

# Adesivo tecidual de fibrina e sua aplicação na implantodontia

*The use of fibrin tissue adhesive in implant dentistry*

*El uso de adhesivo de tejido de fibrina en la implantodontía*

Maria Cristina Rosifini **ALVES REZENDE**<sup>1</sup>

Cristiane Mayumi **WADA**<sup>2</sup>

Leticia Cabrera **CAPALBO**<sup>3</sup>

Vanessa Mosca **GONÇALVES**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Professora Adjunto, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Brasil

<sup>2</sup>POSMAT - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Brasil

<sup>3</sup>Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Brasil

## Resumo

**Objetivo:** O presente trabalho tem o objetivo, por meio de revisão de literatura, avaliar o uso de adesivo tecidual de fibrina na implantodontia. **Material e Método:** Realizou-se revisão da literatura obtendo-se artigos na íntegra que descrevessem o uso de adesivo tecidual de fibrina na implantodontia na base Medline-Pubmed. **Resultados:** A literatura mostra ensaios clínicos e estudos experimentais em animais demonstrando o uso bem-sucedido do material na implantodontia. O material consiste basicamente de 2 componentes liofilizados: fibrinogênio (acrescido de fator XIII que irá reforçar a rede de fibrina) e trombina. Estes componentes são reconstituídos previamente à aplicação do produto e quando misturados mimetizam a fase final da cascata de coagulação. Vários estudos demonstram que o material é totalmente absorvido por macrófagos em 2 semanas. Os adesivos teciduais de fibrina podem ser utilizados para prevenir a perda óssea, conferir contorno aos tecidos perimplantares, harmonizar o perfil de emergência dos componentes protéticos e mimetizar a arquitetura tecidual. Nos últimos anos o material também tem sido utilizado como carreador de drogas e outros biomateriais. **Conclusão:** O adesivo tecidual de fibrina apresenta boas propriedades tais como biocompatibilidade, propriedades hemostáticas e habilidade em sofrer lise tal como o coágulo fisiológico. Este material, isolado ou associado a outros materiais, pode ser aplicado junto a implantes imediatos à exodontia conferindo a ancoragem necessária e adequado contorno ósseo/mucoso, importantes para o sucesso clínico.

**Descritores:** Adesivo Tecidual de Fibrina; Implantes Dentários; Materiais Biocompatíveis.

## Abstract

**Objective:** The purpose of this literature review was to evaluate the use of fibrin tissue adhesive in implant dentistry. **Materials and Methods:** A literature search of Medline-PubMed for articles published, describing the use of fibrin tissue adhesive in implant dentistry was performed and articles were critically reviewed. **Results:** The literature review reveals clinical trials and experimental studies with regard to the use of fibrin tissue adhesive in implant dentistry. This material consists of 2 components: highly purified, freeze-dried human fibrinogen with factor XIII and a starter solution containing human thrombin. Clotting factor XIII is admitted for reinforcement of the fibrin network. The components are reconstituted before use and when mixed form a clot by mimicking the terminal phase of the physiological clotting cascade. Several studies showed that fibrin tissue adhesive is fully absorbed by macrophages within 2 weeks of application. Adhesive fibrin tissue may be used for to prevent bone loss, to create contour in the periimplant soft tissue and osseous tissue, to sculpt emergence profile for prosthetic components and to mimic tissue architecture. In the last years fibrin tissue adhesive also find use as material for the controlled delivery of drugs and biologics. **Conclusions:** The fibrin tissue adhesive presents good properties such as biocompatibility, hemostatic properties and ability to break down like the physiologic clot. This material, alone or associated with other materials, can be used with the implants immediately after extraction. In this condition it brings the necessary anchoring and efficient maintenance of osseous/mucosal contour, which it is important for the clinical success.

**Descriptors:** Fibrin Tissue Adhesive; Dental Implants; Biocompatible Materials.

## Resumen

**Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo, a través de revisión de la literatura, evaluar el uso de adhesivo de tejido de fibrina en la implantodontía. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura y la obtención de artículos completos que describen el uso de adhesivo de tejido de fibrina en la implantodontía en la base Medline-PubMed. **Resultados:** La literatura muestra los ensayos clínicos y estudios experimentales en animales que demuestran el uso exitoso del material en la implantodontía. El material se compone básicamente de dos componentes liofilizados: fibrinógeno (acrecido del factor XIII que fortalecerá la red de fibrina) y trombina. Estos componentes se reconstituyen antes de la aplicación del producto, cuando se imita la etapa final de la cascada de coagulación. Varios estudios han demostrado que el material es completamente absorbido por los macrófagos en 2 semanas. El adhesivo de tejido de fibrina se puede utilizar para prevenir la pérdida ósea, dar contorno a los tejidos peri-implante, armonizar el perfil de emergencia de los componentes protésicos y imitar la arquitectura del tejido. En los últimos años el material también se ha utilizado como un vehículo para fármacos y otros biomateriales. **Conclusión:** El adhesivo de tejido de fibrina exhibe buenas propiedades tales como la compatibilidad, propiedades hemostáticas y la capacidad de someterse a la lisis tales como el coágulo fisiológico. Este material, solo o combinado con otros materiales, se puede aplicar con los implantes inmediatos para mejorar la ancoraje, conceder el contorno del hueso y de mucosa para el éxito clínico.

**Descritores:** Adhesivo de Tejido de Fibrina; Implantes Dentales; Materiales Biocompatibles.

## INTRODUÇÃO

Ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração podem ocorrer quando implantes são instalados imediatamente após a extração dentária. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante<sup>1,2</sup>, imprevisível após a exodontia ou já instalada no momento da exodontia, mas que de qualquer modo pode comprometer o sucesso na instalação do implante ou a estética da reabilitação protética<sup>3</sup>.

Vários estudos têm avaliado a macro e microgeometria dos materiais, bem como técnicas e instrumentação cirúrgica na tentativa de promover o preenchimento ósseo do defeito sob o ponto de vista clínico, mecânico e biológico, garantindo, além de melhor contorno alveolar, previsibilidade no processo de osseointegração<sup>4-9</sup>.

Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e o processo de reparação em casos específicos como sobrefresagem, fenestrações, baixa densidade óssea e complementação alveolar pós-exodontia<sup>2,10-16</sup>. Dentre os substitutos aloplásticos incluem-se as biocerâmicas à base de sais de fosfato de cálcio, polímeros e produtos à base de colágeno e fibrina<sup>7,16-29</sup>.

Os adesivos fibrínicos, também conhecidos como selantes de fibrina e cola de fibrina são produtos não citotóxicos, oriundos de proteínas do plasma humano, que mimetizam a via final da rede de coagulação<sup>11,22,30-32</sup>.

Estes materiais são utilizados em diferentes campos cirúrgicos como agentes hemostáticos e indutores de processo de cicatrização<sup>11,33</sup>. O material também é considerado *scaffold* por vários autores, em razão de servir como arcabouço e /ou ancoragem para fixação e crescimento celular<sup>34</sup>.

## COMPOSIÇÃO E PROPRIEDADES

Nos adesivos fibrínicos o fibrinogênio é proteoliticamente clivado e convertido em polímeros de fibrina pela ação da trombina. O Fator XIII, quando ativado pela trombina na presença de cálcio, reage com os polímeros de fibrina resultando em coágulo estável, insolúvel e semelhante ao coágulo fisiológico<sup>29</sup>.

A lise prematura do coágulo é impedida pela presença de aprotinina, um inibidor da fibrinólise<sup>11,20,29</sup>.

A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise<sup>11,35-39</sup>. Durante a coagulação

sanguínea, a rede de fibrina formada estabiliza o tampão plaquetário. Essa fase pode ser dividida em duas vias: via intrínseca (ou via do fator de contato) e via extrínseca (ou via do fator tecidual), embora ocorra a participação de fatores nas duas vias simultaneamente. É importante ressaltar que *in vitro* a ativação da coagulação pode ocorrer por qualquer uma dessas vias. A via extrínseca é ativada quando o fator tecidual é exposto devido à lesão vascular, fase em que participam o fator V e o fator X e é chamada de via comum ou fase final da cascata de coagulação, cujo objetivo é formar trombina. Atualmente é aceito que o início da coagulação ocorre quando o fator tecidual é exposto ao espaço intravascular após a lesão do endotélio ou pela liberação de citocinas. Esse fator liga-se ao fator VII ativado (Fator VIIa) que corresponde a 1% de todo fator VII circulante. O complexo fator tecidual/fator VIIa ativa os fatores IX e X, o qual, por sua vez, ativa a Fator V, e também formam um complexo que tem como resultado final a formação de pequena quantidade de trombina. Essa trombina formada é capaz de ativar plaquetas, fator VIII, fator V e fator XI. A superfície da plaqueta ativada servirá como local onde o complexo Fator VIIIa/Fator IXa ativa o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo Fator Tecidual-Fator VIIa. O Fator Xa liga-se ao Fator Va em outro local da superfície plaquetária formando o complexo protrombinase, que é capaz de formar grandes quantidades de trombina a partir do Fator Xa. A trombina, por sua vez, converterá fibrinogênio em fibrina, promovendo a ativação plaquetária e ativando o fator XIII, responsável pela polimerização da fibrina e da maior resistência do coágulo. Outra via de coagulação sanguínea envolve o fator XII, cininogênios de alto peso molecular, précalicreína e fator XI com posterior ativação do fator IX. A importância dessa via ainda não é bem entendida, porque a deficiência do fator XII não provoca alteração da coagulação. No entanto, a deficiência do fator XI pode ocasionar problemas moderados de sangramento<sup>35</sup>. Segundo Roberts e cols<sup>40</sup>, a deficiência do fator XI ocasiona alterações da coagulação de pequena importância clínica. A fibrinólise se antagoniza à coagulação. Participam dela o plasminogênio e o ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), protease que transforma o plasminogênio em plasmina. Devido ao fato de ser uma enzima proteolítica de amplo espectro, a plasmina digere fibrina, fibrinogênio e a maioria dos fatores e

co-fatores de coagulação<sup>7</sup>. A fibrina é estabilizada com formação de ligações cruzadas pela ação do fator XIII. A lise do coágulo antes da formação das ligações cruzadas origina os produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio (PDF). A lise do coágulo após a estabilização da fibrina origina os D-dímeros<sup>11,12,17,20,35</sup>.

## DISCUSSÃO

O selante de fibrina tem boa tolerabilidade e raríssimos casos de eventos adversos têm sido relatados<sup>29,33</sup>.

Perka et al.<sup>41</sup> (2000) demonstraram efeito positivo do adesivo fibrínico associado a células do periosteio na formação de tecido ósseo em coelhos após 28 dias de observação.

Resultados semelhantes foram encontrados por Isogai et al.<sup>31</sup> em camundongos após 12 semanas de observação. Abiraman et al.<sup>30</sup> observaram propriedades osteoindutoras para a combinação de grânulos de hidroxiapatite/vidro bioactivo/adesivo fibrínico, Yamada et al.<sup>34</sup> para a associação  $\beta$ -TCP/adesivo fibrínico e You et al.<sup>42</sup> para adição do material ao plasma rico em plaquetas. Hermeto et al.<sup>43</sup> demonstraram melhor comportamento do adesivo fibrínico Tissucol® em comparação ao plasma rico em plaquetas em situações de enxerto cutâneos de espessura completa em cães.

Ten Hallers et al.<sup>44</sup> propuseram a estabilização imediata de implantes de titânio por meio de adesivo fibrínico/malha de polipropileno com base nos resultados de seus estudos em tecido conjuntivo subcutâneo de ratos, os quais apontaram ausência do material em 12 semanas de observação.

Franco-Vidal et al.<sup>45</sup> observaram desempenho favorável da associação adesivo fibrínico/TricOs™/MBCP(®) no preenchimento da cavidade mastoide e reconstrução imediata do meato auditivo externo em 57 pacientes.

Furst et al.<sup>46</sup> lembram que as principais características de fibrina são elevada resistência à tração, força adesiva, biocompatibilidade e reabsorção. Um grande evento adverso seria prematuro lise de fibrina e hemorragia recorrente, o que pode ser evitado por inibidores de fibrinólise, tais como ácido epsilon aminocaproico e ácido tranexâmico. Já em 2003 Cox et al.<sup>35</sup> propunham concentrações inferiores a 300mM de solução de ácido tranexâmico para coibir lise do coágulo de fibrina formado a partir da reconstituição do adesivo fibrínico. Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, conseqüentemente, impedem ou diminuem a formação dos produtos de degradação da

fibrina e do fibrinogênio, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária<sup>47</sup>. Além dessa ação, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários<sup>49-49</sup>. Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro, a aprotinina, e dois análogos do aminoácido lisina, com fórmulas estruturais semelhantes e inibidores da fibrinólise: ácido tranexâmico e ácido epsilon aminocapróico. O ácido tranexâmico é de seis a dez vezes mais potente que o ácido epsilon aminocapróico<sup>48-50</sup>, além de apresentar maior afinidade pelo plasminogênio, maior atividade antifibrinolítica e maior tempo de ação. A atividade antifibrinolítica se deve à formação de complexos reversíveis com o plasminogênio. O ácido tranexâmico bloqueia quase completamente a interação entre o ativador tecidual do plasminogênio, o plasminogênio e o monômero de fibrina em virtude da alta afinidade pelos locais de ligação da lisina do plasminogênio<sup>53</sup>. Esse processo inibe ou retarda a fibrinólise porque a plasmina, embora formada, não consegue se ligar à fibrina.

Alves-Rezende e Okamoto<sup>11</sup> observaram controle da fibrinólise provocada pelo estresse quando alvéolos dentários receberam associação Tisscol/ácido epsilon-aminocapróico. Esses resultados foram corroborados por Okamoto et al.<sup>51,52</sup> em defeitos críticos em tíbias de ratos. Alves-Rezende et al.<sup>10</sup> observaram em ratos favorecimento da geração do coágulo sanguíneo, formação óssea e osseointegração pela ação do ácido tranexâmico, aumentando a capacidade osteogênica dos implantes de titânio CP. Também Alves Rezende et al.<sup>53</sup> observaram favorecimento do reparo óssea em cavidades criadas em tíbia de rato após preenchimento com associação cola de fibrina/ácido tranexâmico.

O ácido tranexâmico é livremente solúvel em água. Uma solução a 5% possui pH entre 6,5 e 8. Uma formulação líquida comercial é disponível em alguns países, mas não no Brasil. O Ácido Tranexâmico a 5% é algumas vezes prescrito para lavagem da cavidade bucal após exodontias ou na forma de pasta. Para o preparo da solução um comprimido de 500 mg triturado é misturado a soro fisiológico e filtrados os excipientes insolúveis para resultar em solução límpida. Para o preparo da pasta um comprimido de 500mg deve ser macerado e colocado em gaze ou mesmo diretamente sobre a ferida cirúrgica<sup>54</sup>.

Pescatore et al.<sup>55</sup> afirmam que o coágulo de fibrina formado após aplicação do adesivo tecidual fibrínico é totalmente absorvido por macrófagos em duas semanas após sua aplicação.



Nos últimos anos o adesivo tecidual de fibrina tem também encontrado indicação como carreador para entrega controlada de medicamentos ou outros materiais biológicos. A fibrina consegue atuar como excelente carreador graças as suas propriedades hemostáticas, biocompatibilidade e habilidade em sofrer quebra e absorção como parte do processo de reparação<sup>55</sup>.

A síntese de *scaffold* ou arcabouços a partir de fibrinogênio tem sido amplamente investigada no campo da bioengenharia de tecidos. Kim et al.<sup>56</sup> estudaram a influência da concentração de fibrinogênio na habilidade destes arcabouços estimularem a formação óssea. Observaram que quando a solução de fibrinogênio aumentava sua concentração de 10mg/ml para 80 mg/ml, a despeito da diminuição do diâmetro dos poros, a resistência mecânica do biomaterial mostrava-se aumentada, com aumento do seu potencial osteoindutor.

## CONCLUSÃO

A aplicação de adesivo tecidual de fibrina ou cola de fibrina na Odontologia é bastante difundida. Na implantodontia o material, isolado ou associado a outros materiais, em situações de instalação de implantes imediatamente após a exodontia, traz a vantagem da ancoragem necessária, além da manutenção do contorno mucoso suficiente, favorecendo o sucesso clínico.

## REFERÊNCIAS

- Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U: Influence of mono and bicortical anchorage on the integration of titanium implants. A study in the rabbit tibia. Int. J. Oral Maxillofac Surg 1996; 25 (3): 229-35.
- Lorenzoni M, Pertl C, Keil C, Wegscheider WA. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. Int J Oral Maxillofac Implants. 1998; 13 (5): 639-46.
- Calasans-Maia MD, Fernandes GVO, Granjeiro JM. Preservação alveolar com enxertos após exodontias e previamente à instalação de implantes. Implantnews. 2008;5(6):583-90.
- Brandão ML, Esposti TBD, Bisognin ED, Haran ND, Vidigal GM, Conz MB. Superfície dos implantes osseointegrados X resposta biológica. Implantnews. 2010;7(1):95-101
- Burstein FD, Cohen SR, Hudgins R, Boydston W, Simms C. The use of hydroxyapatite cement in secondary craniofacial reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1999 ;104:1270-5.
- De Oliveira JAG, Escada ALA; Alves-Rezende MCR; Mathor MB; Alves-Claro, APR . Analysis of the effects of irradiation in osseointegrated dental implants. Clin Oral Impl Res 2012; 23 :511-14.
- Homsen H. Ethanol-insoluble adenine nucleotides in platelets and their possible role in platelet function. Ann N Y Acad Sci. 1972; 27:109-21.
- Kim EJ, Kim WG, Jeong YH, Choe HC. Nanotubular oxide surface and layer formed on the Ti-35Ta-xZr alloys for biomaterials. J Nanosci Nanotechnol. 2011;11(8):7433-7.
- Mazzo CR, Reis AC, Shimano AC, Valente ML Costa. In vitro analysis of the influence of surface treatment of dental implants on primary stability. Braz. Oral Res. 2012; 26:313-7.
- Alves-Rezende MCR, Carvalho LMF, Louzada MJQ, Escada ALA, Capellato P, Grandini CR, Alves-Claro APR. Análise morfológica de implantes do sistema Ti-Ta. Influência do ácido tranexâmico. Unopar Científica - Ciências Biológicas e da Saúde - Anais do 48º Encontro do GBMD 2012; 14:2
- Alves-Rezende MC, Okamoto T: Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. Braz Dent J. 1997; 8(1):13-9.
- Alving BM; Weinstein MJ; Finlayson JS; Menitone JE, Fratantoni JC: Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. Transfusion. 1995; 35:783-90.
- Balla VK, Banerjee S. Direct laser processing of a tantalum coating on titanium for bone replacement structures. Acta Biomaterialia. 2010;6(6): 2329-34.
- Beltrão G, Andrade M. Aspectos biológicos da utilização do gel de plasma rico em plaquetas na reconstrução de maxilares com enxerto. BCI 2001; 8:324-28.
- Cancian DCJ. Utilização de Biogran® e Calcitite® em defeitos ósseos. Estudo histológico em macacos cebus apella. [tese]. Araraquara: Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista;1998.
- Fernandes NI, Machado IG, Minello LF. Enxertos com osso autógeno e xenógeno: avaliação histológica. RGO. 1998;46(3):162-8.
- Bye FL, Krause ME, Regezi JA, Caffesse RG. Histologic evaluation of periodontal implants in biologically "closed" model. J Periodontol. 1987; 58(2):110-4.

- 18 Camarini ET, Yamashita HY, Farah GJ, Iwaki-Fo L, Pavan AJ. Utilização de biomateriais associados ou não ao plasma rico em plaquetas em cavidades ósseas cranianas. Estudo microscópico em cães. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2006; 199-206.
- 19 Carvalho PSP, Garcia-Júnior IR, Consolaro A, et al: Estudo experimental sobre matriz natural de osso esponjoso em cavidades ósseas. *Innovations Magazine* 1998;2: 13:6.
- 20 Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *Eur Cell Mater.* 2004; 13(8):1-10.
- 21 Oh S, Daraio C, Chen LH, Pisanic TR, Fiñones RR, Jin S. Significantly accelerated osteoblast cell growth on aligned TiO<sub>2</sub> nanotubes. *J Biomed Mater Res A.* 2006 ;78(1):97-103
- 22 Sheng J, Hu L, Xu S, Mo L, Tian H, Dai S. A study on formation of titanium oxide nanoribbons. *J Nanosci Nanotechnol.* 2011;11(11):9924-7.
- 23 Simson J, Crist J, Strehin I, Lu Q, Elisseeff JH. An orthopedic tissue adhesive for targeted delivery of intraoperative biologics. *J Orthop Res.* 2013; 31(3): 392-400.
- 24 Souza FA. Aplicação do copolímero pla/pgs adicionado ao fosfato de cálcio ao redor de implantes osseointegráveis instalados sem estabilidade primária em tibia de coelhos. Estudo biomecânico, histométrico e imunoistoquímico. [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba; 2006.
- 25 Wang K. The use of titanium for medical applications in the USA. *Mater Sci Eng A.*1996; 213(1-2): 134-7.
- 26 Wang N, LI H, Lu W, Li J, Wang J, Zhang Z, Liu Y. Effects of TiO<sub>2</sub> nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. *Biomaterials* 2011; 32(9): 6900-11.
- 27 Wei W, Shaw S, Lee K, Schmuki P. Rapid Anodic Formation of High Aspect Ratio WO<sub>3</sub> Layers with Self-Ordered Nanochannel Geometry and Use in Photocatalysis. *Chemistry.* 2012; 18(46):14622-6.
- 28 Wheeler DL, Stokes KE, Park HM, Hollinger JO. Evaluation of particulate Bioglass® in a rabbit radius osteotomy model. *J Biomed Mater Res* 1997; 35(2): 249-54.
- 29 Wheeler DL, Stokes K.E, Hoellrich RG, Chamberland DL, McLoughlin SW. Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. *J Biomed Mater Res* 1998; 41(4): 527-33.
- 30 Abiraman S, Varma HK, Umashankar PR, John A. Fibrin glue as an osteoinductive protein in a mouse model. *Biomaterials.* 2002 ;23(14):3023-31.
- 31 Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, Vacanti JP. Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):953-63.
- 32 Keating JF, McQueen MM. Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. *J Bone Jt Surg Br,* 2001; 83(1): 3-8.
- 33 Matras H - Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications. A review of the past 12 years. *Facial Plast Surg.* 1985;2(4):297-313.
- 34 Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003;31(1):27-33.
- 35 Cox S, Cole M, Mankarious S, Tawil N. Effect of tranexamic acid incorporated in fibrin sealant clots on the cell behavior of neuronal and nonneuronal cells. *J Neurosci Res.* 2003;72(6):734-46.
- 36 Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med.* 2005;257(3):209-23.
- 37 Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N, Gutmacher Z, Machtei EE. Dental Implants in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical study. *Implant Dent* 2003; 12(2):116-22.
- 38 Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. Crash-2 trial collaborators. Antifibrinolytic therapy for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004896.
- 39 Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(9): 1119-21.
- 40 Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, Crash-2 trial collaborators. Antifibrinolytic therapy for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004896.
- 41 Perka C, Schultz O, Spitzer RS, Lindenhayn K, Burmester GR, Sittinger M. Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits. *Biomaterials* 2000; 21(11): 1145-53.
- 42 You TM, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY, Lee HJ, Li J. Platelet-enriched fibrin glue and

- platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(3):417-22.
- 43 Hermeto LC, Rossi RD, Pádua SB, Pontes ER, Santana AE. Comparative study between fibrin glue and platelet rich plasma in dogs skin grafts. *Acta Cir Bras*. 2012;27(11):789-94.
- 44 Ten Hallers EJ, Jansen JA, Marres HA, Rakhorst G, Verkerke GJ. Histological assessment of titanium and polypropylene fiber mesh implantation with and without fibrin tissue glue. *J Biomed Mater Res A*. 2007 ;80(2):372-80.
- 45 Franco-Vidal V, Daculsi G, Bagot d'Arc M, Sterkers O, Smail M, Robier A, Bordure P, Claros P, Paiva A, Darrouzet V, Anthoine E, Bebear JP. Tolerance and osteointegration of TricOs(TM)/MBCP(®) in association with fibrin sealant in mastoid obliteration after canal wall-down technique for cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(4):358-65.
- 46 Furst W, Banerjee A, Redl H. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007 ;82(1):109-14.
- 47 Luz L, Sankarankutty A, Passos E, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento Jr B, Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma. *Rev Col Bras Cir*. 2012; 39(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>. Acesso em 01 de setembro de 2014
- 48 Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-32.
- 49 Hoylaerts M, Lijnen HR, Colleen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta*, 1981;673(1):75-85.
- 50 Levi M, Cromheecke ME, Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999;354(9194):1940-7.
- 51 Okamoto T, Alves-Rezende MC, Okamoto AC, Buscariolo IA, Garcia IR Jr: Osseous regeneration in the presence of fibrin adhesive material(Tissucol) and epsilon-aminocaproic acid (EACA). *Braz Dent J*. 6(2):77-83, 1995
- 52 Okamoto T, Okamoto R, Alves-Rezende MC, Gabrielli MF: Interference of the blood clot on granulation tissue formation after tooth extraction. *Histomorphological study in rats*. *Braz Dent J*. 1994; 5(2):85-92.
- 53 Alves Rezende MCR, Fiorin LG, Cury MTS, Gonçalves VM, Alves Rezende LGR, Wada CM, Rangel ALR, Alves Claro APR. Efeito do ácido tranexâmico associado à cola de fibrina sobre o reparo ósseo: estudo histológico em ratos. *Arch Health Invest*. 2014; 3(4): 59-65.
- 54 Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à saúde/Departamento de Atenção Especializada/Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Nota técnica sobre o uso do ácido tranexâmico – Disponível em [http:// portal.saude.gov.br /portal/arquivos](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos). Acesso em 02 de setembro de 2014.
- 55 Pescatore P, Verbeke C, Harle M, Manegold BC. Fibrin sealing in peptic ulcer bleeding: the fate of the clot. *Endoscopy*. 1998;30(6):519-23.
- 56 Dimitriu S. *Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded*. CRC Press 2001. Print ISBN: 978-0-8247-0569-5. eBook ISBN: 978-0-203-90467. Disponível em: [http://books.google.com.br/books/about/ Polymeric\\_ Biomaterials\\_ Revised\\_and\\_Expan.html?id=iCm1SJBDZwkC&redir\\_esc=](http://books.google.com.br/books/about/Polymeric_Biomaterials_Revised_and_Expan.html?id=iCm1SJBDZwkC&redir_esc=). Acesso em: 04 de setembro de 2014.
- 57 Kim BS, Sung HM, You HK, Lee J. Effects of fibrinogen concentration on fibrin glue and bone powder scaffolds in bone regeneration. *J Biosci Bioeng*. 2014;118(4):469-75.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

**Maria Cristina Rosifini Alves Rezende**

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP  
rezende@foa.unesp.br

Submetido em 13/10/2014

Aceito em 18/10/2014