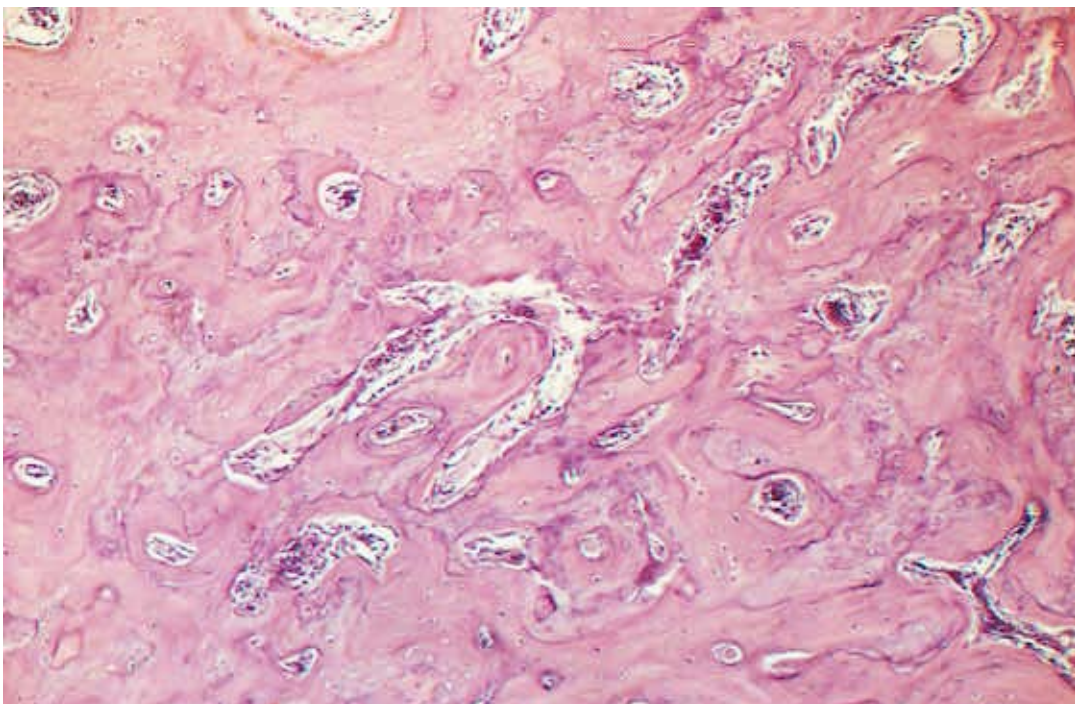


FIGURA 55 Grupo I (Controle) 30 dias. Terço médio encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas. H.E. Original 63X.

Grupo II (Adesivo fibrínico) – Em dois espécimes, encontra-se o terço cervical com áreas de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea (Figura 56). Ao nível dos

terços médio e apical as trabéculas ósseas são espessas e bem organizadas (Figura 57).

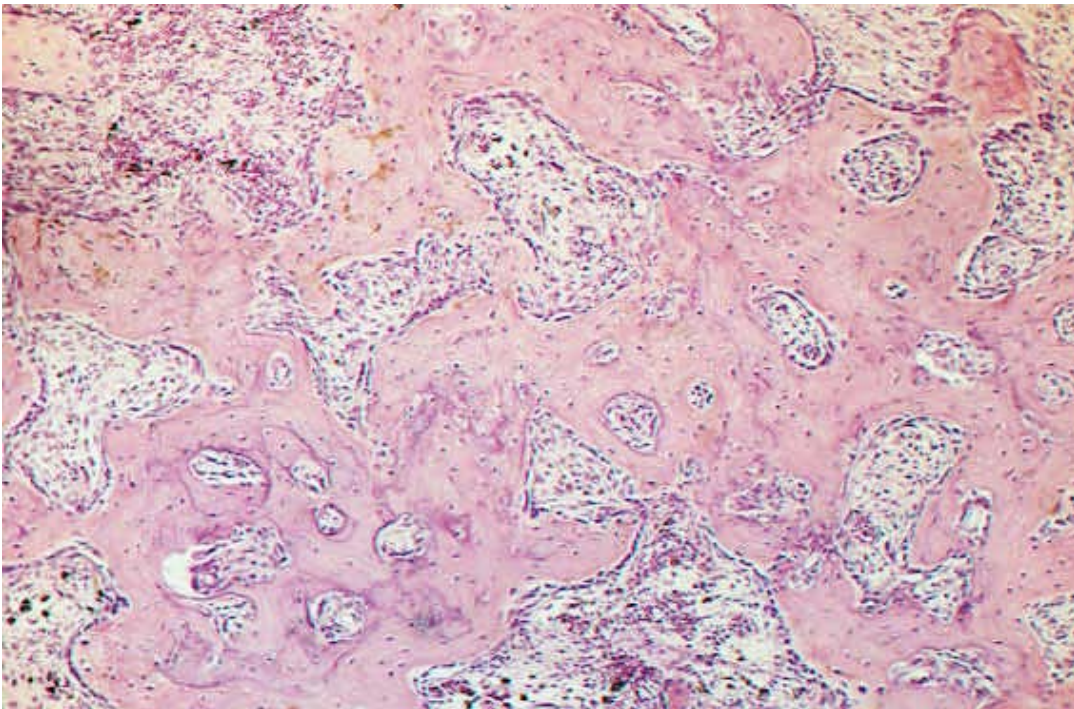


FIGURA 56 Grupo II (Tissucol) 30 dias. Terço cervical com áreas de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. Original 63X.

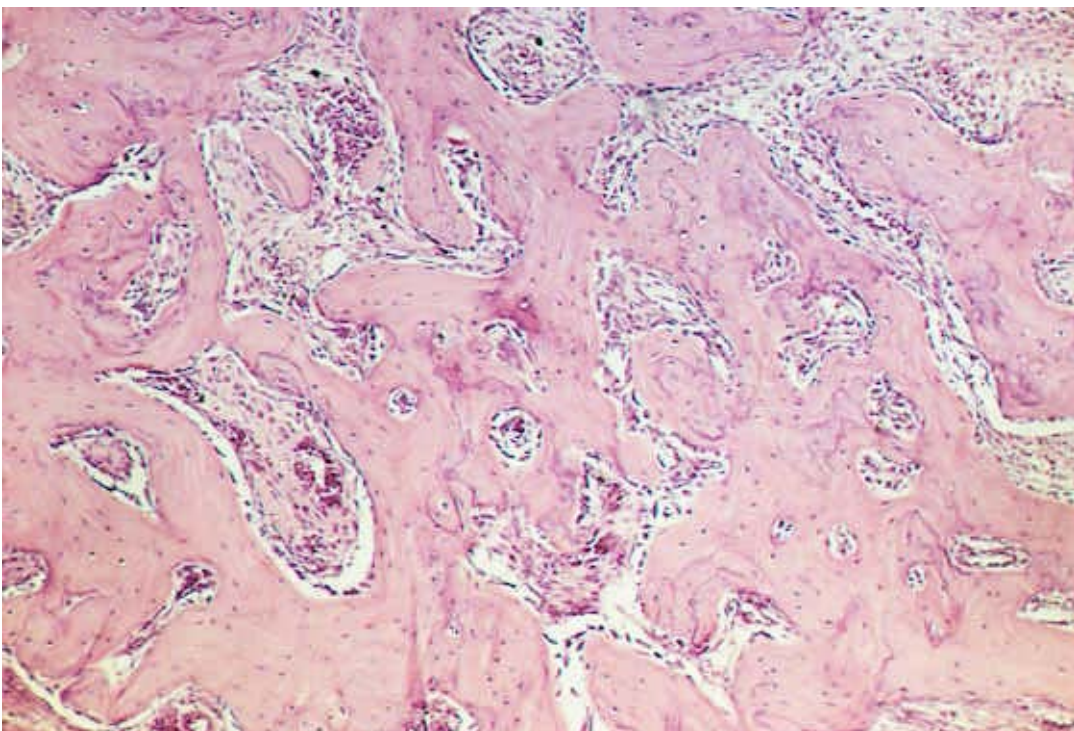


FIGURA 57 Grupo II (Tissucol) 30 dias. Terço médio evidenciando trabéculas ósseas espessas e bem organizadas. H.E. Original 63X.

Grupo III (Adesivo fibrínico / ácido epsilon amino capróico)– Ao longo dos três terços o alvéolo dental encontra-se ocupado por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas (Figuras 58 e 59).

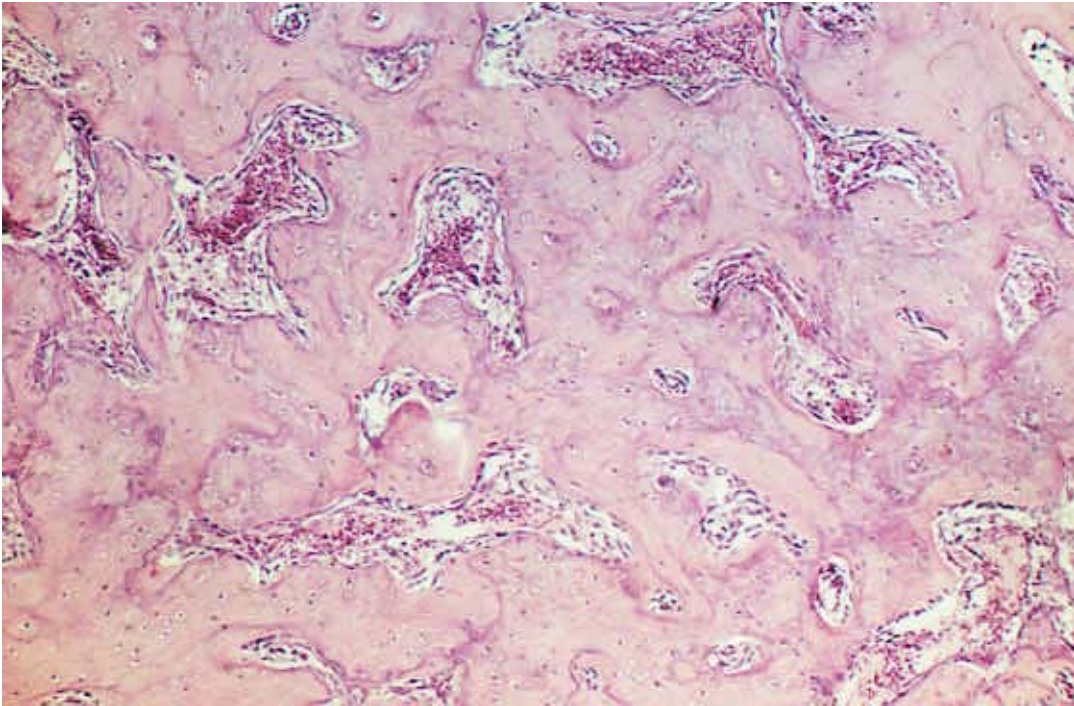


FIGURA 58 Grupo III (Tissucoal/EACA) 30 dias. O alvéolo dental encontra-se ocupado por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas. H.E. Original 63X.

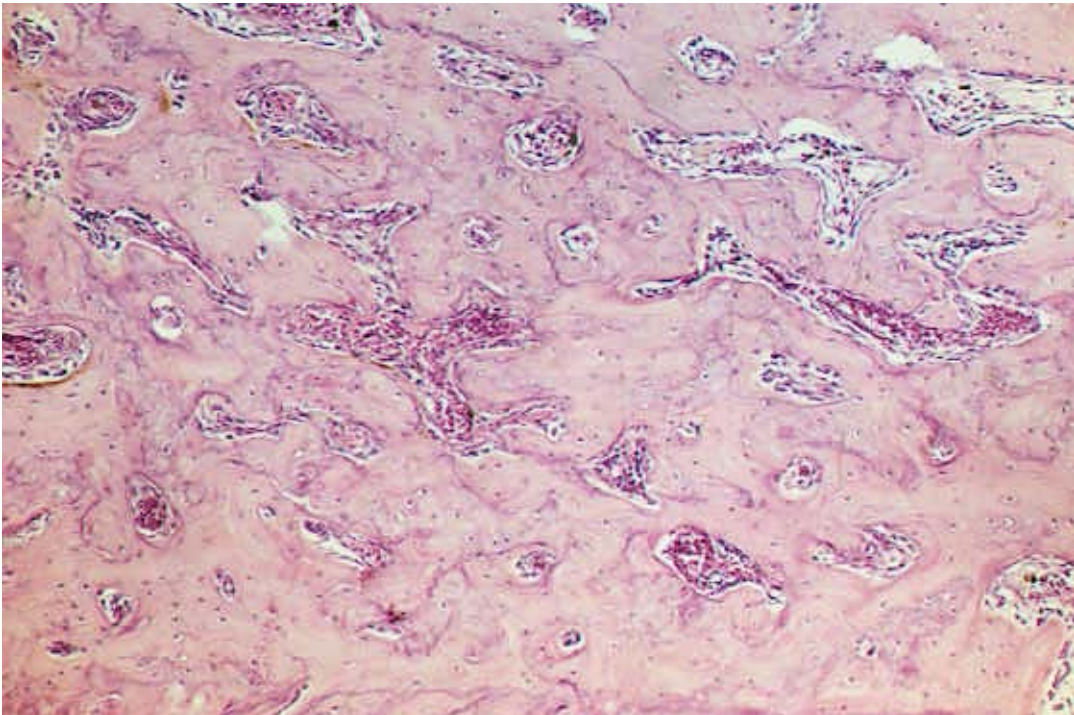


FIGURA 59 Grupo III (Tissucoal/EACA) 30 dias.O alvéolo dental encontra-se ocupado por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas H.E. Origina 63X.



D

iscussão

6 Discussão

O conhecimento e a compreensão da necessidade da boa higiene oral, a melhoria da qualidade do tratamento odontológico e a conscientização muito mais conservadora dos profissionais que tratam da saúde bucal são fatores que levam os indivíduos atualmente a manterem por muito mais sua dentição natural em função. Baseados nestes fatos esperaria-se que pacientes edêntulos formassem um grupo de exceção na prática odontológica; mas isto não é verdadeiro basicamente por dois motivos: o aumento da expectativa da vida no âmbito mundial devido às novas possibilidades da medicina e o empenho de pessoas que trabalham com saúde coletiva, levando ao fato de que, como resultado de atrição fisiológicas dos dentes e das estruturas de suporte, pacientes edêntulos representam um grupo de indivíduos de maior idade e que tende a crescer; a moderna odontologia preventiva ainda não é acessível a todas as categorias socio-econômicas. Além disto, a medicina moderna propicia uma maior longevidade aos indivíduos, expondo-os a problemas dentários como periodontites, processos cariosos. Portanto, ainda assim, no futuro próximo, a presença de pacientes parcial ou totalmente edêntulos será um fato comum.

Por estas razões, o tratamento de tais pacientes continuará

representando uma significativa parcela da atividade odontológica, necessitando procedimentos cirúrgicos odontológicos, como as exodontias.

Freqüentemente, estes indivíduos apresentam alterações de ordem sistêmica que inviabilizam o tratamento proposto. As desordens cardiovasculares são exemplos dessas alterações que podem comprometer especialmente os procedimentos cirúrgicos, sendo que os pacientes acometidos usualmente utilizam medicamentos específicos, como os anti-coagulantes.

A administração de anti-coagulantes previne o tromboembolismo (Akbarian et al. 1968)³ e a ocorrência de formação de êmbolos sistêmicos em pacientes com doenças valvulares (Szerley 1964)¹⁴³ e próteses cardíacas (Yeh et al. 1967).¹⁵⁵ Fairfax et al. (1976)⁵⁰ também ressaltam a indicação deste medicamento nas alterações de estímulo sinoatrial.

Entre as drogas anti-coagulantes destacam-se os cumarínicos, tendo a varfarina sódica como a droga mais amplamente utilizada nas desordens tromboembólicas e na terapia coadjuvante no tratamento de oclusão coronária (Brozovic 1978).²⁵ A competição desta droga com a vitamina K deprime os níveis plasmáticos dos fatores II, VII, IX e X da cascata de coagulação, elevando o tempo de protrombina. Mediante a ação da varfarina sódica, o processo de coagulação torna-se mais lento devido ao número reduzido de moléculas dos fatores VII e X para a formação do ativador da protrombina pelo mecanismo extrínseco e dos fatores IX e X para a formação do ativador da protrombina pelo mecanismo intrínseco, além do que, a redução da taxa de protrombina plasmática (Kumar et al. 1990)⁸⁰ resulta em menor formação de trombina, a

qual hidrolisa o fibrinogênio (Guyton, 2000).⁶⁶ Como a quantidade de trombina é consideravelmente reduzida, determina a redução na rede de fibrina formada no coágulo. A ação da varfarina sódica é de dois a cinco dias, com meia-vida variando de 20 a 60 horas, com média de cerca de 40 horas.

No presente estudo, a droga selecionada foi a varfarina sódica, cujo nome comercial é o Marevan, devido a sua utilização freqüente e também pelas características de potência e duração que oferece.

A administração contínua desta medicação dificulta os procedimentos de hemostasia pela elevação de tempo de coagulação destes indivíduos. Sendo assim, o paciente que se encontra sob esta terapia e apresenta-se para realização de exodontias, deve ser submetido a avaliação criteriosa pelo cirurgião-dentista. Em muitas situações, sugere-se a interrupção da medicação, mas em outras, a suspensão causará prejuízos ao paciente, algumas vezes irreversíveis. No entanto, os distúrbios causados por esta droga no tempo da formação e/ou tipo de coágulo formado podem acarretar alterações no processo de reparo alveolar (Rezende & Okamoto 1989).¹¹⁸

O processo de reparo em feridas de extração dental é o conjunto de reações teciduais desencadeadas no interior da alvéolo, em seguida à exodontia. O organismo tem como objetivo, frente a um traumatismo após a extração dental, preencher com tecido ósseo o espaço deixado no alvéolo (Carvalho & Okamoto 1987).³⁴

Os estudos envolvendo o reparo de ferida de extração dental se multiplicaram a partir das pesquisas iniciadas por Euler em 1923,⁴⁹ observando histologicamente, o reparo alveolar em cães. Desde então, a complexidade biológica deste

fenômeno tem sido analisada através de estudos clínicos e experimentais, realizados em humanos (Amler et al. 1960)⁹ e outras espécies como macacos (Simpson 1960),¹³⁹ cães (Pinto 1964)¹⁰⁸ e ratos (Okamoto & Russo 1973).⁹⁵

Nesta metodologia empregou-se o rato como modelo experimental devido à facilidade na sua obtenção e manuseio, considerando-se também, a elevada taxa de metabolismo destes animais (Okamoto & Russo 1973).⁹⁵ Além disto, a cronologia do processo de reparo alveolar nestes animais já foi amplamente estudada (Johansen, 1970;⁷⁷ Amler et al., 1960;⁹ Astrand & Carlsson, 1969;¹¹ Johansen & Gilhuus-Moe, 1969;⁷⁸ Okamoto & Russo, 1973;⁹⁵ Cabrera et al., 1988;²⁶ Devlin et al., 1997),⁴⁵ sabendo-se que aos 21 dias pós-operatório o mesmo se encontra finalizado.

Carvalho & Okamoto, em 1987,³⁴ classificaram, histologicamente, em quatro fases fundamentais a evolução do processo de reparo alveolar: 1) proliferação celular, 2) desenvolvimento do tecido conjuntivo, 3) maturação do tecido conjuntivo e 4) diferenciação óssea ou mineralização. Estas etapas podem ser perturbadas a partir de influências locais e sistêmicas. Dentre as influências de ordem local que podem ocasionar o retardo do processo de reparo alveolar destacam-se os relacionados à técnica cirúrgica (Carvalho et al., 1983),³⁸ irrigação alveolar com anestésicos locais (Saad Neto et al., 1982),¹²⁵ irregularidades do alvéolo (Simpson, 1960),¹³⁶ como também a presença de materiais dentro do alvéolo (Carvalho et al., 1982;³⁷ Sanches et al., 1975;¹²⁹ Okamoto et al., 1974;⁹⁶ Rodrigues & Carvalho, 1983;¹²² Carvalho et al., 1990).³⁶

Alterações sistêmicas de origem patológica ou medicamentosa também podem interferir na reparação alveolar (Barroso et al., 1972;¹⁵ Furuse, 1973;⁵⁶ Zanetta-

Barbosa & Carvalho, 1990;¹⁵⁷ Grosso et al., 1992;⁶⁴ Aranega, 2001).¹⁰

A primeira etapa do processo de reparo é a formação do coágulo, sendo esta a responsável pelas etapas subseqüentes. Durante a extração dentária ocorre um extravasamento sangüíneo para o interior do alvéolo, a partir do rompimento dos vasos sangüíneos provenientes da porção apical do alvéolo, assim como capilares e pequenos vasos sangüíneos oriundos da parede alveolar e ligamento periodontal. A vitalidade do ligamento periodontal é de fundamental importância, uma vez que o início do processo de reparo se dá a partir, principalmente, da diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas e da mitose de fibroblastos pré-existentes, ambos fornecidos pelos remanescentes deste tecido (Okamoto & Russo, 1973).⁹⁵

Quando há corte ou rompimento de um vaso sangüíneo sua parede se retrai, reduzindo instantaneamente o fluxo sangüíneo através de reflexos nervosos ou espasmo miogênico local. O mesmo dura de 20 a 30 minutos, ocorrendo os processos de formação do tampão plaquetário e da coagulação sangüínea. Plaquetas presentes no sangue entram em contato com a parede vascular lesada, resultando em alterações morfológicas das células endoteliais, as quais aderem às fibras colágenas. Durante este evento, as plaquetas secretam grandes quantidades de enzima e de adenosina di-fosfato (ADP) causando a formação de tromboxano A no plasma. O ADP e o tromboxano A atuam sobre as plaquetas próximas, ativando-as e provocando sua adesão às plaquetas originais, levando à formação do tampão plaquetário e coibindo o extravasamento sangüíneo.

Com a lesão do vaso sangüíneo, forma-se o ativador da protrombina,

por dois mecanismos distintos: o mecanismo intrínseco e o mecanismo extrínseco. O mecanismo extrínseco começa a partir do contato do sangue com a parede vascular ou tecidos extra-vasculares traumatizados, ocorrendo a liberação do fator tecidual e dos fosfolípídeos teciduais, que associados ao fator VII e em presença de cálcio, ativam o fator X para a forma de X ativado. Os fosfolípídeos junto com o fator V e em presença de íons cálcio, combinam com o fator X ativado e formam o complexo denominado ativador da protrombina. Já o mecanismo intrínseco, inicia-se com o trauma sangüíneo, alterando o fator XII e as plaquetas. Quando o fator XII é alterado, é convertido em enzima proteolítica denominada fator XII ativado, atuando no fator XI e ativando-o também. O fator XI ativado em presença de íons cálcio, ativa o fator IX. Com a lesão das plaquetas, há liberação de fosfolípídeos plaquetários designados de fator plaquetário III, que atuarão nas seguintes etapas subsequentes. Os fosfolípídeos plaquetários agem inicialmente em conjunto com o fator IX ativado, fator VIII e em presença de íons cálcio, o fator X é ativado, tornando-se X ativado. Posteriormente, o fator X ativado, junto com os íons cálcio, os fosfolípídeos plaquetários e com o fator V, combinam formando o complexo ativador da pró-trombina. Com a formação do ativador da protrombina, em presença de íons cálcio, converte a pró-trombina em trombina, que por sua vez, determina a polimerização de moléculas de fibrinogênio em filamentos de fibrina.

A protrombina é formada continuamente pelo fígado, necessitando da vitamina K para sua síntese. Portanto, a falta desta vitamina ou enfermidades do fígado poderão levar a uma deficiência de protrombina que por sua vez resultará em uma deficiência da coagulação. A varfarina sódica atuará neste momento, competindo com a

vitamina K.

A administração desta droga seis dias antes da intervenção cirúrgica nos animais dos Grupos II e III, elevou o tempo de protrombina significativamente, comprovado pelos testes de protrombina e também clinicamente, durante as extrações dentárias, corroborando com os achados de Grosso et al., (1992)⁶⁴ e Reis (1996).¹¹⁶

Segundo Zanini & Oga (1994),¹⁵⁸ a hidroxilação aromática da cumarina ocorre *in vitro* através do homogenado hepático de muitas espécies, entre as quais homem, gato e coelho, mas não com o homogenado de ratos e camundongos. A priori, isto, poderia alterar o tempo de coagulação sanguínea em ratos e interferir em nosso resultado, fato este que não ocorreu, conforme observado na Tabela 3.

Com o objetivo de verificar se o presente projeto seria factível, realizou-se o experimento piloto, segundo a metodologia citada anteriormente. Como no grupo piloto não foi verificadas alterações que inviabilizassem o experimento, deu-se seqüência a realização do mesmo.

A fim de minimizar os efeitos locais de drogas como a varfarina sódica, pode-se utilizar hemostáticos, os quais podem ou não alterar a reparação da ferida (Vinckier & Vermynen 1984).¹⁵⁰

Atraso na reparação da mucosa bucal em coelhos, foi observada por Vinckier & Vermynen (1984),¹⁰⁵ o mesmo ocorrendo no presente estudo, onde o Grupo II também apresentou atraso no fechamento epitelial do alvéolo em comparação aos Grupos I e III. No entanto, diferenças na qualidade e quantidade do coágulo sanguíneo formado nos períodos iniciais do experimento, não foram evidenciadas, divergindo dos resultados

obtidos por Grosso et al. em 1992,⁶⁴ utilizando a mesma droga. Em contrapartida, observou-se atraso na cronologia da reparação alveolar no Grupo II, o qual aos trinta dias pós-operatório ainda se visualizava no interior do alvéolo, áreas constituídas por tecido conjuntivo fibroso sem diferenciação óssea nos terços cervicais. Tais resultados também foram notados por Reis em 1996.¹¹⁶

Com o desenvolvimento da técnica de vedação com fibrina no início da década de 70, foram realizadas tentativas para coibir os sangramentos aumentando-se a concentração de fibrinogênio. Matras et al. em 1972,⁸⁸ utilizaram uma preparação de fibrinogênio, com sucesso, na reparação de nervos periféricos em animais. A partir destes estudos encorajou-se outros trabalhos para expandir as indicações originais, como na utilização em cirurgias bucais, para o fechamento de comunicações buco-sinusais (Stajcic et al., 1985),¹⁴² em cirurgias periodontais (Calandriello et al., 1985),²⁷ e como agente hemostático, conforme verificado por Baudo et al., em 1985,¹⁷ após extrações dentárias em pacientes com alterações no tempo de coagulação decorrentes de patologias sistêmicas ou uso de drogas anti-coagulantes, e também por Wepner, em 1986,¹⁵² implantando o adesivo fibrínico em cavidades ósseas resultantes de cirurgias bucais.

O adesivo fibrínico (Tissucol®) de origem biológica é um sistema formado por dois componentes principais, obtidos de plasma humano. Um dos seus componentes contém alto concentrado de fibrinogênio, fator XIII, fibronectina plasmática, resquícios de plasminogênio e outras proteínas do plasma, como a albumina. Este componente foi, na ocasião do seu emprego, misturado com a aprotinina. O segundo componente é feito de trombina, misturada com cloreto de cálcio (Matras, 1985).⁸⁹ Após a

combinação das duas misturas, é que a trombina na presença de cálcio converte o fibrinogênio em fibrina; o fator XIII converte o monômero de fibrina em polímero, formando uma verdadeira rede de fibrina. A aprotinina exerce uma função protetora sobre esta rede, além de possibilitar melhor adesão do selante à ferida (Alving et al. 1995).⁶ Como resultado, desenvolve-se um coágulo que se adere firmemente ao tecido, assemelhando-se à fase final da cascata de coagulação. Para a formação completa do coágulo, o tempo requerido é tanto menor quanto maior for a concentração de trombina empregada (Redl & Schlag, 1987).¹¹⁵

No coágulo sanguíneo formado, tendo a rede de fibrina com os elementos figurados, o plasminogênio, que é uma betaglobulina plasmática, é aprisionado e convertido em plasmina mediante ativadores teciduais e plasmáticos (Linman 1975).⁸⁴ Esta substância age enzimaticamente sobre a fibrina originando diversos peptídeos como produtos de degradação, sendo que estando em áreas de intenso fluxo de líquidos são removidos do local. Nas áreas em que não ocorre tal fluxo, os macrófagos fagocitam os produtos do coágulo e os fibroblastos e outras células se encarregam da reparação da lesão (Guyton, 2000).⁶⁶

Em seqüência, o sistema fibrinolítico é ativado, regulando a conversão de uma pró-enzima circulante, o plasminogênio, em uma enzima ativa, a plasmina. Segundo Leavell & Thorup Júnior, 1979,⁸² em condições fisiológicas, a plasmina promove a lise da fibrina, com maior especificidade, ou do fibrinogênio. O fibrinogênio é degradado mais rapidamente, se comparado à fibrina, já que o fator XIII ativo cataliza a formação de ligações cruzadas entre os monômeros de fibrina, resultando na formação de fibrina

menos solúvel.

Alguns compostos sintéticos, entre eles o ácido épsilon-amino-capróico (EACA), apresentam propriedades inibidoras da ativação do plasminogênio (Ablondi et al., 1959;¹ Sherry, 1968;¹³⁴ Pipan et al., 1992).¹¹¹

As indicações do uso do ácido épsilon-amino-capróico na área odontológica já foram descritas por Berry em 1977,²³ através da aplicação local na forma de bochecho pós-exodônticos em pacientes com tendência hemorrágica, além da prevenção e controle de hemorragias em hemofílicos submetidos a exodontias.

A organização precoce do coágulo sangüíneo em feridas de extração dental foi atribuída ao tratamento local com o ácido épsilon-amino-capróico, segundo Hermanson, em 1987.⁷¹

No presente trabalho, também foi possível observar, a partir da análise histológica, um processo de reparo mais adiantado no grupo onde se realizou irrigação dos alvéolos com o ácido épsilon-amino-capróico previamente à implantação do adesivo fibrínico. Tal característica tornou-se evidente já a partir do sétimo dia de observação, onde se visualizou a presença de trabéculas ósseas delgadas nos terços médio e apical do alvéolo, e mais discretas no terço cervical; além disto, nota-se que o epitélio da mucosa gengival recobria totalmente o alvéolo dental.

A irrigação prévia da ferida com o ácido épsilon-amino-capróico foi realizada com o objetivo de bloquear a atividade fibrinolítica da estreptoquinase, presente em alta concentração local durante as cirurgias, procurando preservar as propriedades adesivas do selante (Tissucol®) tanto quanto possível, conforme indicado por Staindl, em

1979.¹⁴⁰ Esta associação nos pareceu importante, principalmente na aderência tecidual e na resistência do coágulo nos tempos iniciais do reparo da ferida (Pipan et al., 1992).¹¹¹

Neste mesmo período de sete dias, no grupo controle, não se observou a presença de tecido ósseo neoformado no terço cervical, estando preenchido ainda por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea.

No grupo onde se utilizou apenas o adesivo fibrínico, o processo de reparo apresentava-se retardado, com características dos estágios iniciais da reparação, estando o alvéolo preenchido por coágulo e tecido de granulação, com discreta neoformação óssea somente na região apical. Resultados diferentes foram observados por Okamoto et al. (1995),⁹⁷ quando avaliando o reparo ósseo em tibia de ratos com e sem o adesivo fibrínico, obtiveram padrão de reparação óssea semelhante nos grupos controle e experimental.

Nos períodos subsequentes, o processo de reparação em cada grupo desenvolveu-se acompanhando os padrões dos períodos iniciais, ou seja, sempre mais adiantado no grupo do adesivo fibrínico e irrigação com o ácido épsilon-amino-capróico, seguido pelos grupos controle e do adesivo fibrínico. Possivelmente, estes resultados se devam às constatações de Duckert & Nyman (1978),⁴⁸ os quais sugeriram que a adesividade do adesivo fibrínico se intensifica na presença deste ácido, neste caso, favorecendo a reparação do alvéolo.

No entanto, ressalta-se que as fases histológicas clássicas (Shafer, 1983;¹³³ Okamoto & Russo, 1973;⁹⁵ Barroso, 1972;¹⁵ Carvalho & Okamoto, 1987)³⁴ que caracterizam o processo de reparo foram observadas em todos os grupos, estando

apenas a cronologia destes eventos diferenciadas.

Nos ratos, especificamente, a organização do coágulo sanguíneo ocorre do 4º ao 7º dia pós-operatórios (Pietrokovski & Massler, 1971;¹⁰⁵ Okamoto & Russo, 1973).⁹⁵ A migração fibroblástica é importante para a síntese da substância fundamental amorfa, a qual associada à presença de fibroblastos em grande quantidade, vasos neoformados e células inflamatórias dispersas em todo o alvéolo caracteriza a formação do tecido conjuntivo, presente nos períodos correspondentes.

No presente estudo, constatou-se, no período de trinta dias, os alvéolos dentais dos grupos controle e com irrigação com ácido épsilon-amino-capróico, preenchidos por trabéculas ósseas espessas e bem desenvolvidas ao longo dos três terços examinados. No grupo do adesivo fibrínico sem irrigação com ácido, em alguns espécimes ainda se podia visualizar áreas de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea no terço cervical dos alvéolos.

Apesar dos resultados histológicos obtidos no presente trabalho, não se estabelece contra-indicação na utilização do adesivo fibrínico, verificando-se uma boa compatibilidade clínica com as estruturas alveolares, também confirmadas por Wepner et al. (1982).¹⁵³ A associação do adesivo fibrínico e a irrigação com o ácido épsilon-amino-capróico nos parece adequado para o selamento alveolar após exodontias em pacientes portadores de alterações de coagulação, ressaltando que as informações obtidas neste trabalho foram extraídas de experiências em ratos, sendo, no entanto, muito provável que, similarmente, os mesmos eventos ocorram na espécie humana.



Conclusão

7 Conclusão

Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que:

- Em todos os grupos a seqüência de fenômenos biológicos que compõem o reparo alveolar esteve presente, havendo diferença apenas em sua cronologia, sem reações exacerbadas dos tecidos, confirmando as características de biocompatibilidade dos materiais testados.
- O grupo III (adesivo fibrínico + ácido epsilon-amino-capróico) se comportou de forma semelhante ao grupo I (controle) nos períodos finais da reparação alveolar, enquanto que o grupo II apresentou cronologia retardada em comparação aos outros grupos.



Referências **B**ibliográficas

8 Referências Bibliográficas

1. ABLONDI, F. B., HAGAN, J. J.; PHILIPS, M., DeRENZO, E. C. Inhibition of plasmin, trypsin and streptokinase activated fibrinolytic system by epsilon-aminocaproic acid. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.82, p.153,1959.
2. ABREU, E. M. *Reparação alveolar em cães*. estudo clínico, radiográfico e histopatológico em condições normais e sob ação hormonal. Campinas, 1971. Tese (Doutorado). Faculdade de Piracicaba, Universidade de Campinas.
3. AKBARIAN, M., AUSTIN, W. G., YURCHAK, P. M., SCANNELL, J. G. Thromboembolic complications of prosthetic cardiac valves. *Circulation*, v. 37, n. 5, p. 826-31, 1968.
4. ALEXANDER, M. Anticoagulant therapy with coumarin congeners. *Am. J. Med.*, v.33, p.679, 1962.
5. ALVES, J. G. Profilaxia da doença tromboembólica. *Residência Médica*, v.14, n.8, p.46-9, 1985.
6. ALVING, B. M., WEINSTEIN, M. J., FINLAYSON, J. S., MENITOVE, J. E., FRATANTONI, J. C. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. *Transfusion*, v.35, n.9, p.783-90, 1995.

* Baseado em:

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. *Normas para publicações da UNESP: referências bibliográficas*. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v.4, 60p

7. AMLER, M. H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.27, n.3, p.309-18, 1969.
8. AMLER, M. H. The age factor in human extraction wound healing. *J. Oral Surg.*, v.35, n.3, p.193-7, 1977.
9. AMLER, M. H., JOHNSON, P. L., SALMAN, I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J. Am. Dent. Assoc.* v.61, n.1, p.32-44, 1960.
10. ARANEGA, A. *Análise histomorfométrica da reparação de alvéolos infectados após extração dental em ratos diabéticos controlados e não controlados*. Araçatuba, 2001. 228p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
11. ÅSTRAND, P., CARLSSON, G. E. Changes in the alveolar process after extractions in the white rat: a histologic and fluoresce microscopic study. *Acta. Odontol. Scand.* v.27, n.1, p.113-27, 1969.
12. BARATIERI, A., DELI, R. The effect on bone repair of aspirin cones placed in extraction sockets in dogs: a histopathologic study. *J. Oral Pathol.* v. 8, n. 4, p. 198-206, 1979.
13. BARRETO, E. M. G., PINTO, R. S., OKAMOTO, T. Influência da vitamina D3 no processo de reparo em ferida de extração dental: estudo clínico e histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*, v.11, n. 1/2, p.91-100, 1982.

14. BARROSO, J. S. *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos submetidos a ação da tirocalcitonina*: estudo microscópico e pela densitometria radiográfica. Bauru, 1977. 83p. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
15. BARROSO, J. S., PINTO, R. S., OKAMOTO, T. Efeitos do 6-propil – 2 tiouracil no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.1, n.1, p.71-82, 1972.
16. BAUDO, F., CATALDO, F. Haemostatic of fibrin scalant in patients with with congenital and dequired bleeding disorders. *Gen. Surg., Abdom. Surg.*, v.6, p.199-202, 1986.
17. . BAUDO, F., CATALDO, F., GATTI, R., LANDÔNIO, G., MUTI, G., SCOLARI, G. Local hemostasis after tooth extraction in patients with abnormal hemostatic function: use of human fibrinogen concentrate. *Haemostasis*, v. 15, n.6, p. 402-4, 1985.
18. BAZERQUE, P. *Farmacologia odontológica*. Buenos Aires: Mundi, 1976. p.746-94.
19. BEHRMAN, S. J., WRIGHT, I. S. Dental surgery during continuous anticoagulant therapy. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.62, p.172-80, 1961.
20. BEIRNE, O. R, KOEHLER, J. R. Surgical management of patients on warfarin sodium. *J. Oral Maxilofac. Surg.*, v.54, n.9, p.1115-8, 1996.
21. BELL, R. W. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and vitamin K – epoxide cicle. *Federal Proc.*, v.37,p. 2599-604, 1974.

22. BERGEL, S. On the effects of fibrin. *Dtsch. Med. Wochenschr*, v.35, p.633-65, 1909.
23. BERRY, P. R. Local use of epsilon-aminocaproic-acid in dental therapy. *Thromb. Haemost.*, v.38, p.373, 1977.
24. BISHARA, S. E., ZEITLER, D. L., KREMENAK, C. R. Effects of a fibrin sealant wound dressing on the healing of full-thickness wounds of the hard palate: preliminary report. *Cleft Palate J.*, v.23, n.2, p.144-52, 1986.
25. BROZOVIC, M. Oral anticoagulants in clinical practice. *Semin Hemat.*, v.15, n.1, p. 27-34, 1978.
26. CABRERA, M. A., RUSSO, M. C., OKAMOTO, T.; CABRERA PERALTA, C. Efeitos da desidratação sobre a evolução da reparação de feridas pós-exodônticas. *Rev. Odontol. UNESP*, v.17, n.1/2, p.113-21, 1988.
27. CALANDRIELLO, M., BERNARDI, F. SILD, E. Considerazioni conclusive sull'uso della colla di fibrina in chirurgia paradontale. *Minerva Stomatol.*, v.34, n.5, p.789-94, 1985
28. CALANDRIELLO, M., CAPUZZI, P., MARTANI, F., STEFANINI, F. Ricerche sperimentali sull'impiego della vitamina E (alfa-tocoferolo) sul processo di cicatrizzazione della ferita post-estrattiva. *Riv. Ital. Stomatol.*, v. 22, n. 7, p. 743-71, 1967.
29. CARDILLI, A. Foco patogênico em odontologia. *Quintessência*, v. 4, n.7, p. 99-112, 1977.
30. CARVALHO, A. *Efeito do parotín sobre o processo de reparo em ferida de extração dental*: estudo morfológico em ratos. Araçatuba, 1984, 71p. Tese (Doutorado) –

Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

31. CARVALHO, A. A. F., CASTRO, A .L., MELHADO, R. M., CASTRO, J. C. B. Healing of tooth extraction wounds in rats with renal hyperthension: a histological study. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* v.25, n.3, p.214-20, 1983.
32. CARVALHO, A .C. P., OKAMOTO, T. Cuidados pós-exodônticos: considerações clínicas e experimentais. *Ars. Cvrandi Odontol.*, v. 5, n. 1, p.19-27, 1978.
33. CARVALHO, A. C. P., OKAMOTO, T. Estudo preliminar sobre os efeitos de anticonceptivo no processo de reparo em feridas de extração dental em ratas. *Ars Cvrandi Odontol.*, v.8, n.2, p.60-8, 1981.
34. CARVALHO, A.C.P., OKAMOTO, T. *Cirurgia bucal.* fundamentos experimentais aplicados à clínica. São Paulo: Panamericana, 1987. 139p.
35. CARVALHO, A. C. P., PINTO, M. C. S., SOUZA, V. Implante de "osso sintético" em alvéolos dentais: estudo clínico e radiográfico em pacientes. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, v. 26, n. 3, p. 125-8, 1972.
36. CARVALHO, P. S. P., ARAÚJO, S. V., POI, W. R. Influência do alveoliten no processo de reparo alveolar em feridas de extração dental infectadas: estudo histológico em ratos. *RGO*, v.38, n.4, p.301-4, 1990.
37. CARVALHO, P. S. P., OKAMOTO, T., CARVALHO, A. C. P. The influence of intra-alveolar curettage on wound healing after tooth extraction: a histological study in rats. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* v.24, n.1, p.28-34, 1982.

38. CARVALHO, P. S. P., OKAMOTO, T., CARVALHO, A. C. P. Processo de reparo em feridas de extração dental: influência da irrigação e da curetagem intra-alveolar: estudo histológico em ratos. *RGQ*, v.31, n.1, p.19-22, 1983.
39. CLAFLIN, R.S. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *J. Am. Dent. Assoc.* v.23, n.6, p.945-59, 1936.
40. CLAGETT, G. P., SALZMAN, E. W. Current concepts: prevention on venous thromboembolism in surgical patients. *N. Engl. J. Med.*, v.30, p.290-3, 1974.
41. CRONKITE, E. P., LOZNER, E. L., DEEVER, J. M. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *J. Am. Med. Assoc.*, v.124, p.976-8. 1944.
42. D'AMICO, E. A. Normalização do tempo de protombina para supervisão da terapia anticoagulante oral. *Laes/Haes*, v.10, n. 59, p.62-4, 1989.
43. DE LUCIA, M. B. J. *Processo de reparo em ferida de extração dental após administração de vitamina B6 (Piridoxina): estudo histológico em ratos.* Araçatuba, 1986. 55p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
44. DEVLIN, H., GARLAND, H., SLOAN, P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J. Oral Maxillofac. Surg.* v.54, n.9, p.1087-91, 1996.
45. DEVLIN, H., HOYLAND, J., NEWALL, J. F., AYAD, S. Trabecular bone formation in the healing of the rodent molar tooth extraction socket. *J. Bone Mineral Res.* v.12, n.12, p.2061-7, 1997.

46. DEYKIN, D. Current status of anticoagulant therapy. *Am. J. Med.*, v.72, n.4, p.659-64, 1982.
47. DOGAN, A., TANER, L., OYGUR, T., BALOS, K. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) application on furcation defects in dogs. *J. Nihon. Univ. Sch. Dent.*, v.34, n.1, p.34-41, 1992.
48. DUCKERT, F., NYMAN, D. Factor XIII, fibrin and collagen. *Suppl. Thromb. Haemost.*, v.63, p.391-6, 1978.
49. EULER, H. Heilung von extractions wunden: line tue experimentalle studie. *Dtsch. Monatsschr. Zahneiek.* v.41, p.687-700, 1923.
50. FAIRFAX, A. J., LAMBERT, C. D., LEATHAM, A. System embolism in chronic sinoatrial disorder. *N. Engl. J. Med.*, v. 295, n.4, p.190-2, 1976.
51. FASCO, M. J., PRINCIPE, L. M. R. and S warfarin inhibition of vitamin K 2,3 – epoxide reductase activities in the rat. *J. Biol. Chem.* v. 257, n.9, p. 4894-901, 1982.
52. FATTAH, C. M. R. S. *Efeitos da aplicação do sistema adesivo fibrínico ("Tissucol®") associado ao ácido epsilon-aminocapróico (EACA) em reimplante mediato de incisivo de ratos: estudo microscópico.* Araçatuba, 1999. 171p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial)-Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
53. FATTAH, C. M. R. S. *Aplicação do sistema adesivo fibrínico (TISSUCOL) associado ao ácido epsilon-aminocapróico (EACA) em reimplante a 10% e/ou hipoclorito de sódio a 1%: estudo microscópico em ratos.* Araçatuba, 2002. 173p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial)-Faculdade de

Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

54. FERRI-DE-BARROS, J. E. Doença vascular cerebral. *Clinica Médica*, v. 15, n.3, p. 11-22, 1986.
55. FLOSI, A. Z. Tratamento do climatério feminino. *Ars Curandi*, v. 1, p. 8-69, 1972.
56. FURUSE, T. A. *Processo de reparo em feridas de extração dental após administração de ciclofosfamida. estudo histológico em ratos*. Araçatuba, 1973. 40p. Tese (Doutorado)-Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
57. GARDNER, W. U.; PFEIFFER, C. A. Influence of estrogens and androgens on skeletal system. *Physiol. Rev.*, v. 23, p.139, 1943.
58. GAUSS-MULLER, V., KLEINMAN, H. K., MARTIN, G. R., SCHIFFMANN, E. Role of attachment factors and attractants in fibroblast chemotaxis. *J. Lab. Clin. Med.*, v.96, n. 6, p.1071-80, 1980.
59. GOSUEN, L. C., PINTO, R. S., OKAMOTO, T., AZOUBEL, R. Processo de reparo em ferida de extração dental após tiroparatireoidectomia: estudo histológico em ratos. *Rev. Bras. Pesqui. Méd. Biol.*, v.5, n.5, p.229-35, 1972.
60. GRANDINI, S. A. The effect of partial-pancreatectomy induced diabetes on wound healing subsequence to tooth extraction: histologic study in rats. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 45, n.2, p. 190-9, 1978.
61. GRANDINI, S. A., MIGLIORINI, R. H., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com diabete aloxânico. *Bol. Fac. Farm. Odontol.*

Ribeirão Preto, v. 7, n. 1, p. 47-51, 1970.

62. GREAVSES, J. H., AYRES, P. Heritable resistance to warfarin in rats. *Nature*, v. 215, n.103, p. 877-8, 1967.
63. GREY, E. G. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v.21, p.452-54, 1915.
64. GROSSO, R. N., PESPININI, I. A., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos tratados com varfarina sódica: estudo histológico. *Rev. Odontol. UNESP*, v.21, p.97-109, 1992.
65. GUGLIELMOTTI, M. B., CABRINI, R. L. Alveolar wound healing and ridge remodeling after tooth extraction in the rat: a histologic, radiographic and histometric study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* v. 43, n.5, p.359-64, 1985.
66. GUYTON, A. C. *Tratado de fisiologia médica*. 14, ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 973p.
67. HADDAD, A., HETEM, S., BRANDÃO, H. J. D., PINTO, R. S. A tetraciclina no processo de reparo de feridas de extração dental de ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.1, p.33-41, 1972.
68. HANES, P. J., POLSON, A. M., FREDERICK, G. T. Initial wound healing attachments to demineralized dentin, *J. Periodontol.*, v.59, n.3, p.176-83, 1988.
69. HANES, P. J., POLSON, A.M., LADENHEIM, S. Cell and fiber attachment to demineralized dentin from normal root surfaces. *J. Periodontol.*, v.56, n.12, p.752-65, 1985.

70. HARVEY, S. C. Hemostatic in parenchymatous organs. *Boston Med. Surg. J.*, v.174, p.659-62, 1916.
71. HERMANSON, S. L. *Efeito da aplicação do ácido epsilon-aminocapróico em alvéolos de ratos*. estudo histológico. Ribeirão Preto, 1987, 48p. Monografia (Especialização)-Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo apud REZENDE, M.C.R.A. *Implante de tissucol em alvéolos dentais*: estudo histológico em ratos estressados. Araçatuba 1991. 96p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buço-maxilo-facial) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
72. HERMONSON, M. A., SUTTIE, J. W., LINK, K. P. Warfarin metabolism and vitamin K requirement in the warfarin – resistant rat. *Am. J. Physiol.*, v. 217, n.5, p. 1316-9, 1969.
73. HOWE, A. M., WEBSTER, W. S. The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillonasal hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology*, v.46, n.4, p. 379-90, 1992.
74. HUEBSCH, R. F., HANSEN, L. S. A histopathologic study of extraction wounds in dogs. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 28, n. 2, p. 187-96, 1969.
75. HULL, R. B., DELMORE, T., GENTON, E., HIRSH, J., GENT, M., SACKETT, D., MCLOUGHLIN, D., ARMSTRONG, P. Warfarin sodium versus low – dose heparin the long-term treatment of venous thrombosis, *N. Engl. J. Med.*, v. 301, n. 16, p. 855-858, 1979.
76. INGRAM, G. I. C. Antiocoagulant therapy. *Pharmacol. Rev.*, v.13, p.279, 1961.

77. JOHANSEN, J.R. Repair of the post-extraction alveolus in the Wistar rat: a histologic and autoradiographic study. *Acta Odontol. Scand.* v.28, n.4, p.441-61, 1970.
78. JOHANSEN, J.R., GILHUUS-MOE, O. Repair of the post-extraction alveolus in the guinea pig: a histological and autoradiographic study. *Acta Odontol. Scand.* v.27, n.3, p.249-62, 1969.
79. KRISTERSON, L., SODER, P.O., OTTESKOG, P. Transport and storage of human teeth in vitro for autotransplantation and replantation. *J.Oral Surg.*, v.34, n. 1, p.13-8, 1976.
80. KUMAR, S. J., HAICH, J. R. M., TATE, G., BOOTHBY, M., JONES, D. N., DAVIES, J. A., ROBERTS, B. E., FEELY, M. P. Effects of warfarin on plasma concentrations of vitamin K dependent coagulation factors in patients with stable control and monitored compliance. *Br. J. Haematol.* V. 74, n.1, p. 82-5, 1990.
81. LEAVELL, B. S., THORUP Júnior, O. A. *Hematologia clínica*. Rio de Janeiro: Interamericana, 1979, p. 496.
82. LEAVELL, B. S., THORUP Júnior, O. A. Hemostasia: teoria e aplicações clínicas. In: *Hematologia clínica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1979. p.369-417.
83. LEBBOS, S., CASTRO, A. L., MELHADO, R. M. Quantificação dos íons cálcio e fósforo na urina e no sangue, durante o processo de reparo em feridas de extração dental, em ratos com hipertensão renal crônica. *Rev. Odontol. UNESP*, v.12, n.1/2, p. 153-62, 1983.
84. LINMAN, J. W. *Hematology*. physiologic, pathophysiologic, and clinical Principles. New York: Macmillan. 1975. p. 878-81.

85. MAGALHÃES, A. E. O., OKAMOTO, T., BARROSO, J. S. Influência da fratura da crista óssea alveolar no processo de reparo, em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* v. 36, n.2, p. 203-12, 1982.
86. MAJERUS, P. W., TOLLEFSEN, D. M. Anticoagulant thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: GILMAN, A.G. GOODMAN & GILMAN'S: *basic of pharmacological*. 100 ed. International edition, 2001. Chap. 55.
87. MAJERUS, P. W., BROZE, G. J., MILETICH, J.P., TOLLEFSEN, D. M. Drogas anticoagulantes, trombolíticas e antiplaquetárias. In: GILMAN, A.G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.874-86.
88. MATRAS, H. The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.40, n.10, p.617-22, 1982.
89. MATRAS, H. Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications: a review of the past 12 years. *Facial Plast. Surg.*, v.2, n.4, p.297-313, 1985.
90. MAZZONETO, R. *Efeito da administração neonatal de glutamato monossódico no processo de reparo em feridas de extração dental*. estudo histológico em ratos. Araçatuba, 1995. 78p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
91. MORSE, A. Formic acid-sodium citrate descalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bones for sectioning in paraffin. *J. Dent. Res.*, v.24, p.143-53, 1945.

92. MOSHER, D.F. Cross-linking of cold insoluble globulin by fibrin stabilizing factor. *J. Biol. Chem.*, v.250, n.16, p.6614-21, 1975.
93. NICODEMO, R. A., MORAES, L. C., MEDICI, F. E. Contribuição para o estudo da freqüência de lesões periapicais pelo exame radiográfico. *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v.1, p. 5-13, 1972.
94. OKAMOTO, T., FIALHO, A. C.V. Estudo histológico comparativo entre dois métodos de obtenção de cortes de alvéolos de ratos. *Rev. Odontol. UNESP*. v.19, n.1, p.63-74, 1990.
95. OKAMOTO, T., RUSSO, M. C. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.2, n.2, p.153-69, 1973.
96. OKAMOTO, T., CARVALHO, A. C., MILANEZI, L. A., TAGLIAVINI, R. L. Implante de "boplant" em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v. 3, n. 1, p. 13-21, 1974.
97. OKAMOTO, T., REZENDE, M. C. R. A., OKAMOTO, A. C., BUSCARIOLO, I. A., GARCIA JÚNIOR, I. R. Osseous regeneration in the presence of fibrin adhesive material (Tissucol®) and epsilon-aminocaproic-acid (EACA). *Braz. Dent. J.*, v.6, n.2 p.77-83, 1995.
98. OKAMOTO, T., ZARDO, V. A. O., ZARDO, M., REZENDE, M. C. R.A., CALLESTINI, E. A. Implante de esponja de fibrina em alvéolos dentais: estudo histomorfológico em ratos. *RGO*, v.42, n.1, p.37-43, 1994.
99. O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M., HOAG, M. S., LEONG, L. S., KROPATKIN, M. L. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant

- drugs. The first reported Kindred. *N. Engl. J. Med.*, v. 271, p. 809-15, 1964.
100. PALATELLA, G., MASSI, C., CORBELLI, V., RUGGERI, B. L'impiego della colla di fibrina umana liofilizzata " Tissucol" nella chirurgia orale. *Dent Cadmos*, v. 53, n.7, p. 65-73, 1985.
101. PEPATO, M.T. *Estudo da degradação e síntese de proteínas em músculo esquelético de ratos diabéticos*. Ribeirão Preto, 1992. 183p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
102. PIETROKOVSKI, J. Extraction wound healing after tooth fracture in rats. *J. Dent. Res.* v.46, n.1, p.232-40, 1967.
103. PIETROKOVSKI, J., MASSLER, R. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *J. Prosthet. Dent.*, v.17, n.1, p.21-7, 1967.
104. PIETROKOVSKI, J., MASSLER, M. Ridge remodeling after tooth extraction in rats. *J. Dent. Res.* v.46, n.1, pt2, p.222-31, 1967.
105. PIETROKOVSKI, J., MASSLER, M. Residual ridge remodeling after tooth extraction in monkeys. *J. Prosthet. Dent.* v.26, n.2, p.119-29, 1971.
106. PINI-PRATO, G. P., CLAUSER, C.,CORTELLINI, P. The use of fibrin sealant (Tissucol / Tisseel) in periodontal surgery: clinical and histological evaluation. *J. Surgical Res.* v.1, p. 183-6, 1986
107. PINI-PRATO, G. P., De PAOLI, S., CORTELLINI, P., ZEROSI, C., CLAUSER, C. On the use of a biological sealing system ("Tissucol") in periodontal therapy: histological evaluation. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v.5, n.3, p.32-41, 1985.

108. PINTO, R. *Mineralização no processo de reparo em feridas de extração dental em cães: estudo histológico radiográfico e microscópico*. Araçatuba, 1964, 73p. (Tese de Livre Docência). Faculdade de Odontologia.
109. PINTO, R., OKAMOTO, T., CASTRO, A. L. Pharmacological effect of nandrolone phenylpropionate on the healing of dental extraction wounds: a histological investigation in rats. *J. Nihon Univ. School of Dentistry*, v.12, n.2, p. 57-61, 1970.
110. PINTO, R., OKAMOTO, T., CASTRO, A. L., CALLESTINI, E. A. Implants of polyvinyl alcohol sponge (Ivalon) following tooth extractions. A histological study in rats. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 28, n. 1, p. 36-41, 1969.
111. PIPAN, C.M., GLASHEEN, W. P., MATTHEW, T. L., GONIAS, S. L., HWANG, L. J., JANE, J. A., SPOTNITZ, W. D. Effects of antifibrinolytic agents on the life span of fibrin sealant. *J.Surg Res.*, v.53, n.4, p.402-7, 1992.
112. PIRES-SOUBHIA, A. M. *Processo de reparo alveolar em ratos tratados com aguardente de cana: estudo histológico*. Araçatuba, 1984. 65p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
113. POLSON, A. M., PROYE, M. P. Fibrin linkage: a precursor for new attachment. *J. Periodontol.*, v.54, n.3, p.141-7, 1983.
114. POOL, J. G., O'REILLY, R. A., SCHNEIDERMAN, L. J., ALEXANDER, M. Warfarin resistance in the rat. *Am. J. Physiol.*, v.215, n.3, p. 627-31, 1968.
115. REDL, H., SCHLAG, G. Fibrin sealant (Tissucol) application with duploject system. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. Bord.*, v.108, n.1, p.9-11, 1987.

116. REIS, R. H. *Efeitos no processo de reparo alveolar de ratos tratados com warfarina sódica e vitamina K1*: estudo histológico. Araçatuba, 1996. 67p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
117. REZENDE, M. C. R. A. *Implante de Tissucol em alvéolos dentais*: estudo histológico em ratos estressados. Araçatuba, 1991. 96p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
118. REZENDE, M. C. R. A., OKAMOTO, T. Influência do "stress" no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*. v.18, n.1/2, p.119-30, 1989.
119. REZENDE, M. C. R. A., OKAMOTO, T. Effect of fibrin adhesive material Tissucol® and epsilon amino caproic (EACA) in rats under stress. *Braz. Dent. J.*, v.8, p.1-7, 1997.
120. ROCHA, A. V. S. *Processo de reparo em ratos injetados com vitamina B1 (Tiamina)*: estudo histológico. Araçatuba, 1989. 82p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
121. RODRIGUES, J. E. B., CASTRO, A. L., MATHEUS, G. *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos submetidos à ação da difenil-hidantoína sódica*: estudo histológico. *Rev. Odontol. UNESP*, v.11, n.1/2, p. 73-9, 1982.
122. RODRIGUES, S. O., CARVALHO, A. C. P "Bone Wax" implantation into dental sockets: clinical and histological evaluation in patients. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, v.25, n.4, p.284-292, 1983.

123. RUSSO, M. C., OKAMOTO, T., PINTO, R. S. Parathormone effect on the healing of extraction wounds in rat: histological study. *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, v.10, n.1, p. 12-8, 1969.
124. SAAD NETO, M., CARVALHO, A. C. P., OKAMOTO, T. Comportamento do processo de reparo em feridas de extração dental após o implante esponja de gelatina: estudo histológico em ratos. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* v. 29, n. 3, p. 44-7, 1975.
125. SAAD NETO, M., OKAMOTO, T., CALLESTINI, E. A., CARVALHO, A. C. P. Influencia da irrigação do alvéolo dentário com anestésicos locais, na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* v.36, n.6, p.606-16, 1982.
126. SALOMÃO, J. I. S., GRANDINI, S. A. , OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratas ooforectomizadas: estudo histológico. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba.* v.3, n.2, p.183-96, 1974.
127. SANCHES, M. G. *Influência da gestação sobre a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental em ratas.* estudo histológicos e bioquímico. Araçatuba, 1983. 53p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista.
128. SANCHES, M. G., OKAMOTO, T., CARVALHO, A. C. P. Processo de reparo em feridas de extração dental após o implante de "osso anorgânico": estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v. 1, p. 83-90, 1972.
129. SANCHES, M. G., OKAMOTO, T., CARVALHO, A. C. P. Estudo da Prednisolona no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos.

- Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.4, n.2, p. 195-200, 1975.
130. SANTOS JÚNIOR, P. V., MELHADO, R. M. Efeitos da estimulação ultra-sônica sobre o processo de reparo em ferida de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*. v. 19, n.1, p. 291-9, 1990.
131. SCHARGUS, G. The use of fibrin adhesive in dental practice. In: *FIBRIN sealant in operative medicine*. Berlin: Verlag, 1986, p.164-70.
132. SELZER, A. Use of anticoagulant agents in acute myocardial infarction: statistics or clinical judgment? *Am. J. Cardiol*. V.41,n.7, p. 1315-7, 1978.
133. SHAFER, W. G. *Tratado de patologia bucal*. 3. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1983. p.614.
134. SHERRY, S. Fibrinolysis. *Annu.Rev. Med*, v.19, p.247-68, 1968.
135. SILVA, E. M. M. *Estudo comparativo dos efeitos de esteróides com atividade androgênica, progesterônica e anabolizante sobre a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental*. estudo histológico em ratos. Araçatuba, 1984. 48p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
136. SIMPSON, H. E. Experimental investigation into the healing of extraction wound in macacus rhesus monkeys. *J. Oral Surg. Anesth. & Hosp. Dent. Serv.*, v.18, p.391-9, 1960.
137. SIMPSON, H. E. The healing of extraction wounds. *Br. Dent. J.*, v. 126, n.12, p.550-7, 1969.

-
138. SMITH, N. Extraction socket healing in the calcium deficient rat. *Austr. Dent. J.*, v.20, n.1, p.22-6, 1975.
139. SPANGBERG, L., ENGSTRÖM, B., LANGELAND, K. Biologic effects of dental materials
3 Toxicity and antimicrobial effect of endodontic antiseptics in vitro. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.36, n.6, p.856-71, 1973.
140. STAINDL, O. Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolaryngology. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v.88, n.3pt.1, p.413-8, 1979.
141. STAINDL, O. GALVAN, G., MACHER, M. The influence of fibrin stabilization and fibrinolysis on the fibrin-adhesive system: a clinical study using radioactively marked fibrinogen as a tracer. *Arch. Otorhinolaryngol.*, v.233, n.1, p.105-16, 1981.
142. STAJČIĆ, Z., TODOROVIC, L. J., PETROVIC, V. Tissucol in closure of oroantral communication: a pilot study. *Int. J. Oral Surg.*, v.14, n.5, p.444-6, 1985.
143. SZEKLEY, P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br. Med. J.*, v.1, p.1209-12, 1964.
144. TAVARES, J. L. C. D. Tromboembolismo pulmonar. *Clínica Médica*, v.5, n.8, p.22-9, 1987.
145. TELES, J. C. B. Cicatrização alveolar após extração em ratos normais e hipofisectomizados. *An. Fac. Nac. Odontol.*, v.12, p.107-24, 1959.
146. THEJSSEN, H. H., BAARS, L. G. Tissue distribution of selective warfarin binding sites in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, v.42, n.11, p.2181-6, 1991.

147. TODO, H. Healing mechanism of tooth extraction wounds in rats I: initial cellular response to tooth extraction in rats studied with 3H thymidine. *Arch. Oral Biol.*, v.13, n.12, p.1421-7, 1968.
148. VESTRAETE, M., VERMYLEM, J. Drugs affecting blood coagulation and hemostasis In: DUKES, M. N. G., BEELEY, L. *Side effects of drugs, annual 12. Amsterdam.* Elsevier, 1988, cap.13, p.309-15.
149. VICTOR, J. O., PINTO, R. S., OKAMOTO, T., CASTRO, A.L. Implante de gesso Paris em alvéolos dentais: estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v. 4, n. 1, p. 71-9, 1975.
150. VINCKIER, F., VERMYLEN, J. Wound healing following dental extractions in rabbits: effects tranexamic acid, warfarin anticoagulation and socket packing. *J. Dent. Res.*, v.63, n.5, p.646-9, 1984.
151. VINCKIER, F., VERMYLEN, J. Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.59, n.1, p.2-5, 1985.
152. WEPNER, F. Wound management in oral surgery using the fibrin adhesion system (Tissucol Kined). *Plastic Surg. Maxillofac. Dent. Surg.*, v.4, p.171-6, 1986.
153. WEPNER, F., FRIES, R., Platz, H. The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.40, n.9, p.555-8, 1982.
154. WOOLF, I. L., BABIOR, B. M. Vitamin K and warfarin: metabolism, function and interaction. *Am J. Med.*, v.53, n.3, p.261-7, 1972.

155. YEH, T. J., ANABTAWI, I. N., CORNETT, V. E., ELLISON, R. G. Influence of rhythm and anticoagulation upon the incidence of embolization associated with Starr – Edwards prostheses. *Circulation*, v.35, n.4 suppl.,p. 177-81, 1967.
156. YOUNG, J. Z., MEDAWAR, P. B. Fibrin suture of peripheral nerves. *Lancet*, v. 239, p.126-1940.
157. ZANETTA-BARBOSA, D., CARVALHO, A. C. P. Effect of brief storage in ATP solution on periodontal healing after replantation of teeth in rats. *Endod. Dent. Traumatol.*, v.6, n.5, p.193-9, 1990.
158. ZANINI, A. C., OGA, S. *Farmacologia aplicada*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. 739p.



Abstract



Abstract

PADOVAN, L. E. M. Fibrin-adhesive implant (Tissucol®) in dental sockets of rats treated with warfarin sodium after irrigation with epsilon-aminocaproic-acid (EACA). Histological analysis. Araçatuba, 2002, 142p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial) Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Abstract

The present study evaluated the wound healing process of dental sockets after irrigation with epsilon-aminocaproic-acid (EACA) 5% and fibrin-adhesive implant (Tissucol®). Sixty male rats (Wistar) weighting around 250 and 300g, were divided into three groups containing 20 animals each, and the following procedures performed: in group I, 0,1ml/100mg of 0,9% saline solution was given to the animals during all the period of the experiment, starting six days before right upper incisor was extracted; in group II, the animals were daily given 0,03ml of warfarin sodium, starting six days before the surgery and kept during the entire experiment period. After the dental extraction, the sockets were filled with fibrin-adhesive. In group III, the animals received the same procedures of the rats in Group II, and after the surgery, they had their sockets irrigated with 5ml of 5% epsilon-aminocaproic-acid (EACA) and also filled with fibrin-adhesive

(Tissucol®). The animals were sacrificed 3, 7, 15, 21, and 30 days after the extraction, with excessive sulfuric ether inhalation. Following the sacrifice, the right maxilla was separated from the left one, fixed in formaline solution, demineralized in Morse solution and embedded in paraffin. Six-micrometer slices were stained with HE to be analyzed under light microscopy. From the results, it was concluded that: 1) in all groups the biological events of the alveolar repair were presented, with the differences being noted only in their chronology, with no exuberant reaction of the tissues confirming the biocompatibility of the tested materials; 2) the behavior of group III (fibrin-adhesive + epsilon-aminocaproic-acid) was similar to group I (control) in the final periods of alveolar repair, whereas group II presented late chronology in comparison to the other groups.


Keywords: tooth socket, 6–aminocaproic acid; fibrin tissue adhesive; warfarin sodium.



Anexo

A_nexo

Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal

unesp  UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE ARAÇATUBA – FACULDADE DE ODONTOLOGIA
CURSOS DE ODONTOLOGIA E DE MEDICINA VETERINÁRIA

COMISSÃO DE ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
(CEEA)

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto “**Implante de Tissucol em Alvéolos Dentais de Ratos Tratados com Varfarina Sódica Estudo Histológico**” sob responsabilidade de TETUO OKAMOTO e LUIS EDUARDO MARQUES PADOVAN está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela CEEA em reunião de 09/12/2002, de acordo com o protocolo nº 47/02.

Araçatuba, 06 de janeiro de 2003


Prof. Ass. Dra. Adelina Maria da Silva

Presidente

Autorizo a reprodução deste trabalho.
Araçatuba, 21 de dezembro de 2002.

Luís Eduardo Marques Padovan