

# IMPLANTE DE "TISSUCOL" EM FERIDAS DE EXTRAÇÃO DENTAL. ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS

Maria Cristina Rosifini ALVES-REZENDE\*  
Tetuo OKAMOTO\*\*

- **RESUMO:** Foi estudado histologicamente o comportamento intra-alveolar do implante de "Tissucol" em alvéolos dentais de ratos. Dois grupos de 16 animais foram utilizados, sendo seus incisivos superiores direitos extraídos e o "Tissucol" implantado em um dos grupos. Os animais foram sacrificados em grupos de quatro animais, em períodos de 24 horas, 7, 14 e 21 dias pós-operatórios, e, as peças obtidas, coradas por hematoxilina e eosina para estudo histológico. Os resultados obtidos permitiram concluir que: 1) os tecidos conjuntivo e ósseo desenvolveram-se em íntimo contato com o material; 2) o "Tissucol" é paulatinamente absorvido ao longo da reparação alveolar; 3) o implante de "Tissucol", em alvéolos dentais de ratos, atrasa a cronologia do processo de reparo.
- **UNITERMOS:** Extração dental; reparo alveolar; "Tissucol", selante fibrínico.

## Introdução

A reparação da ferida alveolar está estreitamente relacionada aos mecanismos de hemostasia, já que a formação e organização do coágulo sanguíneo são condições de fundamental importância para assegurar a reparação ordenada do alvéolo dental.

Basicamente, a coagulação sanguínea envolve três etapas: a) mecanismos intrínsecos e extrínsecos ativadores da protrombina; b) conversão da protrombina em trombina; c) hidrólise do fibrinogênio, sob ação da trombina, originando o coágulo de fibrina.

Sabe-se que alterações na deposição inicial da massa de fibrina refletem em variações significativas nas fases proliferativa e formativa subsequentes à exodontia. Assim, a reparação alveolar está exatamente ajustada à qualidade do coágulo de fibrina inicialmente formado.

---

\* Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

\*\* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia – 16015 – Araçatuba – SP.

O sistema adesivo "Tissucol", composto basicamente por fibrinogênio, aptotina, fator XIII e trombina, tem sido indicado como elemento guia na reparação de tecidos traumatizados, graças a sua comprovada ação adesiva, hemostática e cicatrizante, mostrando eficiente e satisfatório resultado clínico no tratamento de cistos de origem odontogênica ou não (Porter et al.<sup>8</sup>, Schargus<sup>10</sup>); fixação de enxertos (Schargus<sup>10</sup>); fechamento de comunicações buco-sinusais (Stajic et al.<sup>12</sup>, Schargus<sup>10</sup>) e cirurgias periodontais (Pini-Prato et al.<sup>7</sup>).

Baudo et al.<sup>2</sup> estudaram o comportamento clínico do "Tissucol" como agente hemostático, quando implantado em alvéolos dentais de pacientes com trombocitopenia, hepatopatias crônicas, hemofilia A, hemofilia B e doença de Von Willebrand. Seus estudos permitiram concluir que a utilização do material dispensava a terapia profilática de reposição ou a suspensão da anticoagulação oral.

Outrossim, Wepner<sup>14</sup>, estudando clinicamente em pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea o implante de "Tissucol" em alvéolos dentais após exodontias, ou em cavidades ósseas resultantes de cirurgias bucais maiores, observou significativa redução das quantidades de fator VIII e IX a serem administradas como terapia de reposição nestes pacientes.

Como a literatura odontológica não aponta quaisquer investigações histológicas sobre o processo de reparo alveolar após implante de "Tissucol", o objetivo deste trabalho é estudar histologicamente em ratos a reparação do alvéolo dental após implante de "Tissucol".

## Material e método

Foram empregados no presente trabalho 32 ratos (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), machos, com peso entre 110 e 120 gramas.

Os animais foram separados equitativamente em dois grupos contendo 16 animais cada: Grupo I (controle) e Grupo II (tratado).

Os animais do grupo controle, após anestesia geral com Tionembutal, tiveram seus incisivos superiores direitos extraídos com instrumental especialmente adaptado para este fim (Okamoto & Russo<sup>5</sup>). Imediatamente após as exodontias, as feridas foram suturadas com fio de poligalactina 5-0\*, e foi injetada intraperitonealmente dose única de 16.000 UI de penicilina G benzatina\*\*.

Os animais do grupo tratado, após terem recebido anestesia geral e extração de seus incisivos superiores direitos de maneira similar ao grupo controle, sofreram em seus alvéolos, com o auxílio de uma seringa especialmente adaptada, implante de

\* Ethicon - Johnson & Johnson.

\*\* Fontoura Wyeth.

“Tissucol”, após o que receberam procedimentos idênticos ao grupo controle no que se refere à sutura e à administração de penicilina G benzatina.

Durante todo o período experimental, os animais foram alimentados com dieta sólida (Produtor), exceto nas primeiras 24 horas após a cirurgia, e água à vontade. Em grupos de quatro, os animais foram sacrificados 24 horas, 7, 14 e 21 dias pós-operatórios.

Para obtenção das peças, a maxila direita foi separada da esquerda na linha mediana do maxilar, utilizando-se bisturi montado em lâmina nº 11. Um corte com tesoura de ponta romba nesta área, tangenciando a face distal dos molares, possibilitou a obtenção da peça com o alvéolo do incisivo superior direito.

Cada peça foi fixada em formol a 10%, descalcificada em solução de ácido fórmico/citrato de sódio e incluída em parafina, sendo orientada de forma a permitir cortes em seu sentido longitudinal com 6 micrômetros de espessura, os quais foram posteriormente corados pela hematoxilina e eosina para estudo histológico.

## **Resultado**

Para facilitar a descrição dos resultados, dividiu-se o alvéolo dental em terços cervical, médio e apical, considerados a partir da margem gengival livre em direção ao fundo do alvéolo. Deu-se ênfase às diferenças observadas entre os grupos nos mesmos períodos de tempo pós-operatórios.

### **24 horas**

No Grupo I (controle), o alvéolo encontra-se preenchido por coágulo sanguíneo, notando-se grande número de macrófagos no seu interior. No lado lingual, junto à parede óssea, são evidentes restos de ligamento periodontal bem vascularizados e ricos em fibroblastos. Moderado número de polimorfonucleares neutrófilos pode ser notado no ligamento periodontal, junto ao terço cervical. Na maioria dos casos, observa-se a proliferação de alguns fibroblastos (Figura 1) e capilares neoformados próximo ao ligamento periodontal do terço médio.

No Grupo II (tratado), o material implantado encontra-se em nível do terço médio ou apical, envolto por coágulo sanguíneo (Figura 2). O ligamento periodontal remanescente exibe infiltrado inflamatório caracterizado por moderado número de polimorfonucleares neutrófilos. Por outro lado, a proliferação fibroblástica e capilar é mais discreta quando comparada ao grupo anterior (Figura 3).

### **7 dias**

No Grupo I, os três terços alveolares encontram-se parcialmente ocupados por tecido conjuntivo neoformado, rico em fibroblastos e vasos sanguíneos, exibindo moderado número de linfócitos e raros neutrófilos. Muitas vezes, no entanto, observam-se

áreas ocupadas por coágulo sanguíneo, notadamente junto ao terço cervical e apical do alvéolo dental.

Por outro lado, em alguns pontos, com maior evidência junto ao terço médio, notam-se delgadas trabéculas ósseas neoformadas (Figura 4) rodeadas por numerosos osteoblastos.

No Grupo II, o implante encontra-se em nível dos terços médio e apical do alvéolo dental, em íntimo contato com o tecido conjuntivo neoformado (Figura 5), mostrando os fibroblastos geralmente dispostos paralelamente à superfície do material. Nota-se ainda, discreto número de linfócitos e macrófagos.

Nas demais áreas, as características morfológicas podem ser comparadas às observadas no grupo anterior. Em dois espécimes, no entanto, a neoformação óssea é mais intensa junto à parede óssea alveolar.

## **14 dias**

No Grupo I, o alvéolo dental nos seus três terços acha-se ocupado por tecido ósseo neoformado, apresentando diferentes características. Assim, junto ao terço médio (Figura 6) e apical, as trabéculas ósseas geralmente são espessas, principalmente junto à parede óssea. Em nível do terço cervical, entretanto, o tecido ósseo é caracterizado por trabéculas delgadas com intensa atividade osteoblástica.

No Grupo II, porém, nota-se uma diminuição na quantidade de material implantado, de tal forma que, em dois espécimes, pode ser observada uma redução do material em aproximadamente metade do seu volume inicial. Adjacente ao implante, pode ser encontrado tecido conjuntivo, com delicadas trabéculas ósseas neoformadas, em íntimo contato com material (Figura 7). Nas demais áreas, o alvéolo dental mostra reparação menos evoluída quando comparado ao grupo anterior. Assim, o tecido ósseo neoformado é caracterizado por trabéculas ósseas delgadas e pouco definidas, mesmo em nível do terço médio (Figura 8).

## **21 dias**

No Grupo I, praticamente os três terços alveolares mostram trabéculas ósseas espessas, com canais medulares definidos. Em alguns pontos, no entanto, pode ser evidenciada a presença de tecido ósseo pouco diferenciado, notadamente em nível do terço cervical.

No Grupo II, observa-se uma diminuição gradual do implante quando comparado ao estágio anterior, muito embora, na maioria dos casos, permaneça nos alvéolos quase a metade do material. Adjacente ao implante, observa-se a presença de tecido conjuntivo, notando-se algumas trabéculas ósseas neoformadas com diferentes características (Figura 9). Assim, em diversos pontos as trabéculas ósseas são espessas e bem organizadas, notadamente em nível do terço médio (Figura 10).

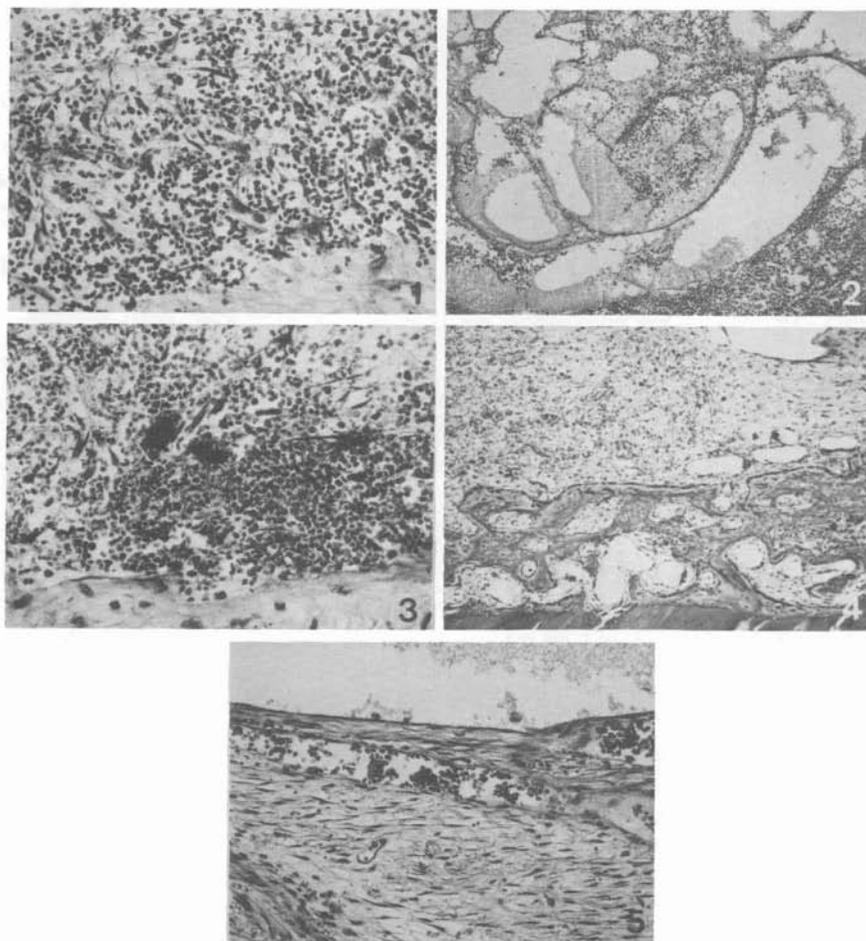


FIGURA 1 – Grupo I – 24 horas: Terço médio do alvéolo dental exibindo proliferação fibroblástica e neoformação capilar junto ao ligamento periodontal. H.E. 25 X.

FIGURA 2 – Grupo II – 24 horas: Terço médio do alvéolo dental mostrando o material implantado envolto por coágulo sanguíneo. H.E. 25 X.

FIGURA 3 – Grupo II – 24 horas: Terço médio do alvéolo dental exibindo, junto ao ligamento periodontal, discreta proliferação fibroblástica e capilar. H.E. 25 X.

FIGURA 4 – Grupo I – 7 Dias: Terço médio do alvéolo dental mostrando trabéculas ósseas neoformadas rodeadas por osteoblastos. H.E. 25 X.

FIGURA 5 – Grupo II – 7 Dias: Terço médio do alvéolo dental com fibroblastos dispostos paralelamente à superfície, e discreto número de linfócitos e macrófagos. H.E. 25 X.

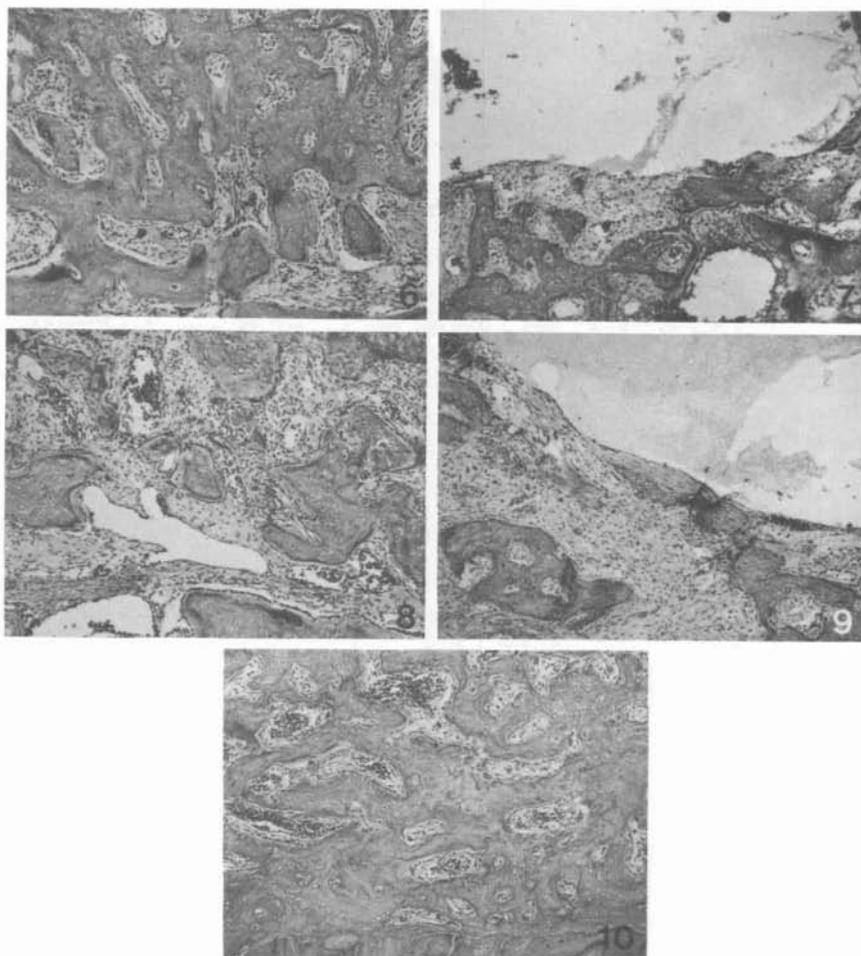


FIGURA 6 – Grupo I – 14 dias. Terço médio do alvéolo dental exibindo trabéculas ósseas espessas junto à parede óssea. H.E. 25 X.

FIGURA 7 – Grupo II – 14 dias. Tecido conjuntivo com delicadas trabéculas ósseas neoformadas junto ao implante. H.E. 25 X.

FIGURA 8 – Grupo II – 14 dias: Terço médio do alvéolo dental mostrando trabéculas ósseas delgadas e pouco definidas. H.E. 25 X.

FIGURA 9 – Grupo II – 21 dias: Tecido conjuntivo, com algumas trabéculas ósseas neoformadas junto ao implante. H.E. 25 X.

FIGURA 10 – Grupo II – 21 dias: Terço médio do alvéolo dental mostrando trabéculas ósseas espessas e bem organizadas. H.E. 25 X.

## Discussão

O "Tissucol", sistema adesivo fibrínico de origem biológica, é fornecido em estojos de 0.5, 1.0, 2.0 e 5.0 ml, com 5 frascos-ampola, contendo respectivamente fibrinogênio, trombina, aprotinina, cloreto de cálcio e água destilada.

O fibrinogênio, componente básico do material, é preparado a partir do plasma fresco de doadores humanos submetidos rotineiramente a todos os testes convencionais. Para garantia da estabilidade, o fibrinogênio é apresentado na forma de líofilo, adicionado à plasmofibrinocetina, fator XIII e plasminogênio. Por sua vez, a aprotinina (em solução) e a trombina (liofilizada) têm origem bovina.

O produto final, resultado da reconstituição em banho-maria a 37°C do fibrinogênio com a aprotinina e da trombina com o cloreto de cálcio, baseia-se na conversão do fibrinogênio em fibrina pela trombina na presença de cloreto de cálcio. O fator XIII (fator estabilizador de fibrina) converte o monômero de fibrina em polímero de fibrina contra a ação de enzimas proteolíticas (Redl et al.<sup>9</sup>). Quando colocado em contato com os tecidos vivos, o "Tissucol" forma um botão inicial de coagulação, contrapondo-se a possíveis fatores fibrinolíticos endógenos e locais.

Wepner<sup>14</sup> relata o preenchimento do alvéolo dental com o "Tissucol" na profilaxia das alveolites, argumentando não só um aperfeiçoamento na cicatrização da ferida por aceleração da proliferação capilar e formação de tecido de granulação, como também a menor susceptibilidade à infecção do selante de fibrina quando comparado ao coágulo natural.

Beckers & Brakonier<sup>3</sup> indicam o "Tissucol" no preenchimento de alvéolos dentais de pacientes com riscos hemorrágicos. Schargus<sup>10</sup> aconselha o mesmo procedimento em pacientes que não apresentam distúrbios de coagulação ou doenças sistêmicas que comprometam a coagulação (problemas vasculares, hipertensão, leucemia, má absorção intestinal, doenças hepáticas crônicas), mas que ainda assim apresentam sangramento pós-operatório anormal, principalmente em razão da ação reversa dos agentes vasoconstritores presentes nos anestésicos locais.

Caruso et al.<sup>4</sup> aconselham o uso do "Tissucol" nas cirurgias bucais de pacientes com hipofibrinogenia, hemofilia, hepatopatias graves e pacientes sob anticoagulação, objetivando redução das hemorragias e estimulação da formação de tecido reparador de sustentação. Tais objetivos seriam alcançados graças à ação hemostática do produto – reproduzindo a última fase em cascata da coagulação sanguínea; ação adesiva – oriunda das ligações covalentes entre a fibrina do material e o colágeno dos tecidos; e ação bioestimulante – graças à fibrina, fibrinocetina e fator XIII, que aceleram o processo cicatricial, oferecendo o suporte para o crescimento fibroblástico (fibrina); estimulando o crescimento fibroblástico (fator XIII e fibrinocetina) e agindo como opsônica para o processo de digestão das bactérias e do tecido necrótico pelo macrófago (fibrinocetina).

A análise dos resultados do grupo tratado deste trabalho sugere que o implante de "Tissucol", em alvéolos dentais de ratos, altera qualitativa e/ou quantitativamente o processo de reparo alveolar em suas diferentes fases. É sabido que o alvéolo dental só pode ser considerado reparado quando preenchido totalmente por tecido ósseo maduro, caracterizado por trabéculas ósseas espessas e espaços medulares reduzidos e bem definidos (Okamoto & Russo<sup>5</sup>).

Desta forma, foi possível encontrar no grupo tratado trabéculas ósseas com níveis variados de maturação, circundando fragmentos ainda não fagocitados do material, aos 21 dias pós-operatórios, indicando o reparo incompleto do alvéolo dental em um período classicamente determinado por Okamoto & Russo<sup>5</sup> com padrão para a reparação alveolar em ratos.

É importante observar, contudo, que no curso da reparação alveolar, o tecido de granulação cresceu para o interior do coágulo de "Tissucol"; este tecido de granulação foi posteriormente substituído pelos tecidos conjuntivo, ósseo neoformado e ósseo maduro, em íntimo contato com o material, indicando sua excelente biocompatibilidade e corroborando os relatos de Staindl<sup>11</sup>, Baldin et al.<sup>1</sup> e Palatella et al.<sup>6</sup>.

Watzek et al.<sup>13</sup> observaram que a cicatrização dos implantes ósseos autólogos e heterólogos estava acelerada na presença de "Tissucol", graças não só ao aumento da estabilidade do coágulo sanguíneo, como também à vascularização precoce resultante da melhoria das condições tróficas no centro do enxerto.

Um outro achado deste trabalho é a proliferação fibroblástica e vascularização mais intensas do grupo tratado quando comparado ao grupo controle.

O grupo controle, por outro lado, aos 21 dias pós-operatórios mostra o alvéolo dental reparado, isto é, totalmente preenchido por tecido ósseo maduro, corroborando os resultados obtidos por Okamoto & Russo<sup>5</sup>.

Cumprе ressaltar, porém, que o material foi implantado em condições normais de coagulação e fibrinólise e que, embora fragmentos do material ainda persistissem no interior do alvéolo dental no grupo tratado aos 21 dias pós-operatórios, o padrão de reparação observado nos permite acreditar que em períodos tardios seria possível observar a total fagocitose do material, bem como o preenchimento de todo o alvéolo por tecido ósseo maduro.

Os resultados obtidos, portanto, apontam a total organização dos tecidos reparacionais em alvéolos dentais de ratos que receberam implante de "Tissucol", de tal sorte que o material, fornecendo o primeiro elemento necessário à reparação alveolar (coágulo adequado de fibrina), leva a uma formação seqüencial e ordenada de todos os tecidos de reparação. Estudos adicionais já estão sendo realizados em condições desfavoráveis de cicatrização, visando estudar histologicamente a reparação do alvéolo dental após o implante do material nestas circunstâncias.

## Conclusão

Dentro das condições experimentais deste trabalho e, com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

1. O "Tissucol" permite a formação de tecidos conjuntivo e ósseo em sua intimidade, indicando sua excelente biocompatibilidade.
2. O "Tissucol" é paulatinamente absorvido ao longo da reparação alveolar.
3. O implante de "Tissucol", no alvéolo dental, atrasa a cronologia do processo de reparo alveolar.

ALVES-REZENDE, M. C. R., OKAMOTO, T. Implant of "Tissucol" on the dental extraction wound. Histological study in rats. Rev. Odontol. UNESP, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 161-170, 1992.

- **ABSTRACT:** *The aim of this paper was to analyse the wound healing of dental extraction in rats following the implant of "Tissucol" into the alveolus. Two groups of 16 male albino rats were utilized; their right upper incisors were extracted and "Tissucol" was implanted in one group. The animals were sacrificed in groups of four after postoperative periods of 24 hours, 7, 14 and 21 days. The sections of the obtained pieces were stained with hematoxylin and eosin for morphological study. According to the results obtained in the present paper it was possible to conclude that: 1) connective and osseous tissue were developed in contact with the material; 2) in the course of wound healing the material suffers absorption; 3) the cronological evolution of dental extraction wound healing is delayed in presence of "Tissucol".*
- **KEYWORDS:** *Tooth extraction; wound healing; "Tissucol"; fibrin sealant.*

## Referências bibliográficas

1. BALDIN, C., BEDESCHI, G., BELTRAME, M., STORTI, E. Sull' impiego di colla di fibrina umana (Tissucol) in odontoestomatologia. *Giornali Stomatol. Ortognat.*, v. 4, p. 69-75, 1985.
2. BAUDO, F., CATALDO, F., GATTI, R., LANDÔNIO, G., MUTTI, G. Local hemostasis after tooth extraction in patients with abnormal hemostatic function. *Haemostasis*, v. 15, p. 402-404, 1985.
3. BECKERS, H., BRAKONIER, F. Erfahrungen mit einem Mult-Komponentem vies bei patienten mit blutung subeln. *Dtsch. Zahnarztl. Z.*, v. 41, p. 515-518, 1986.
4. CARUSO, F., SERPICO, R., LAINO, G. Esperienze cliniche con la colla di fibrina in chirurgia paradontale. *Arch. Stomatol.* v. 25, p. 339-347, 1984.

5. OKAMOTO, T., RUSSO, M. C. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v. 3, p. 13-21, 1974.
6. PALATELLA, G., MASSI, C., CORBELLI, V., RUGGERI, B. Use of a lyophilized human fibrin glue "Tissucol" in oral surgery. *Dent. Cadmos*, v. 53, p. 65-68, 1985.
7. PINI-PRATO, G. P., De PAOLI, S., CORTELLINI, P., ZEROSI, C. On the use of a biological sealing system ("Tissucol") in periodontal therapy. Histological evaluation. *Int. J. Periodont. Restor. Dent.*, v. 5, p. 32-41, 1986.
8. PORTERDER, H., RIEDL, V., AUSCH, K., VINZENZ, K. A modified rating technique using fibrin sealant for major cysts of the jaw in the vicinity of the mandibular nerve. In: *Fibrin sealant in operative medicine*. Berlin: Verlag, 1986, p. 188-194.
9. REDL, H., SCHALAG, G., KUDERNA, H. Biochemische grundlagen der fibrinklebung. *Hefte zur Unfallchirurgie*, v. 148, p. 787, 1980.
10. SCHARGUS, G. The use of fibrin adhesive in dental practice. In: *Fibrin sealant in operative medicine*. Berlin: Verlag, 1986, p. 164-170.
11. STAINDL, O. Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolaryngology. *Ann. Otol.*, v. 88, p. 413-418, 1979.
12. STAJIC, Z., TODOROVIC, L. J., PETROVIC, V. Tissucol in closure of oroantral communication. *Int. J. Oral Surg.*, v. 14, p. 444-446, 1985.
13. WATZEK, G., LILL, W., MATEJKA, M. The management of dentigenous bone cysts using bankbone and fibrin sealant "Tissucol". In: *Fibrin sealant in operative medicine*. Berlin: Verlag, 1986, p. 146-150.
14. WEPNER, F. Wound management in oral surgery using the fibrin adhesion system: Tissucol. In: *Fibrin sealant in operative medicine*. Berlin: Verlag, 1986, p. 171-176.

Recebido em 13.8.1991.