

DAVISSON ALVES PEREIRA

**Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda e da Fibrina rica em plaquetas sobre o reparo de sítios pós extração de terceiros molares: Estudo clínico, controlado e randomizado em modelos de boca dividida**

Effect of low-intensity double-wavelength laser therapy and platelet-rich fibrin on the healing of sites after extraction of third molars: Clinical, controlled and randomized study with split mouth models.

Artigo apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para defesa da Dissertação de Mestrado em Odontologia, Área de Periodontia e Implantodontia – Processo de Reparo.

Uberlândia, 2021

DAVISSON ALVES PEREIRA

**Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda e da Fibrina rica em plaquetas sobre reparo de sítios pós extração de terceiros molares: Estudo clinico, controlado e randomizado com modelos de boca dividida**

Effect of low-intensity double-wavelength laser therapy and platelet-rich fibrin on the healing of sites after extraction of third molars: Clinical, controlled and randomized study with split mouth models.

Artigo apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para defesa da Dissertação de Mestrado em Odontologia, Área de Periodontia e Implantodontia – Processo de Reparo.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Guilherme J.Pimentel Lopes de Oliveira

Prof.ª. Dr.ª. Flaviana Soares Rocha

Prof. Dr. Valdir Guveia Garcia

Uberlândia, 2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P436  
2021 Pereira, Davisson Alves, 1987-  
Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda e da Fibrina rica em plaquetas sobre o reparo de sítios pós extração de terceiros molares: Estudo clínico, controlado e randomizado em modelos de boca dividida [recurso eletrônico] / Davisson Alves Pereira. - 2021.

Orientador: Guilherme Jose Pimentel Lopes de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Odontologia.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.310>

Inclui bibliografia.

1. Odontologia. I. Oliveira, Guilherme Jose Pimentel Lopes de, 1984-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
 Av. Pará, 1720, Bloco 4L, Anexo B, Sala 35 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8115/8108 - www.ppgoufu.com - copod@umarama.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Odontologia				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 389, PPGODONTO				
Data:	Oito de Julho de Dois Mil e Vinte e Um	Hora de início:	08:00	Hora de encerramento:	[11:31]
Matrícula do Discente:	12012ODO003				
Nome do Discente:	Davisson Alves Pereira				
Título do Trabalho:	Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda e da fibrina rica em plaquetas sobre o reparo de sítios pós extração de terceiros molares: Estudo clínico, controlado e randomizado em modelos de boca dividida.				
Área de concentração:	Clínica Odontológica Integrada				
Linha de pesquisa:	Processo de Reparo				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Processo de Reparo				

Reuniu-se em Web Conferência pela plataforma Zoom, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia, assim composta: Professores Doutores: Flaviana Soares Rocha (UNB); Valdir Gouveia Garcia (UNESP); Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira (UFU); orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 08/07/2021, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **FLAVIANA SOARES ROCHA, Usuário Externo**, em 08/07/2021, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **VALDIR GOUVEIA GARCIA, Usuário Externo**, em 08/07/2021, às 11:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2870872** e o código CRC **E042BEB2**.

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 .....	04
CAPÍTULO 2 .....	28
ANEXOS .....	52

# Capítulos

---

## **1. CAPÍTULO 1**

### **ARTIGO 1**

**Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda em alvéolos de extração de terceiros molares inferiores: Estudo clínico, controlado e randomizado com modelos de boca dividida.**

Effect of double-wavelength low-intensity laser therapy on extraction sockets of lower third molars: Clinical, controlled and randomized study with good debt models.

**\*Artigo em consideração a Lasers in medical science**



**Original Research:** Effect of the association of the infra-red and red wavelength low-level lasertherapy on the healing of the post-extraction sockets of the third lower molars: A split-mouth randomized clinical trial.

Davisson Alves Pereira<sup>1</sup>, Pedro Gomes Junqueira Mendes<sup>1</sup>, Samara de Souza Santos<sup>1</sup> Gabriella Lopes de Rezende Barbosa<sup>1</sup>, Roberto Sales e Pessoa<sup>2</sup>, Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia - UFU, School of Dentistry, Department of Periodontology, Uberlândia, MG, Brazil

**Author for Correspondence**

Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Pará, Av., 1760-1844 - Umuarama, Uberlândia - MG, Zip-code: 38405-320

E-mail: [guilherme.lopesoliveira@ufu.br](mailto:guilherme.lopesoliveira@ufu.br)

## Resumo

O objetivo desse estudo foi de avaliar o efeito da fotobiomodulação em baixa potência (LLLT) com duplo comprimento de onda no reparo alveolar em sítios pós-extração de terceiros molares inferiores. Para isso, 20 pacientes foram submetidos a extrações de terceiros molares inferiores tratados da seguinte forma, em modelo de boca dividida: Lado Teste recebeu irradiação com laser de baixa intensidade com duplo comprimento de onda (660 nm laser vermelho e 808 nm laser infra-vermelho) e o lado controle não foi irradiado. A seleção dos lados que receberam os tratamentos ocorreu de forma aleatória. A LLLT foi aplicada imediatamente e após 3 e 7 dias do procedimento cirúrgico. O reparo alveolar foi analisado por meio de um score de reparo ósseo, da densidade óssea e análise fractal nos períodos de 1 semana e 90 dias após o procedimento cirúrgico por meio de tomografias. Adicionalmente, foram realizadas análises clínicas nos períodos de 3, 7, 14, 30 e 90 dias após o procedimento cirúrgico, considerando ocorrência de dor, edema e sangramento, bem como a qualidade do reparo da mucosa bucal, avaliado por meio de escala visual analógica. A análise clínica demonstrou que a LLLT reduziu o edema e melhorou o reparo da mucosa bucal, até o período de 7 dias do pós-operatório enquanto a análise tomográfica não demonstrou diferença significativa entre os grupos. A LLLT em duplo comprimento de onda melhorou o curso clínico do pós-operatório em pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores, sem alterar o reparo ósseo.

**Palavras chave;** Fotobiomodulação. Osso. Reparo. Terceiro molar.

## 1 Introdução

Os terceiros molares são os últimos dentes a irromperem na cavidade oral e por vezes essa irrupção pode ocorrer de forma incompleta podendo levar a complicações como reabsorções ósseas (Hermann et al., 2019), reabsorções das raízes dos segundos molares (Claudia et al., 2018), pericoronarites (Santos et al., 2020), e lesões císticas e tumorais (Patil et al., 2014). Devido a isso, a exodontia dos terceiros molares inclusos é um procedimento rotineiramente realizado com intuito de evitar as complicações supracitadas (Hermann et al., 2019; Santos et al., 2020). Contudo, devido ao posicionamento dos terceiros molares no arco dental, a cirurgia pode ocasionar trauma tecidual importante devido a necessidade de realização de manobras tais como osteotomias e odontosecções (Sánchez-Torres et al., 2020) podem levar a morbidade do local operado intensificando e prologando o processo inflamatório (Eshghpour et al., 2016), dor (Xu & Xia, 2020), edema (Daugela et al., 2018), trismo (Zhu et al., 2021), lesões neurais (Abdelkarim Elafifi et al., 2021) e alveolites (Blondeau & Daniel, 2007).

A laserterapia em baixa intensidade (LLLT) tem sido proposta com estratégia terapêutica no manejo do processo de reparo em diversas condições clínicas. A LLLT tem reduzido edema em lesões musculares (Jawko et al., 2019), e controlado a dor no tratamento de distúrbios temporomandibulares (Madani et al., 2020). Especificamente em tecido ósseo, estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que a LLLT acelera a consolidação de fraturas (Chang et al., 2014), melhora a osseointegração (Oliveira et al., 2020) e o reparo ósseo em áreas enxertadas com diferentes biomateriais osteocondutores (Oliveira et al., 2018).

Para a aplicação da LLLT, com o intuito de potencializar o processo de reparo são utilizados dois grupos de lasers de acordo com o comprimento de luz: vermelho (660nm) e infravermelho (830nm) (Freddo et al., 2009; Cunha et al., 2012). Lasers com comprimento de onda dentro da faixa da luz infravermelha apresentam maior penetrabilidade dentro dos tecidos e por isso são preferíveis na aceleração do reparo ósseo (Freddo et al., 2009; Oliveira et al., 2021), porém o seu protocolo de irradiação requer 7 sessões de irradiação, o que pode ser clinicamente inviável. Lasers dentro do comprimento de onda vermelho também têm demonstrado serem efetivos no

processo de regeneração óssea em estudos pré-clínicos em animais imunossuprimidos (Garcia et al., 2014; Garcia et al., 2018), com a vantagem de apenas uma aplicação trans-cirúrgica já ser efetiva para favorecer o reparo ósseo (Garcia et al., 2014; Garcia et al., 2018).

Estudos clínicos têm apresentado diferentes protocolos de irradiação, o que dificulta o estabelecimento de evidências de eficácia da LLLT, em reduzir morbidade pós-exodontia de terceiros molares (Domah et al., 2021). Eshghpour et al., 2016 demonstraram que a utilização do laser vermelho intraoral e do laser infravermelho extraoral foi efetiva na redução de dor e do edema pós-operatório de exodontia de terceiros molares impactados. Em contrapartida Sierra et al., 2015 demonstraram em estudo clínico que a aplicação do laser vermelho e infra-vermelho, intraoral e extraoral, respectivamente, não foi efetiva no controle da dor após exodontia dos terceiros molares. De fato, uma recente revisão sistemática da literatura sugere que apesar da LLLT reduzir o edema após a exodontia dos terceiros molares, os resultados quanto ao controle da dor são contraditórios. Assim, estudos clínicos controlados e randomizados são necessários para avaliar o efeito da LLLT nessas condições clínicas, pois os achados ainda são insuficientes (Domah et al., 2021).

A aplicação da LLLT com duplo comprimento de onda (Luz vermelha e infra-vermelha) combinados e utilizados simultaneamente para o tratamento de alvéolos de terceiros molares pós-extração ainda não foi investigada. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda utilizado de forma combinada e simultânea em sítios pós extração de terceiros molares inferiores. A hipótese alternativa a ser testada é de que a LLLT reduz edema, dor, sangramento e melhora o reparo dos tecidos ósseos e da mucosa bucal, em comparação ao controle não irradiado.

## **2 Material e métodos**

### **2.1 Desenho do estudo**

Esse estudo clínico controlado e randomizado foi executado seguindo o protocolo do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trails). Para fins estatísticos, cada alvéolo pós-extração foi considerado um caso individual, sendo que cada paciente foi submetido ao modelo de boca dividida, onde o mesmo foi submetido ao tratamento teste e controle. A amostra consistiu em 20 pacientes que foram abordados na clínica da escola de pós graduação INPES (Instituto de Pesquisa em Saúde Clínica, Uberlândia, MG). Esses pacientes foram submetidos a exodontia dos terceiros molares e posterior procedimento de estímulo para reparo dos alvéolos pós-extração com laserterapia em baixa intensidade com duplo comprimento de onda de forma simultânea (LLLT).

O processo de randomização para selecionar os tratamentos em cada alvéolo foi baseado pelo uso de uma tabela online de randomização (random.org). O estudo foi conduzido de acordo com a declaração de Helsinke, sendo que o mesmo foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa em humanos da Universidade Federal de Uberlândia com número de protocolo CAAE: 37924720.3.0000.5152 e foi registrado junto a Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o número U1111-1263-9675

### **2.2 Cálculo do tamanho da amostra**

O cálculo de amostra foi executado tendo como base o estudo de Heo et al., 2002 que realizou análise fractal de osso em fase de regeneração após cirurgia ortognática. Foi verificado que uma diferença média fixa de 0.10 pontos como sendo clinicamente relevantes com desvio de padrão médio esperado de 0.05 um tamanho de amostra de 15 pacientes seria o suficiente para determinação desse nível de diferença com um poder  $\beta$  de 0.90 e o poder  $\alpha$  de 0.05. Dessa forma, foram tratados 20 pacientes por grupo para reposição de eventuais desistências de pacientes durante a condução do projeto.

### ***2.3 Critérios de inclusão e exclusão***

Os critérios de inclusão do estudo foram: indivíduos maiores de 18 anos de idade, com boa higiene, com indicação para extração dentária de dentes terceiros molares inferiores. Foram excluídos do estudo indivíduos com: doença periodontal, ou alergias aos fármacos escolhidos para utilização no estudo, doenças ou condições sistêmicas ou que faziam uso de medicamentos que alteram o metabolismo ósseo (exceto diabéticos), diabetes descompensado (hemoglobina glicada acima de 8%), além de mulheres gestantes ou em fase de lactação, fumantes pesados (Acima de 10 cigarros diários), presença de artefatos metálicos que dificultem a análise tomográfica, presença de lesões periapicais.

### ***2.4 Procedimento Cirúrgico e grupos de estudo***

Todos os pacientes encaminhados para o estudo portavam uma radiografia panorâmica onde foi possível detectar a presença dos terceiros molares inferiores. Posteriormente, os pacientes foram submetidos à anamnese, exame clínico e tomografia inicial. Os terceiros molares foram classificados de acordo com a classificação de Pell & Gregory e Winter. No dia do procedimento cirúrgico, todos os pacientes fizeram uso de 8mg de dexametasona e amoxicilina 1g uma hora antes do procedimento ambos administrados pela via oral. Os pacientes foram então submetidos à antissepsia com digluconato de clorexidina a 0.12% e foram anestesiados localmente por meio da técnica de bloqueio neural. Os dentes foram expostos após a realização de retalho total na região retromolar e foram extraídos utilizando alavancas e canetas de alta e baixa rotação, associados a brocas de corte ou desgaste, de acordo com a necessidade cirúrgica. Após a exodontia foi realizado o procedimento da sutura com fio de Nylon 4.0 (BC suture®, Anápolis, GO). Os alvéolos pós extração dos indivíduos foram distribuídos aleatoriamente separados em dois grupos de acordo com o tipo de tratamento ao qual foram submetidos. Após a extração dos 2 terceiros molares inferiores os alvéolos foram tratados da seguinte forma, em modelo de boca dividida: no Lado Teste foi realizada irradiação com laser de baixa intensidade com duplo comprimento de onda (660 nm laser vermelho e 808 nm laser infra-vermelho),

enquanto que o lado controle não foi recebeu nenhum tratamento adicional, além da sutura (Figura 1).

O protocolo medicamentoso adotado no pós-cirúrgico para todos os pacientes foi o seguinte: Amoxicilina (500mg) por 7 dias, diclofenaco de sódio (50 mg) por 3 dias ambos de 8 em 8 horas, e dipirona sódica (500mg) por 3 dias de 6 em 6 horas, todos para consumo por via oral. Adicionalmente, foi prescrito colutório a base de digluconato de clorexidina a 0,12% por 7 dias consecutivos. A suturas foram removidas após 7 dias.

### ***2.5 Protocolo Laserterapia***

O laser de baixa potência GaAlAs (TherapcE6,  $\lambda$  660nm  $\pm$ 10 e  $\lambda$  808nm  $\pm$ 10, 100mW,  $\phi$   $\sim$ 0.600 $\mu$ m, divergência da ponta = 0.37rad, CW, área do spot de 0,0283 cm<sup>2</sup>, DMC Equipamentos, São Carlos, SP, Brazil) foi utilizado para execução das irradiações. Esse laser irradia energia luminosa com comprimento de onda vermelho e infravermelho ao mesmo tempo. Na área onde o terceiro molar foi extraído, foram realizadas 2 irradiações no meio do alvéolo de extração de forma que a área irradiada englobasse toda a área do alvéolo. O laser foi irradiado logo após a extração dentária e nos períodos de 3 e 7 dias de pós-operatório por 40 segundos em cada sessão. A energia aplicada em cada sessão foi de 8 J, o que resultou uma aplicação de energia total nas 3 sessões de 24 J. A densidade de energia de irradiação utilizada por sessão foi de aproximadamente 282.64 J/cm<sup>2</sup>/sessão e de 847.92J/cm<sup>2</sup> em todo o tratamento. Densidade de potência W. 3,53cm x 2.7.056.

### ***2.6 Análise clínica***

Os pacientes foram avaliados clinicamente nos períodos de 3, 7, 14, 30 e 90 dias após a exodontia (Figura 2) objetivando avaliar área de edema, dor, sangramento e reparo da mucosa. As análises foram realizadas por meio da aplicação de uma escala visual analógica que variava de 0 a 10, na qual 0 significa o melhor resultado (sem dor, edema, sangramento) enquanto que 10 significa o pior resultado, com exceção do quesito cicatrização tecidual, em que 0 significaria ausência total de cicatrização e 10 cicatrização total.

## ***2.7 Análise tomográfica***

As tomografias foram obtidas antes do procedimento cirúrgico e após 7 e 90 dias desse (Promax 3D Max Planmeca, Helsinque, Finlândia). A aquisição da imagem foi obtida em um campo de visão de 11 x 11 cm por 20 segundos com os seguintes parâmetros de irradiação: Tamanho do voxel: 0.16 mm; Escala de cinza: 14 bits; Ponto focal: 0.5 mm; Detector de imagem: Painel plano de sílica amorfa; Aquisição da imagem: Rotação simples em 360°. Para cada sítio incluído no estudo foram executadas reconstruções axiais, coronais, sagital e parasagital com 1 mm de distância entre elas além das imagens no formato DICOM que possibilitou que fossem revisitadas as imagens sob qualquer perspectiva tridimensional. Um software para análise de imagens tomográficas (CS3DSuite) foi utilizado para aplicação de um escore de reparo dos alvéolos: Score 0 – Limites dos alvéolos evidentes, delimitados por um contorno radiodenso contínuo da lâmina dura; Score 1 – Nota-se neoformação óssea com presença de áreas radiopacas nas proximidades da lâmina dura, em direção à área central do alvéolo; Score 2 – Nota-se neoformação óssea com presença de áreas radiopacas na área central do alvéolo; Score 3 - Completa reparação. Alvéolo totalmente preenchido por tecido ósseo neoformado e crista do rebordo alveolar remodelada. Posteriormente, foram obtidas imagens do longo eixo sagital dos alvéolos para as medidas de densidade do alvéolo e para análise fractal.

Para a avaliação da densidade do alvéolo foi selecionada uma região de interesse (ROI) de 32 x 32 pixels no centro de cada alvéolo e a ferramenta de análise de histograma do software ImageJ (versão 1.3; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Para o cálculo da dimensão fractal foi utilizada a metodologia proposta por Coşgunarslan et al. (2020) utilizando o software ImageJ (versão 1.3; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Em um corte sagital da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi selecionada uma região de interesse (ROI) de 32 x 32 pixels no centro de cada alvéolo. Este processo foi realizado três vezes para minimizar possíveis erros na seleção da ROI. O centro foi determinado de acordo com o alinhamento de todos os planos (axial, coronal e sagital) em relação ao alvéolo em questão, sendo realinhados a cada abordagem dos demais sítios e feitas por um examinador devidamente



calibrado e cego. A seleção da ROI não envolveu a lâmina durado do osso cortical nem osso alveolar.

A dimensão fractal foi obtida usando o método box-counting proposto por White & Rudolph (2000) nas três imagens selecionadas de cada alvéolo, para então se obter a média entre elas. A ROI selecionada foi extraída e duplicado. E essa foi preenchida com o filtro gaussiano para eliminar variações em grande escala no brilho devido à espessura do objeto ou tecido mole. Em seguida, essa imagem borrada foi subtraída da primeira imagem. Um valor de cinza de 128 foi adicionado a cada pixel. Com isso, as regiões que representam o osso ficaram com a cor preta e os espaços intertrabeculares com a cor branca. A imagem resultante foi erodizada e dilatada, reduzindo o ruído da imagem. A imagem foi então invertida, onde as áreas que representam as trabéculas foram alteradas para preto, e o espaço intertrabecular para branco. A etapa final foi a esqueletonização para posterior cálculo da dimensão fractal. Os valores da dimensão fractal foram medidos com a função box-counting do software. A imagem foi sobreposta com quadrados de 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 pixels de tamanho. O número de quadrados que envolveram as trabéculas e a contagem total dos quadrados foram medidos para cada pixel de tamanho diferente. O gráfico da escala logarítmica dos valores foi desenhado e o valor da dimensão fractal foi calculado medindo a inclinação da linha formada alinhada aos pontos traçados no gráfico, sendo fornecido um valor D final. Para minimizar as chances de erro nesse processo de tratamento da imagem para obter o valor D final, foi utilizado um macro que foi programado para executar todas as etapas, após a realização do corte do ROI. Após 30 dias, 30% da amostra foi reavaliada para análise da reprodutibilidade intraexaminador.

## ***2.8 Análise estatística***

Os dados das escalas VAS (análises de reparo, dor, sangramento e edema) e da análise do score de reparo ósseo foram comparados entre os grupos por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon, e foram avaliados longitudinalmente por meio do teste não-paramétrico de Friedman complementado pelo teste de Dunn. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk demonstrou que os dados das análises fractal e densidade óssea se distribuíram de acordo com o teorema da

distribuição central. Assim, esses dados foram avaliados por meio do teste paramétrico t-pareado na comparação entre os grupos e entre os períodos de 7 e 90 dias dentro de cada grupo. O software GraphPad Prism 6 foi utilizado para execução da análise estatística (San Diego, CA, USA). Todos os testes estatísticos utilizados nesse estudo foram aplicados ao nível de significância de 5%.

### **3 Resultados**

Dos 20 pacientes que foram envolvidos inicialmente no estudo, um foi excluído por não apresentar um dos terceiros molares inferiores. Um dos pacientes não compareceu na consulta de 7 dias para execução da análise tomográfica, mas compareceu na consulta para execução da análise clínica. Dessa forma, os resultados obtidos em 19 pacientes foram utilizados para avaliação clínica e de 18 pacientes foram utilizados para avaliação tomográfica (Figura 3). Adicionalmente, não houve diferenças entre os grupos em relação ao nível de complexidade cirúrgica dos dentes envolvidos na pesquisa (Tabelas 1-2). A correlação intraexaminador para as análises tomográficas foi acima de 0.80 para avaliação da dimensão fractal e densidade óssea.

#### ***3.1 LLLT melhora o pós-operatório após exodontia dos terceiros molares***

As análises clínicas demonstraram que alvéolos pós-extração tratados com LLLT em duplo comprimento de onda apresentaram menor edema e melhor padrão de reparo de mucosa bucal nos períodos de 3 e 7 dias ( $p < 0.05$ ). Entretanto, não houve interferência na sensação de dor e presença de sangramento em nenhum dos períodos avaliados. Além disso, após o período de 7 dias, o curso clínico do reparo dos alvéolos pós-extração não foi diferente entre os lados teste e controle levando em consideração os resultados da escala VAS (Tabela 3).

#### ***3.2 LLLT não modificou o reparo ósseo em alvéolos pós-extração***

A avaliação tomográfica mostrou melhora progressiva do reparo ósseo em ambos os grupos no período de 90 dias em comparação ao período de 7 dias ( $p < 0.05$ ). Entretanto, não houve diferenças entre os grupos em relação ao padrão de reparo, densidade e dimensão fractal óssea em relação aos alvéolos tratados com LLLT e os alvéolos controle (Tabela 4; Figura 4).

#### 4 Discussão

De uma forma geral o protocolo da LLLT com duplo comprimento de onda utilizada de forma simultânea nesse estudo modificou o curso clínico pós-operatório da cirurgia de terceiros molares, pois reduziu o edema e melhorou o reparo da mucosa bucal. Porém, não houve modificações em relação a dor, sangramento e reparo ósseo em relação ao lado não irradiado. Dessa forma, a hipótese alternativa desse estudo foi parcialmente aceita.

A LLLT nesse estudo teve um efeito maior no tecido mole, onde foi observado que existiu uma redução do edema que foi acompanhado por uma sensação de melhora da cicatrização do tecido mole por parte dos pacientes. De fato, estudos em culturas de células demonstraram que a LLLT acelera a proliferação e migração de fibroblastos, bem como aumenta sua capacidade em formar colágeno e de produzir fatores angiogênicos (eg. VEGF; EGF) mesmo após o prévio desafio dessa cultura células com citocinas pró-inflamatórias (eg. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-8) (Basso et al., 2016). Em cultura de queratinócitos, a LLLT foi associado ao aumento da proliferação dessas células e aumento da expressão de genes relacionados a produção de fatores de crescimento epidermal (hEGF) e de queratinócitos (hKGF) (Basso et al., 2018). Estudos pré-clínicos também demonstraram que a LLLT acelerou a cicatrização de feridas de tecido mole em dorso de ratos (Jan et al., 2019) e na mucosa oral de coelhos (Kara et al., 2013). É provável que esses efeitos da LLLT na cicatrização de tecido mole demonstrado previamente possam justificar a melhor cicatrização de tecido mole observado nesse estudo.

Outra importante observação foi a redução do edema nas áreas que foram tratadas com a LLLT e esse achado pode ser um dos motivos para explicar os resultados de melhora na cicatrização de tecidos moles nesse estudo. De fato, a redução da inflamação associada a LLLT pode ocorrer devido aos seus efeitos na supressão da via das cininas e da produção de metabólitos do ácido araquidônico (Pigato et al., 2019) e reversão dos efeitos de citocinas pró-inflamatórias (Basso et al., 2016; Basso et al., 2018) que são ativadas após trauma cirúrgico. A redução do edema nos pós-operatório em exodontias de terceiros molares tem sido descrito como uma repercussão comum inerente a LLLT (Domah et al., 2021). Esse achado pode também justificar a ausência complicações nos pacientes desse estudo tais como o trismo, que estaria relacionado a

uma reação inflamatória exacerbada. Os resultados satisfatórios na redução do edema e melhora no reparo dos tecidos moles pode ser considerado para mudança de protocolos de cuidados pós-operatórios. Nesse sentido, poderia ser reduzido o uso contínuo de anti-inflamatórios e, por vezes, o uso indiscriminado de antibióticos, sem infecção estabelecida. Essa hipótese necessita ser testada futuramente.

Nesse estudo foram selecionados pacientes que apresentassem terceiros molares em variadas condições, sendo que, muitos desses pacientes eram jovens. Nesse sentido, muitos casos não se enquadraram no que classicamente é definido como fatores de risco para complicações (eg. trismo, dor) em cirurgias de exodontia de terceiro molar (Bui et al., 2003). Além disso, alvéolos pós-extração não submetidos a grandes osteotomias representam um tipo de defeito que favorece o desenvolvimento de uma boa malha de coágulo que apresenta os elementos celulares e fatores de crescimento necessário para formação de osso de boa qualidade (Wang et al., 2016). Todas essas condições em conjunto podem ter favorecido o curso da cicatrização óssea, e evitado a observação de diferenças na cicatrização óssea induzida pela LLLT que foram observadas em outros estudos que avaliaram o seu efeito em situações de abordagem mais complexa (eg. áreas enxertadas; animais com comprometimento sistêmico) (Garcia et al., 2018; Oliveira et al., 2018; Oliveira et al., 2020). Será necessário futuramente executar estudos avaliando a LLLT em duplo comprimento de onda em condições clínicas de terceiros molares impactados mais desafiadoras para poder compreender melhor que tipo de paciente poderia se beneficiar de fato dessa ferramenta terapêutica.

Esse estudo encontrou algumas limitações que devem ser levadas em consideração ao se avaliar nossos resultados. O modelo em boca dividida é uma boa forma de avaliar processos de regeneração óssea evitando que diferenças entre os pacientes possam interferir nos resultados, entretanto, o fato das cirurgias terem sido realizadas no mesmo dia pode gerar confusões na descrição dos relatos dos pacientes em relação aos valores da escala VAS especialmente no caso da descrição da dor. Também existe a possibilidade de as drogas utilizadas nos períodos pré e pós-operatório em ambos os grupos terem mascarado a resposta dos pacientes ao uso do laser, assim como, de a percepção de dor ser subjetiva e com considerável variabilidade no limiar entre

os pacientes, que por sua vez pode ser influenciada por fatores psicológicos. O teste do protocolo de LLLT em condições clínicas mais desafiadoras é de suma importância para identificar os pacientes que realmente poderiam se beneficiar com a aplicação dessa terapia e se o consumo de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos poderá ser reduzido futuramente caso a LLLT demonstre ser efetiva o suficiente para controlar de forma previsível a inflamação e as infecções associadas a exodontia dos terceiros molares.

Pode-se concluir que a LLLT com duplo comprimento de onda beneficiou o curso clínico pós-operatório em cirurgias de exodontia de terceiros molares inferiores reduzindo edema e melhorando reparação de tecido mole, nos períodos iniciais do estudo.

## 5 Referências

- 1) Hermann L, Wenzel A, Schropp L, Matzen LH. Marginal bone loss and resorption of second molars related to maxillary third molars in panoramic images compared with CBCT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2019 May;48(4):20180313. doi: 10.1259/dmfr.20180313. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30652501; PMCID: PMC6592588.
- 2) Claudia A, Barbu HM, Adi L, Gultekin A, Reiser V, Gultekin P, Mijiritsky E. Relationship Between Third Mandibular Molar Angulation and Distal Cervical Caries in the Second Molar. *J Craniofac Surg.* 2018 Nov;29(8):2267-2271. doi: 10.1097/SCS.0000000000004505. PMID: 29554071.
- 3) Santos JF, Santos LCR, da Silveira EM, Magesty RA, Flecha OD, Falci SGM, Gonçalves PF, Galvão EL. Does the third molar position influence periodontal status and overall condition of patients with acute pericoronitis? A cross-sectional study. *Oral Maxillofac Surg.* 2020 Dec;24(4):447-453. doi: 10.1007/s10006-020-00871-6. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32617697.
- 4) Patil S, Halgatti V, Khandelwal S, Santosh BS, Maheshwari S. Prevalence of cysts and tumors around the retained and unerupted third molars in the Indian population. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 May-Aug;4(2):82-7. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.07.003. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25737923; PMCID: PMC4252379.

- 5) Sánchez-Torres A, Soler-Capdevila J, Ustrell-Barral M, Gay-Escoda C. Patient, radiological, and operative factors associated with surgical difficulty in the extraction of third molars: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 May;49(5):655-665. doi: 10.1016/j.ijom.2019.10.009. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735527.
- 6) Eshghpour M, Ahrari F, Takallu M. Is Low-Level Laser Therapy Effective in the Management of Pain and Swelling After Mandibular Third Molar Surgery? *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jul;74(7):1322.e1-8. doi: 10.1016/j.joms.2016.02.030. Epub 2016 Mar 12. PMID: 27055228.
- 7) Xu JL, Xia R. Influence factors of dental anxiety in patients with impacted third molar extractions and its correlation with postoperative pain: a prospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Nov 1;25(6):e714-e719. doi: 10.4317/medoral.23293. PMID: 33037812; PMCID: PMC7648926.
- 8) Daugela P, Grimuta V, Sakavicius D, Jonaitis J, Juodzbaly G. Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int.* 2018;49(5):377-388. doi: 10.3290/j.qi.a40113. PMID: 29629438.
- 9) Zhu J, Zhang S, Yuan X, He T, Liu H, Wang J, Xu B. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Mar;50(3):398-406. doi: 10.1016/j.ijom.2020.08.014. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32950350.
- 10) Abdelkarim Elafifi H, Acevedo Carrero M, Parada Avendaño I, España-Tost A, Arnabat-Domínguez J. Effect of Photobiomodulation (Diode 810 nm) on Long-Standing Neurosensory Alterations of the Inferior Alveolar Nerve: A Case Series Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021 Jan;39(1):4-9. doi: 10.1089/photob.2019.4780. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32758072.

- 11) Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007 May;73(4):325. PMID: 17484797.
- 12) Jówko E, Płaszewski M, Cieśliński M, Sacewicz T, Cieśliński I, Jarocka M. The effect of low level laser irradiation on oxidative stress, muscle damage and function following neuromuscular electrical stimulation. A double blind, randomised, crossover trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2019 Dec 27;11:38. doi: 10.1186/s13102-019-0147-3. PMID: 31890228; PMCID: PMC6933902.
- 13) Madani A, Ahrari F, Fallahrastegar A, Daghestani N. A randomized clinical trial comparing the efficacy of low-level laser therapy (LLLT) and laser acupuncture therapy (LAT) in patients with temporomandibular disorders. *Lasers Med Sci.* 2020 Feb;35(1):181-192. doi: 10.1007/s10103-019-02837-x. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31396794.
- 14) Chang WD, Wu JH, Wang HJ, Jiang JA. Therapeutic outcomes of low-level laser therapy for closed bone fracture in the human wrist and hand. *Photomed Laser Surg.* 2014 Apr;32(4):212-8. doi: 10.1089/pho.2012.3398. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24649935.
- 15) de Oliveira GJPL, Aroni MAT, Pinotti FE, Marcantonio E Jr, Marcantonio RAC. Low-level laser therapy (LLLT) in sites grafted with osteoconductive bone substitutes improves osseointegration. *Lasers Med Sci.* 2020 Sep;35(7):1519-1529. doi: 10.1007/s10103-019-02943-w. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026163.
- 16) de Oliveira GJPL, Aroni MAT, Medeiros MC, Marcantonio E Jr, Marcantonio RAC. Effect of low-level laser therapy on the healing of sites grafted with coagulum, deproteinized bovine bone, and biphasic ceramic made of hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate. In vivo study in rats. *Lasers Surg Med.* 2018 Jan 13. doi: 10.1002/lsm.22787. Epub ahead of print. PMID: 29331041.
- 17) Freddo AL, Rodrigo SM, Massotti FP, Etges A, de Oliveira MG. Effect of low-level laser therapy after implantation of poly-L-lactic/polyglycolic acid in the femurs of rats. *Lasers Med Sci.* 2009. doi: 10.1007/s10103-008-0627-2 Sep;24(5):721-8.

- 18) Cunha CB, Eduardo FP, Zezell DM, Bezinelli LM, Shitara PP, Correa L. Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis: a pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci.* 2012 Nov;27(6):1233-40. doi 10.1007/s10103-012-1089-0
- 19) Oliveira GJPL, Pinotti FE, Aroni MAT, Marcantonio E Jr, Marcantonio RAC. Effect of different low-level intensity laser therapy (LLLT) irradiation protocols on the osseointegration of implants placed in grafted areas. *J Appl Oral Sci.* 2021 Apr 14;29:e20200647. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0647. PMID: 33886940; PMCID: PMC8054649.
- 20) Garcia VG, Sahyon AS, Longo M, Fernandes LA, Gualberto Junior EC, Novaes VC, Ervolino E, de Almeida JM, Theodoro LH. Effect of LLLT on autogenous bone grafts in the repair of critical size defects in the calvaria of immunosuppressed rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Oct; doi.org/10.1016/j.jcms.2014.02.008 42(7):1196-202.
- 21) Garcia VG, Gualberto EC Júnior, Ervolino E, Nagata MJH, de Almeida JM, Theodoro LH. aPDT for periodontitis treatment in ovariectomized rats under systemic nicotine. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018. Jun;22:70-78. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.02.017>
- 22) Domah F, Shah R, Nurmatov UB, Tagiyeva N. The Use of Low-Level Laser Therapy to Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Feb;79(2):313.e1-313.e19. doi: 10.1016/j.joms.2020.09.018. Epub 2020 Sep 17. PMID: 33058775.
- 23) Sierra SO, Deana AM, Bussadori SK, da Mota AC, Motta LJ, Ferrari RA, Schalch TD, Fernandes KP. Effect of low-intensity laser treatment on pain after extraction of impacted mandibular third molars: a randomised, controlled, clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec;53(10):996-1000. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.09.006. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26421525.
- 24) Heo MS, Park KS, Lee SS, Choi SC, Koak JY, Heo SJ, Han CH, Kim JD. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*



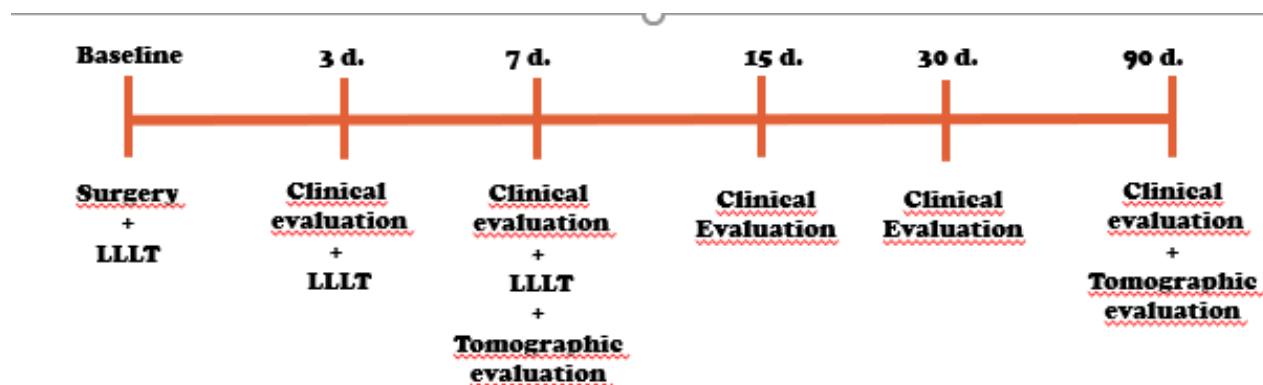
- Oral Radiol Endod. 2002 Dec;94(6):763-7. doi: 10.1067/moe.2002.128972. PMID: 12464904.
- 25) Basso FG, Soares DG, Pansani TN, Cardoso LM, Scheffel DL, de Souza Costa CA, Hebling J. Proliferation, migration, and expression of oral-mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser therapy after inflammatory cytokines challenge. *Lasers Surg Med.* 2016 Dec;48(10):1006-1014. doi: 10.1002/lsm.22553. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27416953.
- 26) Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Hebling J, de Souza Costa CA. LLLT Effects on Oral Keratinocytes in an Organotypic 3D Model. *Photochem Photobiol.* 2018 Jan;94(1):190-194. doi: 10.1111/php.12845. Epub 2017 Oct 25. PMID: 28940556.
- 27) Yan JX, Liao X, Li SH, Liu HW, Chang HY, Dong N, Wu YD, She WL, Xie GH. Effects of Carbon Arc Lamp Irradiation on Wound Healing in a Rat Cutaneous Full-Thickness Wound Model. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Jan;37(1):17-24. doi: 10.1089/photob.2018.4447. PMID: 31050942.
- 28) Kara C, Demir T, Ozbek E. Evaluation of low-level laser therapy in rabbit oral mucosa after soft tissue graft application: A pilot study. *J Cosmet Laser Ther.* 2013 Dec;15(6):326-9. doi: 10.3109/14764172.2012.748197. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23383715.
- 29) Pigatto GR, Silva CS, Parizotto NA. Photobiomodulation therapy reduces acute pain and inflammation in mice. *J Photochem Photobiol B.* 2019 Jul;196:111513. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111513. Epub 2019 May 21. PMID: 31136885.
- 30) Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec;61(12):1379-89. doi: 10.1016/j.joms.2003.04.001. PMID: 14663801.
- 31) Wang X, Friis T, Glatt V, Crawford R, Xiao Y. Structural properties of fracture haematoma: current status and future clinical implications. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 Oct;11(10):2864-2875. doi: 10.1002/term.2190. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401283.

## Legenda das Figuras

**Figura 1:** Procedimento cirúrgico. A) Análise radiográfica para diagnóstico da necessidade de exodontia dos terceiros molares. B) Acesso cirúrgico; C) Odontosecção; D) Remoção dos fragmentos dentários; E) LLLT com duplo comprimento de onda realizado logo após o procedimento cirúrgico.

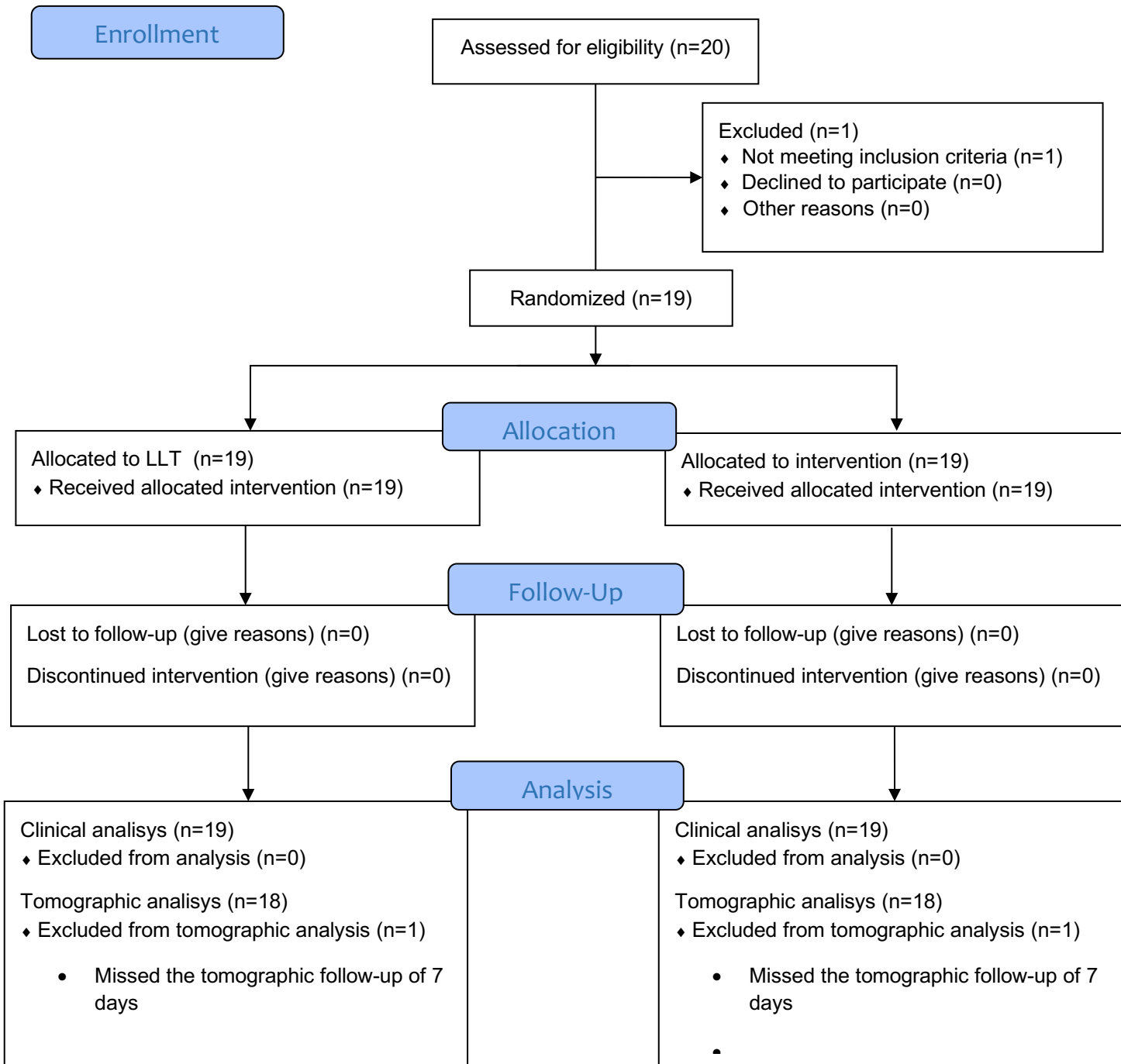


Figura 2: Fluxograma temporal do experimento



**Figura 3:** Diagrama de fluxo dos procedimentos executados com os pacientes nesse estudo.

### CONSORT 2010 Flow Diagram

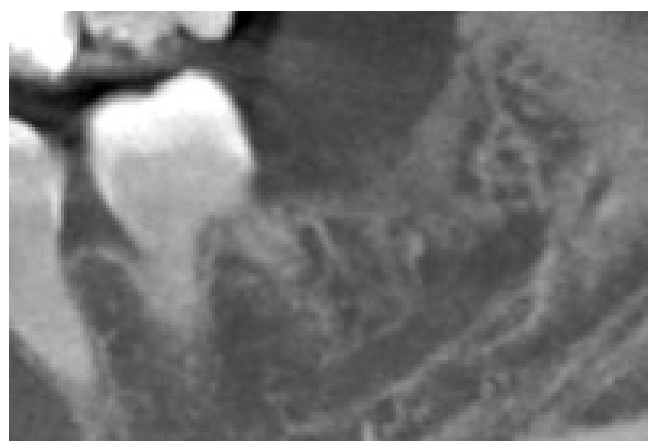


**Figura 4:** Imagem tomográfica de alvéolos pós-extração, com 7 e 90 dias após o procedimento cirúrgico de exodontia dos terceiros molares inferiores.

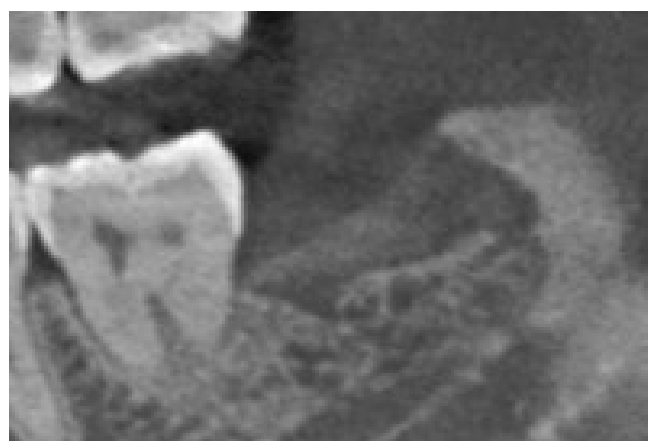
**7 days**

**90 days**

**Control**



**LLLT**



## Tabelas

**Tabela 1:** Distribuição dos dentes entre os grupos de acordo com a Classificação de Pell & Gregory

<b>Classificação/Grupos</b>	<b>Controle</b>	<b>LLLT</b>
A1	6	4
A2	4	4
A3	-	-
B1	1	1
B2	5	7
B3	-	-
C1	1	-
C2	1	1
C3	1	2

**Tabela 2:** Distribuição dos dentes entre os grupos de acordo com a Classificação de Winter

<b>Classificação/Grupos</b>	<b>Controle</b>	<b>LLLT</b>
1-Vertical	10	6
2-Mesio Angulado	4	8
3-Disto-Angulado	2	2
4-Horizontal	3	3
5-Vestibulo Angular	-	-
6-Linguo Angular	-	-
7-Invertido	-	-

**Tabela 3:** Mediana e intervalo interquartílicos dos dados da escala VAS e do índice de reparo ósseo

Grupos	Período	Dor	Edema	Sangramento	Reparo mucosa bucal	Índice de reparo ósseo
Controle	3 d	4.00(4.00-5.00)	4.00(3.00-6.00)	2.00(0.00-4.00)	4.00(1.00-5.00)	-
	7 d	2.00(1.00-3.00)	2.00(0.00-6.00)	0.00(0.00-1.00)	1.00(0.00-3.00)	0.00 (0.00-0.00)
	15 d	0.00 (0.00-2.00)	0.00(0.00-2.00)	0.00(0.00-0.00)	1.00(0.00-2.00)	-
	30 d	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	-
	90 d	0.00(0.00-3.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-1.00)	2.00(1.00-2.00)
LLLT	3 d	4.00(2.00-5.00)	3.00(2.00-4.00)*	2.00(0.00-3.00)	3.00(0.00-5.00)*	-
	7 d	2.00(0.00-4.00)	2.00(0.00-3.00)*	0.00(0.00-2.00)	1.00(0.00-1.00)*	0.00 (0.00-0.00)
	15 d	0.00 (0.00-2.00)	0.00(0.00-1.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-2.00)	-
	30 d	0.00(0.00-1.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-1.00)	-
	90 d	0.00(0.00-3.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-1.00)	2.00(2.00-2.00)

\*Menor edema e melhor reparo tecidual do que o grupo controle – Teste de Wilcoxon-  $p < 0.05$ .

**Tabela 4:** Média e desvio padrão dos dados de densidade óssea e dimensão fractal

Grupos	Período	Densidade óssea	Dimensão Fractal
Controle	7d.	71.07 ± 11.65	1.50 ± 0.08
	90d.	85.44 ± 5.88	1.47 ± 0.12
LLLT	7d.	73.52 ± 7.90	1.51 ± 0.19
	90d.	85.05 ± 4.65	1.46 ± 0.11

## **2. CAPÍTULO 2**

### **ARTIGO 2**

**Efeito das membranas de PRF em alvéolos de extração de terceiros molares superiores:**

**Estudo clínico, controlado e randomizado, em modelo de boca dividida.**

Effect of L-PRF membranes in extraction socket of upper third molars: Clinical, controlled and randomized study  
with good split models.

**\*Artigo em consideração a *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery***



Original Research: Plasm rich in fibrin (PRF) have no additional effect in the healing of the post extraction sockets of upper third molars. A split mouth randomized clinical trial.

Davisson Alves Pereira<sup>1</sup>, Pedro Gomes Junqueira Mendes<sup>1</sup>, Nuryê Rezende Prisinoto<sup>1</sup> Gabriella Lopes de Rezende Barbosa<sup>1</sup>, Priscilla Barbosa Ferreira Soares<sup>1</sup>, Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia - UFU, School of Dentistry, Department of Periodontology, Uberlândia, MG, Brazil

**Author for Correspondence**

Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Pará, Av., 1760-1844 - Umuarama, Uberlândia - MG, Zip-code: 38405-320

E-mail: [guilherme.lopesoliveira@ufu.br](mailto:guilherme.lopesoliveira@ufu.br)

## Resumo

Esse estudo avaliou o efeito das membranas de Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) no reparo alveolar em sítios pós-extração de terceiros molares superiores. Participaram desse estudo 16 pacientes, que foram submetidos a extrações dos terceiros molares superiores (18 e 28), em modelo de boca dividida. Os alvéolos do lado teste foram preenchidos com membrana de PRF, enquanto o lado controle foi mantido com coágulo sanguíneo. A seleção dos lados que receberam os tratamentos ocorreu de forma aleatória. A regeneração óssea do alvéolo foi avaliada por meio de tomografias visando avaliar a cicatrização e densidade óssea e a análise fractal realizadas após 1 semana e 90 dias do procedimento cirúrgico. Adicionalmente, foram avaliados por escala visual analógica dor, edema, sangramento e reparo dos alvéolos por meio de análises clínicas realizadas nos períodos de 3, 7, 14, 30 e 90 dias, após o procedimento cirúrgico. Não houve diferenças clínicas em relação aos tratamentos em nenhum período experimental. Na avaliação tomográfica, no período de 7 dias, os alvéolos tratados com PRF apresentaram sinal sugestivo de maior densidade óssea do que os alvéolos controle que não se confirmou no período de 90 dias após o procedimento cirúrgico. Dessa forma, o uso de PRF não adiciona vantagem clínica no reparo de alvéolos pós-extração de terceiros molares superiores.

**Palavras-chave:** Osso. Plasma rico em fibrina. Reparo.

## 1 Introdução

A cirurgia de exodontia dos terceiros molares é um procedimento cirúrgico comum na clínica odontológica (Contar et al., 2010; Kiencalo et al., 2021). Esse procedimento quando realizado de forma precoce pode prevenir eventos patológicos, como reabsorção óssea, lesões de cárie, lesões císticas, e ou tumorais, associados a esses dentes, em especial, quando não apresentam irrupção completa (Bui et al., 2003; Patil et al., 2014; Claudia et al., 2018). Devido à localização dos terceiros molares, a exodontia desses dentes apresenta dificuldade técnica principalmente devido acessibilidade (Phillips et al., 2003). Nesse sentido, frequentemente há a necessidade de aumento da amplitude dos retalhos e de desgaste ósseo, induzindo processos

inflamatórios exacerbados, que podem comprometer o reparo tecidual (Hassam et al., 2020). Apesar da exodontia dos terceiros molares inferiores ser considerada tecnicamente mais crítica (Chaparro-Avendaño et al., 2005; Kiencalo et al., 2021), nos alvéolos superiores há a dificuldade quanto a manipulação da mucosa para cooptação dos bordos, uma vez que, a manipulação do retalho da mucosa palatina é limitada o que dificulta a oclusão total do alvéolo pós-extração, mantendo o alvéolo exposto ao meio oral, durante a fase de reparo caracterizando um desafio ao processo de reparo (Avellaneda-Gimeno et al., 2017).

Diante disso, algumas alternativas, de tratamento têm sido estudadas no intuito de potencializar o processo de reparo ósseo no leito de extração dos terceiros molares, dentre elas podem ser citadas a laserterapia, piezocirurgia e a utilização de concentrados sanguíneos (Kahraman et al., 2017; Daugela et al., 2018). A Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) é um concentrado sanguíneo autógeno que tem apresentado propriedades biológicas que aceleram o processo de reparo (Crisci et al., 2018). Devido a isso, o PRF tem sido o foco de pesquisas clínicas e pré-clínicas com intuito de avaliar seu efeito na aceleração do processo de reparo ósseo (Durmuşlar et al., 2016; Temmerman et al., 2016). As membranas de PRF demonstraram acelerar o reparo de alvéolos dentários associado ao uso de biomateriais (Clark et al., 2018) ou utilizados de forma isolada (Temmerman et al., 2016), e de promoverem o aumento de disponibilidade óssea em cirurgias de elevação de soalho de seio maxilar (Choukroun et al., 2006), além de acelerar a deposição de osso em sítios pós-extração de terceiro molar (Varghese et al., 2017), e foram efetivas no tratamento de osteonecroses induzidas por uso de bisfosfonatos (Nørholt & Hartlev, 2016). O efeito do PRF se dá pela liberação de fatores de crescimento tais como o fator transformante de crescimento  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF-AB), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de proteínas da matriz do coágulo tais como a Trombospondina 1 (TSP1), a fibronectina, e a vitronectina (Dohan Ehrenfest et al., 2014).

Na literatura atual há vários protocolos para obtenção das membranas do PRF que a depender da velocidade de centrifugação, do tempo, e força G aplicadas geram produtos diferentes, mas com o mesmo objetivo, que seria potencializar o processo de reparo. As variantes do PRF são principalmente géis sólidos ou densos somado a um produto líquido classificado como

I-PRF. Além disso, baixas forças de centrifugação utilizando o “conceito de centrifugação de baixa velocidade” demonstraram que preparações mais novas de PRF (agora denominadas PRF avançado ou A-PRF) podem adicionalmente fornecer um aumento de plaquetas e granulócitos neutrofílicos dentro do coágulo PRF e prolongar a liberação de certos fatores de crescimento (Ghanaati et al., 2014; Fujioka-Kobayashi et al., 2017).

Contudo, o efeito do PRF no controle da morbidade e na formação óssea em alvéolos pós-extração de terceiros molares superiores requer investigações. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da membrana de A-PRF<sup>+</sup> no reparo em alvéolos de extração de terceiros molares superiores, por meio de estudo clínico controlado e randomizado, em modelo de boca dividida. A hipótese nula desse estudo é que o PRF não contribui para a formação óssea e no controle da morbidade associada a cicatrização de alvéolos pós-extração de molares superiores.

## **2 Material e métodos**

### ***2.1 Considerações Éticas***

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o número de protocolo CAAE: 37924720.3.0000.5152 e foi registrado junto a Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o número U1111-1263-9675. Todos os participantes que participaram desse estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa seguiu os preceitos ético determinados pela declaração de Helsinque.

### ***2.2 Desenho do estudo***

Este estudo teve um desenho clínico, controlado e randomizado seguindo o protocolo do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trails) onde, para fins estatísticos, os alvéolos pós-extração foram considerados um caso individual. Cada paciente foi submetido ao modelo de boca dividida, onde o mesmo indivíduo foi submetido ao tratamento teste e controle. A amostra consistiu em 20 pacientes que foram abordados na clínica da escola de pós graduação INPES (Instituto de Pesquisa em Saúde Clínica, Uberlândia, MG). Esses pacientes foram submetidos exodontia dos terceiros molares superiores, seguida de procedimento de estímulo para reparo dos

alvéolos pós-extração com a membrana de PRF. O processo de randomização para selecionar os tratamentos em cada alvéolo foi baseado pelo uso de uma tabela online de randomização (random.org).

### ***2.3 Cálculo do tamanho da amostra***

O cálculo de amostra foi executado tendo como base o estudo de Heo et al., 2002 que realizou análise fractal de osso em fase de regeneração após cirurgia ortognática. Foi verificado uma diferença média fixa de 0.10 pontos como sendo clinicamente relevante, com desvio de padrão médio esperado de 0.05. Assim, um tamanho de amostra de 15 pacientes seria o suficiente para determinação desse nível de diferença com um poder  $\beta$  de 0.90 e o poder  $\alpha$  de 0.05. Dessa forma, foram tratados 20(15) pacientes por grupos para reposição de eventuais desistências de pacientes durante a condução do projeto.

### ***2.4 Critérios de inclusão e exclusão***

Os critérios de inclusão para participar do estudo foram: indivíduos maiores de 18 anos de idade, com boa higiene bucal e apresentar indicação para extração dentária de dentes terceiros molares superiores. Foram excluídos do estudo pacientes com doenças ou que faziam uso de medicamentos que causassem alteração no tecido ósseo ou na coagulação, pacientes com doença periodontal, gestantes ou em fase de lactação, fumantes e alérgicos aos fármacos propostos para os cuidados pré e pós-operatórios.

### ***2.5 Procedimento Cirúrgico e grupos de estudo***

Todos os pacientes encaminhados para o estudo portavam uma radiografia panorâmica onde foi possível detectar a presença dos terceiros molares superiores. Posteriormente, os pacientes foram submetidos à anamnese, exame clínico e tomografia inicial. Os terceiros molares foram classificados de acordo com a classificação de Pell & Gregory e Winter. No dia do procedimento cirúrgico, todos os pacientes fizeram uso de 8mg de dexametasona e amoxicilina 1g uma hora

antes do procedimento ambos administrados pela via oral. Os pacientes foram então submetidos à assepsia com digluconato de clorexidina a 0.12% e foram anestesiados localmente por meio da técnica de bloqueio neural. Os dentes foram expostos quando não irrompidos após a realização de retalho total na região do tuber da maxila, na sequência foram extraídos utilizando alavancas e ou baixa rotação, associados a brocas de corte ou desgaste, quando necessário. Os alvéolos superiores foram distribuídos em dois grupos de acordo com o tipo de tratamento que os mesmos foram submetidos, e após a extração dos 2 terceiros molares que foram tratados da seguinte forma em modelo de boca dividida: Molares superiores no Lado Teste foi tratado com a aposição da membrana de PRF e suturado, enquanto que o lado controle não foi realizado nenhum tratamento adicional apenas suturado, ambos os alvéolos foram suturados com ponto simples com fio de Nylon 4.0 (BC suture®, Anapolis, GO). (Figura 1).

O protocolo medicamentoso adotado no pós-cirúrgico para todos os pacientes deu-se da seguinte maneira; Amoxicilina (500mg) por 7 dias, diclofenaco de sódio (50 mg) por 3 dias ambos de 8 em 8 horas e dipirona sódica (500mg) por 3 dias de 6 em 6 horas, todos para consumo por via oral. Adicionalmente foi prescrito colutório a base de digluconato de clorexidina a 0,12% por 14 dias consecutivos. A suturas foram removidas após 7 dias.

## ***2.6 Protocolo PRF***

O PRF foi obtido de acordo com o conceito de centrifugação de baixa velocidade obtendo os coágulos de fibrina e posteriormente membranas classificadas em A-PRF+ (Fujioka-Kobayashi, et al., 2017). Antes da remoção dos dentes, foi realizada a venopunção na fossa cubital com tubos de plástico revestido de sílica de 9ml onde foram coletados 2 tubos de sangue. Imediatamente após a coleta do sangue os tubos foram colocados em uma centrífuga (SpinPlus Titan, SpinLab, Ribeirão Preto, Brasil) que foi ativada com os parâmetros de a 1.300 rpm por 8 minutos com força G de 200. Em seguida, os coágulos de PRF foram removidos, separados do coágulo de hemácias e prensados em caixa PRF-box. Em seguida foi posicionado uma membrana dentro do alvéolo de extração.

## **2.7 Análise clínica**

Os pacientes foram avaliados clinicamente nos períodos de 3, 7, 14, 30 e 90 dias (Figura 2) após a extração dentária objetivando avaliar área do edema, dor, sangramento e reparo de tecido mole por meio da aplicação de uma escala visual analógica que variava de 0 a 10 onde 0 significaria o melhor resultado enquanto que 10 significaria o pior resultado. ( complemento da escala VAS).

## **2.8 Análise tomográfica**

As tomografias foram obtidas antes do procedimento cirúrgico e após 7 e 90 dias desse (Promax 3D Max Planmeca, Helsinque, Finlândia). A aquisição da imagem foi obtida em um campo de visão de 11 x 11 cm por 20 segundos com os seguintes parâmetros de irradiação: Tamanho do voxel: 0.16 mm; Escala de cinza: 14 bits; Ponto focal: 0.5 mm; Detector de imagem: Painel plano de silicóna amorfa; Aquisição da imagem: Rotação simples em 360°. Para cada sítio incluído no estudo foram executadas reconstruções axiais, coronais, sagital e parasagittais com 1 mm de distância entre elas além das imagens no formato DICOM que possibilitou que fossem revisitadas as imagens sob qualquer perspectiva tridimensional. Um software para análise de imagens tomográficas (CS3DSuite) foi utilizado para aplicação de um escore de reparo dos alvéolos: Score 0 – Limites dos alvéolos evidentes, delimitados por um contorno radiopaco contínuo da lâmina dura; Score 1 – Nota-se neoformação óssea com presença de áreas radiopacas nas proximidades da lâmina dura, em direção à área central do alvéolo; Score 2 – Nota-se neoformação óssea com presença de áreas radiopacas na área central do alvéolo; Score 3 - Completa reparação. Alvéolo totalmente preenchido por tecido ósseo neoformado e crista do rebordo alveolar remodelada. Posteriormente, foram obtidas imagens do longo eixo sagittal dos alvéolos para as medidas de densidade do alvéolo e para análise fractal.

Para a avaliação da densidade do alvéolo foi selecionada uma região de interesse (ROI) de 32 x 32 pixels no centro de cada alvéolo e a ferramenta de análise de histograma do software ImageJ (versão 1.3; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Para o cálculo da dimensão fractal foi utilizada a metodologia proposta por Coşgunarslan et al. (2020) utilizando o

software ImageJ (versão 1.3; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Em um corte sagital da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi selecionada uma região de interesse (ROI) de 32 x 32 pixels no centro de cada alvéolo. Este processo foi realizado três vezes para minimizar possíveis erros na seleção da ROI. O centro foi determinado de acordo com o alinhamento de todos os planos (axial, coronal e sagital) em relação ao alvéolo em questão, sendo realinhados a cada abordagem dos demais sítios e feitas por um examinador devidamente calibrado e cego. A seleção da ROI não envolveu a lâmina durado do osso cortical nem osso alveolar.

A dimensão fractal foi obtida usando o método box-counting proposto por White & Rudolph (2000) nas três imagens selecionadas de cada alvéolo, para então se obter a média entre elas. A ROI selecionada foi extraída e duplicado. E essa foi preenchida com o filtro gaussiano para eliminar variações em grande escala no brilho devido à espessura do objeto ou tecido mole. Em seguida, essa imagem borrada foi subtraída da primeira imagem. Um valor de cinza de 128 foi adicionado a cada pixel. Com isso, as regiões que representam o osso ficaram com a cor preta e os espaços intertrabeculares com a cor branca. A imagem resultante foi erodizada e dilatada, reduzindo o ruído da imagem. A imagem foi então invertida, onde as áreas que representam as trabéculas foram alteradas para preto, e o espaço intertrabecular para branco. A etapa final foi a esqueletonização para posterior cálculo da dimensão fractal. Os valores da dimensão fractal foram medidos com a função box-counting do software. A imagem foi sobreposta com quadrados de 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 pixels de tamanho. O número de quadrados que envolveram as trabéculas e a contagem total dos quadrados foram medidos para cada pixel de tamanho diferente. O gráfico da escala logarítmica dos valores foi desenhado e o valor da dimensão fractal foi calculado medindo a inclinação da linha formada alinhada aos pontos traçados no gráfico, sendo fornecido um valor D final. Para minimizar as chances de erro nesse processo de tratamento da imagem para obter o valor D final, foi utilizado um macro que foi programado para executar todas as etapas, após a realização do corte do ROI. Após 30 dias, 30% da amostra foi reavaliada para análise da reprodutibilidade intraexaminador.



## **2.9 Análise estatística**

Os dados das escalas VAS (análises de reparo, dor, sangramento e edema) e da análise do score de regeneração óssea foram comparados entre os grupos por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon, e foram avaliados longitudinalmente por meio do teste não-paramétrico de Friedman complementado pelo teste de Dunn. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk demonstrou que os dados das análises fractal e densidade óssea se distribuíram de acordo com o teorema da distribuição central, e, dessa forma, esses dados foram avaliados por meio do teste paramétrico t-pareado na comparação entre os grupos e entre os períodos de 7 e 90 dias dentro de cada grupo. O software GraphPad Prism 6 foi utilizado para execução da análise estatística (San Diego, CA, USA). Todos os testes estatísticos a serem utilizados nesse projeto foram aplicados ao nível de significância de 5%.

### **Resultados**

Dos 20 pacientes que foram envolvidos inicialmente no estudo, quatro foram excluídos, sendo que dois não apresentava um dos terceiros molares superiores e em outros dois não foi possível obter o A-PRF+. Dois dos pacientes não compareceram na consulta de 7 dias para execução da análise tomográfica, mas compareceu na consulta para execução da análise clínica. Dessa forma, os resultados obtidos em 16 pacientes foram utilizados para avaliação clínica e de 14 pacientes foram utilizados para avaliação tomográfica (Figura 3). Adicionalmente, não houve diferenças entre os grupos em relação ao nível de complexidade cirurgia dos dentes envolvidos na pesquisa (Tabelas 1-2). A correlação intraexaminador para as análises tomográficas foi acima de 0.80 para avaliação da dimensão fractal e densidade óssea.

A análise clínica demonstrou, em ambos os grupos, redução gradual da dor, edema e sangramento e melhora no reparo dos tecidos moles no período de 90 dias em comparação ao período de 7 dias de acompanhamento pós-cirúrgico. Entretanto, não houve diferenças entre alvéolos controles e tratados com A-PRF+.

A análise tomográfica mostrou, em ambos os grupos, aumento da densidade óssea e progressivo fechamento do defeito ósseo alveolar no período de 7 a 90 dias, porém não houve diferença nos dados de dimensão fractal. Os alvéolos tratados com A-PRF+ apresentaram maiores valores de densidade óssea no período de 7 dias do que os alvéolos controle ( $p < 0.05$ ) (Tabelas 3-4; Figura 4).

### **3 Discussão**

A utilização do A-PRF+ esteve associado ao aumento densidade óssea no período de 7 dias, em alvéolos pós exodontia de terceiros molares, mas não alterou na microarquitetura, avaliada pela dimensão fractal. Além disso, aos 90 dias essa diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e A-PRF+ na densidade óssea não foi observada. Não houve alteração dos parâmetros clínicos, como a dor, edema, sangramento e reparo de tecidos moles. Dessa forma a hipótese nula de ausência de efeito do A-PRF+ sobre a cicatrização em alvéolos pós-extração em relação a cicatrização espontânea foi aceita.

A utilização dos concentrados sanguíneos como forma de acelerar processos de reparo está fundamentada no fato desses liberarem fatores de crescimento, com potencial de induzir proliferação de diferentes tipos celulares, além de fornecer uma malha tridimensional de fibrina associada a leucócitos e alta concentração de plaquetas incorporados a ela. (Kim et al., 2014; Franchini et al., 2019; Lektemur Alpan & Torumtay Cin, 2020). O PRF tem sido associado a melhora no reparo de feridas crônicas (Andreone & den Hollander, 2019) e aceleração de formação óssea em defeitos ósseos enxertados com biomateriais osteocondutores (Pichotano et al., 2019) ou não enxertados (Temmerman et al., 2016). O presente estudo demonstrou um possível efeito do A-PRF+ na formação de tecido ósseo, uma vez que foi detectado maior densidade tomográfica nos alvéolos pós-extração, após 7 dias do procedimento cirúrgico. Entretanto, o aumento da densidade óssea em áreas de reparo pode estar relacionado ao padrão morfológico do defeito remanescente e não, necessariamente, significa aumento de formação e maturação de tecido ósseo. De fato, a ausência de efeitos em tecido ósseo detectáveis nas análises do padrão de

cicatrização dos defeitos ósseos e na análise fractal interfere na suposição de uma possível maior formação óssea em áreas tratadas com A-PRF+ nesse estudo.

A ausência de diferenças clínicas entre os alvéolos tratados com A-PRF+ e os mantidos com coágulo sanguíneo, em relação a dor, sangramento, edema e reparo de tecido mole, pode ser devido às características favoráveis do defeito onde boa parte dos dentes estavam posicionados de forma vertical com a face oclusão ao nível dos segundos molares. Tratamentos adjuntos para indução de formação óssea apresentam mais efeitos em condições clínicas mais desafiadoras (Daugela et al., 2018; Pichotano et al., 2019). Os estudos anteriores que demonstraram efeitos benéficos do PRF, em diferentes condições clínicas em relação aos tratamentos controles, foram situações mais complexas como em defeitos críticos (Andrade et al., 2020) e reparo de alvéolos pós-extração de terceiros molares inferiores (Temmerman et al., 2016; Daugela et al., 2018). Alvéolos de molares superiores normalmente são defeitos favoráveis para o reparo e a manutenção do coágulo é suficiente para um bom curso do processo cicatricial (Aravena et al., 2021).

O fato de todos os pacientes terem passado por cuidados pós-operatórios como a administração de anti-inflamatórios, analgésicos e antibióticos podem ter mascarado o possível efeito do A-PRF+ sobre o reparo e morbidade para os pacientes. Uma abordagem terapêutica interessante seria a possibilidade de substituição ou redução do protocolo terapêutico administrado pelo uso PRF. Essa hipótese necessita ser testada futuramente. Além disso, vale salientar que outros tipos de concentrados sanguíneos possam exercer um efeito maior na formação óssea e cicatrização de tecidos moles do que o A-PRF+ e as informações em relação a comparação entre esses diferentes tipos de concentrados são escassas (Aravena et al., 2021; Giudice et al., 2021).

Esse estudo apresenta limitações que devem ser levados em consideração ao analisar os resultados obtidos. O fato desse estudo não ter encontrado efeitos positivos do A-PRF+ em cicatrização de alvéolos pós-extração de molares superiores indica a necessidade de se testar a utilidade desse material em condições clínicas mais desafiadoras, tais como na extração de terceiros molares inclusos em pacientes maiores de 30 anos de idade, ou em pacientes que

apresentam fatores que prejudicam o processo de cicatrização (eg. diabéticos). Estudos futuros também devem ser conduzidos para verificar qual tipo de concentrado sanguíneo seria mais efetivo no manejo do reparo de alvéolos pós-exodontia.

Diante dos resultados obtidos, é possível concluir que a utilização do A-PRF+ não adiciona vantagem clínica na cicatrização de alvéolos pós-extração de terceiros molares superiores.

#### 4 Referências

- 1) Contar CM, de Oliveira P, Kanegusuku K, Berticelli RD, Azevedo-Alanis LR, Machado MA. Complications in third molar removal: a retrospective study of 588 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e74-8. doi: 10.4317/medoral.15.e74. PMID: 19767694.
- 2) Kiencało A, Jamka-Kasprzyk M, Panaś M, Wyszynska-Pawelec G. Analysis of complications after the removal of 339 third molars. *Dent Med Probl*. 2021 Jan-Mar;58(1):75-80. doi: 10.17219/dmp/127028. PMID: 33789003.
- 3) Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Dec;61(12):1379-89. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.04.001>
- 4) Claudia A, Barbu HM, Adi L, Gultekin A, Reiser V, Gultekin P, Mijiritsky E. Relationship Between Third Mandibular Molar Angulation and Distal Cervical Caries in the Second Molar. *J Craniofac Surg*. 2018 Nov;29(8):2267-2271. doi: 10.1097/SCS.0000000000004505. PMID: 29554071.
- 5) Patil S, Halgatti V, Khandelwal S, Santosh BS, Maheshwari S. Prevalence of cysts and tumors around the retained and unerupted third molars in the Indian population. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014 May-Aug;4(2):82-7. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.07.003. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25737923; PMCID: PMC4252379.

- 6) Phillips C, White RP Jr, Shugars DA, Zhou X. Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec;61(12):1436-48. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.08.003>
- 7) Hassan B, Al-Khanati NM, Bahhah H. Effect of lingual-based flap design on postoperative pain of impacted mandibular third molar surgery: Split-mouth randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Sep 1;25(5):e660-e667. doi: 10.4317/medoral.23666. PMID: 32683384; PMCID: PMC7473433.
- 8) Chaparro-Avendaño AV, Pérez-García S, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Nov-Dec;10(5):422-31. English, Spanish. PMID: 16264374.
- 9) Avellaneda-Gimeno V, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E. Quality of life after upper third molar removal: A prospective longitudinal study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Nov 1;22(6):e759-e766. doi: 10.4317/medoral.21781. PMID: 29053650; PMCID: PMC5813995.
- 10) Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomed Laser Surg.* 2017 Aug;35(8):401-407. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4252>
- 11) Daugela P, Grimuta V, Sakavicius D, Jonaitis J, Juodzbaly G. Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int.* 2018;49(5):377-388. <http://dx.doi.org/10.3290/j.qi.a40113>
- 12) Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M. Use of Leukocyte Platelet (L-PRF) Rich Fibrin in Diabetic Foot Ulcer with Osteomyelitis (Three Clinical Cases Report). *Diseases.* 2018 Apr 24;6(2). <https://doi.org/10.3390/diseases6020030>
- 13) Durmuşlar MC, Ballı U, Öngöz Dede F, Bozkurt Doğan Ş, Mısırlı AF, Barış E, Yılmaz Z, Çelik HH, Vatansever A. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin on bone

- regeneration in diabetic rabbits. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 Feb;44(2):126-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.11.009>
- 14) Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, Quirynen M. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016 Nov;43(11):990-999. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12612>
- 15) Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, Dollard J, Kao RT. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018 Apr;89(4):379-387. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0466>
- 16) Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):299-303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>
- 17) Varghese MP, Manuel S, Kumar LKS. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jul;75(7):1322-1329. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.035>
- 18) Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;45(10):1256-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
- 19) Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):3-9.
- 20) Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-

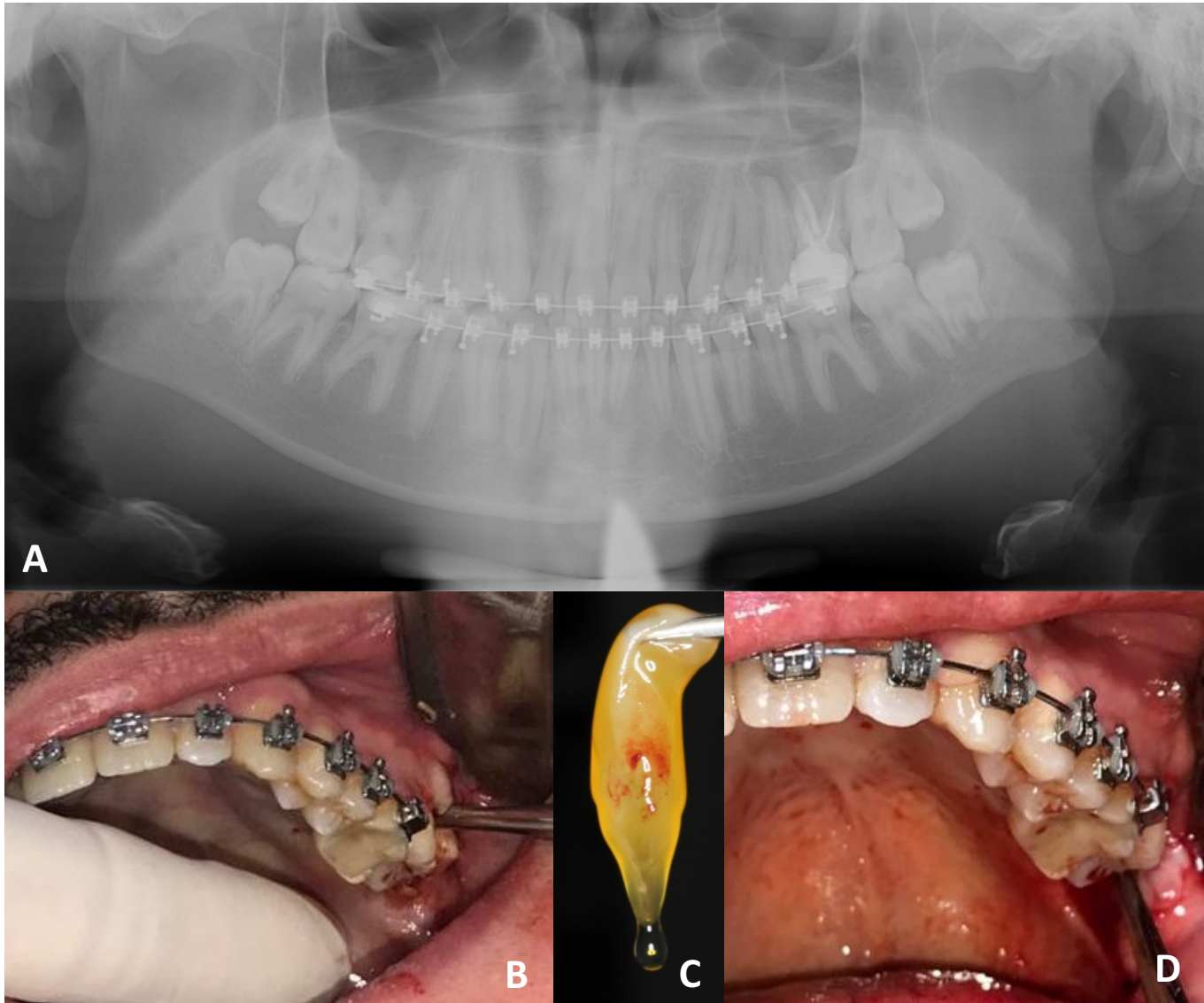
- based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014 Dec;40(6):679-89. doi: 10.1563/aaid-joi-D-14-00138. PMID: 24945603.
- 21) Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*. 2017 Jan;88(1):112-121. doi: 10.1902/jop.2016.160443. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27587367.
- 22) Canellas JVDS, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;46(9):1138-1146. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.006. Epub 2017 May 1. PMID: 28473242.
- 23) Zhu J, Zhang S, Yuan X, He T, Liu H, Wang J, Xu B. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Mar;50(3):398-406. doi: 10.1016/j.ijom.2020.08.014. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32950350.
- 24) Heo MS, Park KS, Lee SS, Choi SC, Koak JY, Heo SJ, Han CH, Kim JD. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Dec;94(6):763-7. doi: 10.1067/moe.2002.128972. PMID: 12464904.
- 25) Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol*. 2014 May;59(5):550-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.02.004. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24667430.
- 26) Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Masiello F, Marano G, D'Aloja E, Dell'Aringa C, Pati I, Veropalumbo E, Pupella S, Vaglio S, Liunbruno GM. The use of platelet-rich plasma in oral surgery: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2019 Sep;17(5):357-367. doi: 10.2450/2019.0177-19. PMID: 31577533; PMCID: PMC6774927.

- 27) Lektemur Alpan A, Torumtay Cin G. PRF improves wound healing and postoperative discomfort after harvesting subepithelial connective tissue graft from palate: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2020 Jan;24(1):425-436. doi: 10.1007/s00784-019-02934-9. Epub 2019 May 18. PMID: 31104113.
- 28) Andreone A, den Hollander D. A Retrospective Study on the Use of Dermis Micrografts in Platelet-Rich Fibrin for the Resurfacing of Massive and Chronic Full-Thickness Burns. *Stem Cells Int*. 2019 Sep 15;2019:8636079. doi: 10.1155/2019/8636079. PMID: 31636677; PMCID: PMC6766135.
- 29) Pichotano EC, de Molon RS, de Souza RV, Austin RS, Marcantonio E, Zandim-Barcelos DL. Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019 Apr;21(2):253-262. doi: 10.1111/cid.12713. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30690860.
- 30) Andrade C, Camino J, Nally M, Quiryren M, Martínez B, Pinto N. Combining autologous particulate dentin, L-PRF, and fibrinogen to create a matrix for predictable ridge preservation: a pilot clinical study. *Clin Oral Investig*. 2020 Mar;24(3):1151-1160. doi: 10.1007/s00784-019-02922-z. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292776.
- 31) Aravena PC, Sandoval SP, Pizarro FE, Simpson MI, Castro-Adams N, Serandour G, Rosas C. Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin Have Same Effect as Blood Clot in the 3-Dimensional Alveolar Ridge Preservation. A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Mar;79(3):575-584. doi: 10.1016/j.joms.2020.10.006. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33171113.
- 32) Giudice A, Antonelli A, Muraca D, Fortunato L. Usefulness of advanced-platelet rich fibrin (A-PRF) and injectable-platelet rich fibrin (i-PRF) in the management of a massive medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A 5-years follow-up case report. *Indian J Dent Res*. 2020 Sep-Oct;31(5):813-818. doi: 10.4103/ijdr.IJDR\_689\_19. PMID: 33433526.

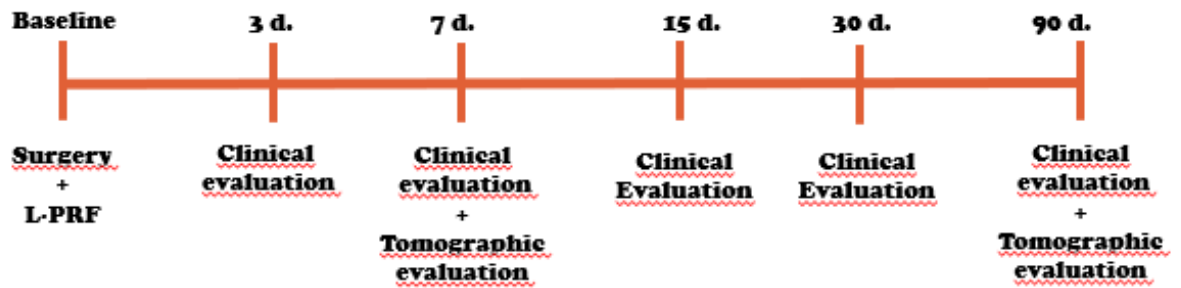


## Legenda das Figuras

**Figura 1:** Procedimento cirúrgico. A) Radiografia panorâmica para diagnóstico da necessidade de exodontia dos terceiros molares. B) Acesso cirúrgico; C) A-PRF+ confeccionada; D) Membrana de A-PRF+ sendo colocada dentro dos alvéolos pós extração.

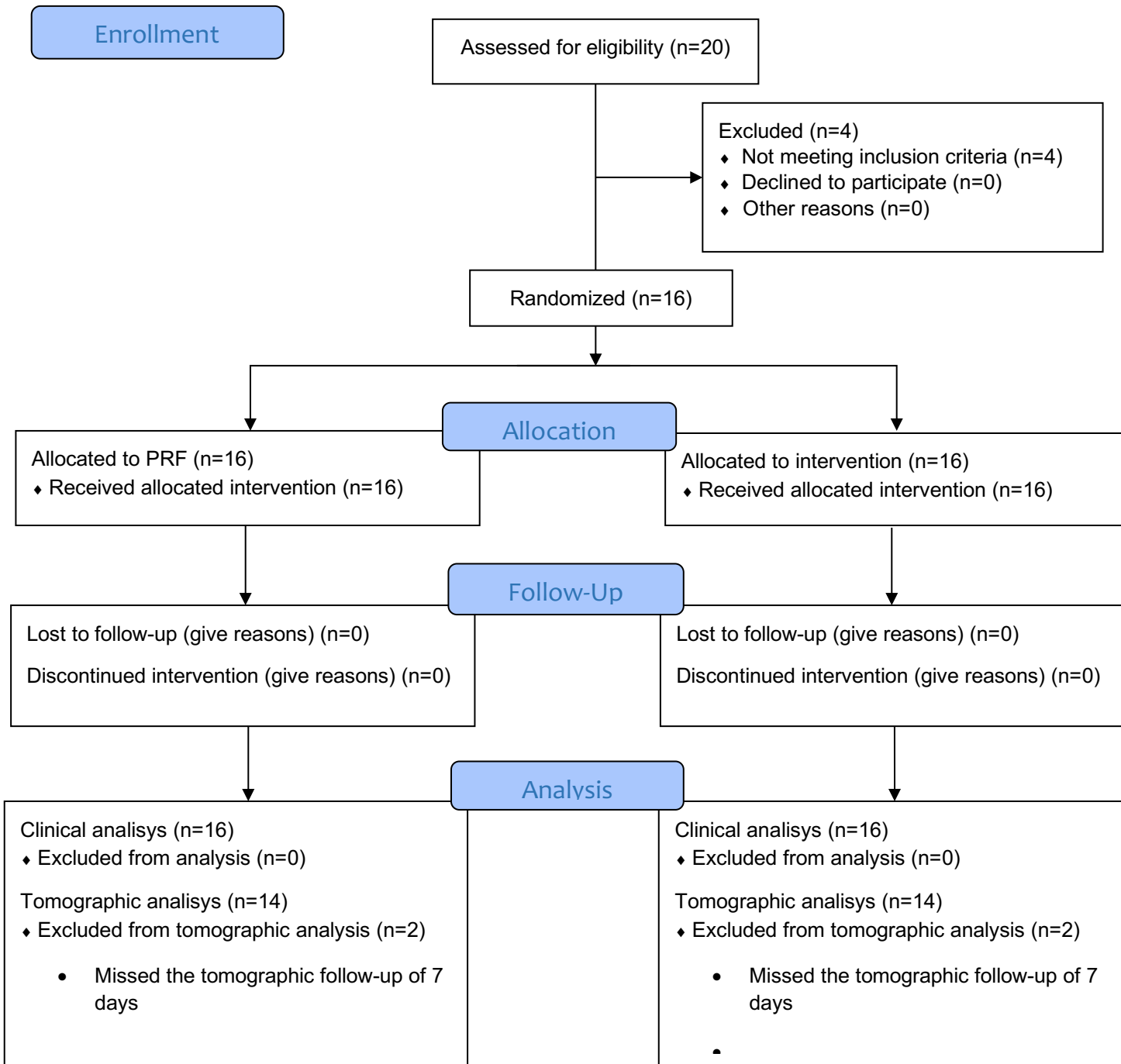


**Figura 2:** Fluxograma temporal do experimento

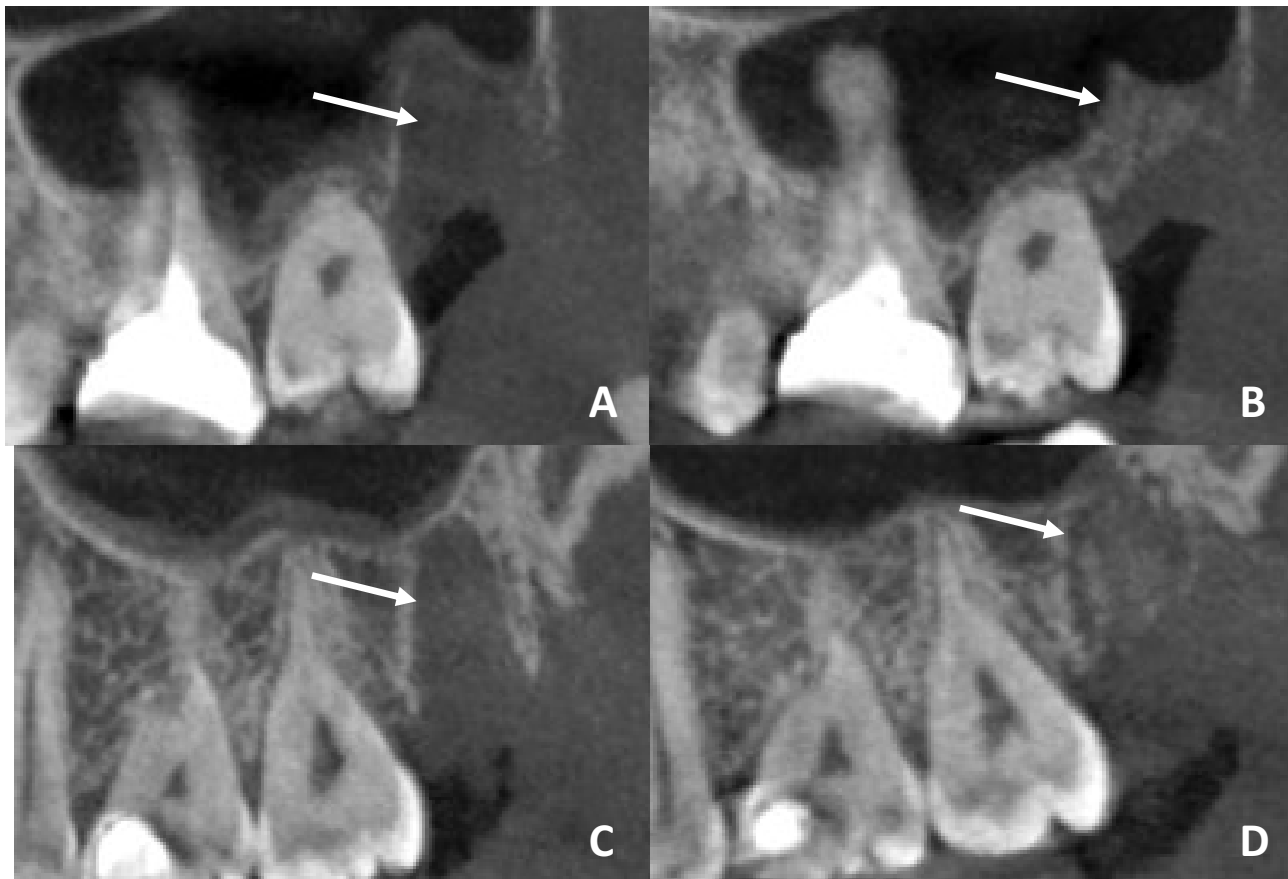


**Figura 3:** Diagrama de fluxo dos procedimentos executados com os pacientes nesse estudo.

### CONSORT 2010 Flow Diagram



**Figura 4:** Imagem tomográfica da região dos alvéolos pós-extração dos molares superiores (setas). Figuras A e B representam os períodos de 7 e 90 dias dos alvéolos tratados com A-PRF+, respectivamente. As figuras C e D representam alvéolo sem tratamento com PRF.



## Tabelas

**Tabela 1:** Distribuição dos dentes entre os grupos de acordo com a Classificação de Pell & Gregory

<b>Classificação/Grupos</b>	<b>Controle</b>	<b>A-PRF</b>
A	7	7
B	5	5
C	4	4

**Tabela 2:** Distribuição dos dentes entre os grupos de acordo com a Classificação de Winter

<b>Classificação/Grupos</b>	<b>Controle</b>	<b>A-PRF</b>
1-Vertical	13	13
2-Mesio Angulado	1	1
3-Disto-Angulado	2	2
4-Horizontal	-	-
5-Vestibulo Angular	-	-
6-Linguo Angular	-	-
7-Invertido	-	-

**Tabela 3:** Mediana e intervalo interquartílicos dos dados da escala VAS e do índice de cicatrização óssea

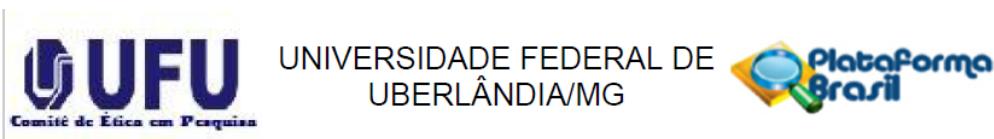
Grupos	Período	Dor	Edema	Sangramento	Reparo de tecido mole	Índice de reparo óssea
Controle	3 d	1.50(0.00-3.75)	1.50(0.25-3.75)	0.50(0.00-2.00)	1.50(0.00-5.00)	-
	7 d	0.00(0.00-2.00)	0.00(0.00-1.75)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-2.75)	0.00 (0.00-0.00)
	15 d	0.00 (0.00-0.75)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-1.00)	-
	30 d	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	-
	90 d	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	2.00(2.00-2.00)
L-PRF	3 d	2.00(0.00-4.75)	1.50(0.25-4.50)	1.00(0.00-2.00)	3.00(0.25-5.00)	-
	7 d	0.00(0.00-4.50)	0.00(0.00-2.75)	0.00(0.00-0.00)	1.00(0.00-2.75)	0.00 (0.00-0.00)
	15 d	0.00 (0.00-0.75)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-1.00)	-
	30 d	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.75)	-
	90 d	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.75)	2.00(1.00-2.00)

**Tabela 4:** Média e desvio padrão dos dados de densidade óssea e dimensão fractal

Grupos	Período	Densidade óssea	Dimensão Fractal
Controle	7d.	66.07 ± 10.32	1.50 ± 0.08
	90d.	79.99 ± 5.06	1.45 ± 0.09
L-PRF	7d.	73.84 ± 4.66*	1.84 ± 0.09
	90d.	78.88 ± 5.13	1.51 ± 0.08

\*Maior densidade óssea que o grupo controle- Teste t-pareado – p<0.05

## Anexos



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da laserterapia de baixa intensidade com duplo comprimento de onda e do plasma rico em fibrina sobre a cicatrização de sítios pós-extração de terceiros molares. Estudo Clínico, controlado e randomizado com modelo de boca dividida.

**Pesquisador:** Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37924720.3.0000.5152

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.366.021